

В два раза  
больше аргументов



107600 сум

ЭКВАТОР®

Состав: 1 таблетка содержит 5 мг нормодипина и 10 мг диротона  
Упаковка: 10 и 30 таблеток

## Преимущества ЭКВАТОРА

- ✓ Наиболее рациональная фиксированная комбинация гипотензивных средств
- ✓ Высокая эффективность в снижении АД
- ✓ Надежный контроль АД в течение суток без изменения циркадного ритма
- ✓ Максимальная органопротекция
- ✓ Удобство применения — 1 таблетка вместо двух 1 раз в сутки
- ✓ Идеальная переносимость, минимум побочных эффектов
- ✓ Метаболическая нейтральность
- ✓ Оптимальная стоимость лечения



ГЕДЕОН РИХТЕР О.А.О.  
Основано в 1901 году

"Книжный мир"  
Издательство

616.1/8  
0-512  
465765

Т. 1

А.Н. О कोरोков

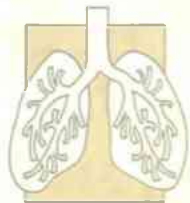
РУКОВОДСТВО

ПО ЛЕЧЕНИЮ  
ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

А.Н. О कोरोков

# РУКОВОДСТВО

ПО ЛЕЧЕНИЮ  
ВНУТРЕННИХ  
БОЛЕЗНЕЙ



6

# ФАРМАКАР

## ПРЕПАРАТЫ ДОВЕРИЯ

+3

### УЛЬТРАЦИН

#### Офлоксацин

Форма выпуска:  
таб. 200мг №10

Антибиотик группы  
фторхинолонов  
II поколения.



### АМОКСИКАР

#### Амоксициллин

Форма выпуска:  
сусп. 125мг/5мл 100мл  
сусп. 250мг/5мл 100мл  
капс. 250мг №16  
капс. 500мг №16

Антибиотик  
группы полусинтетических  
пеницилинов.



### АЗИКАР

#### Азитромицин

Форма выпуска: капс. 250мг №6  
капс. 500мг №2  
капс. 500мг №3  
капс. 500мг №6  
сусп. 200мг/5мл 22,5мл

Антибиотик группы  
макролидов,  
производное  
азалида.



### ЗИНЕКС

#### Цефуроксим

Форма выпуска:  
таб. 250мг №10  
таб. 500мг №10

Цефалоспирин  
II поколения.



43

PHARMACAR  
GERMAN PALESTINE

www.pharmacare.by

Уд. МЗ РБ № 19294/09/04 дд 28.10.2009  
В. Уд. МЗ РБ № 5075/01/06/07 дд 30.08.2011.  
Уд. МЗ РБ № 8410/03 дд 30.08.2008  
Рег. Уд. МЗ РБ № 8852/04 дд 30.08.2008  
Рег. Уд. МЗ РБ № 7327/05 дд 28.05.2010  
Рег. Уд. МЗ РБ № 5288/01/08 дд 30.10.2011  
Рег. Уд. МЗ РБ № 6830/02/07 дд 28.05.2012  
Рег. Уд. МЗ РБ № 2190/04 дд 28.11.2008

Л. Версия

Лечение пневмонии	1	1
Лечение бронхиальной астмы	91	2
Лечение острого бронхита	202	3
Лечение хронической обструктивной болезни легких	205	4
Лечение бронхоэктатической болезни	255	5
Лечение тромбоэмболии легочной артерии	258	6
Лечение хронической легочной гипертензии	280	7
Лечение плевритов	318	8
Лечение идиопатического фиброзирующего альвеолита	321	9
Лечение экзогенного аллергического альвеолита	328	10
Лечение токсического фиброзирующего альвеолита	330	11
Лечение лимфангиолейомиоматоза	332	12
Лечение гистиоцитоза X легких	333	13
Лечение альвеолярного протеиноза легких	334	14
Лечение идиопатического легочного гемосидероза	335	15
Лечение муковисцидоза	336	16
Лечение саркоидоза легких	344	17
Лечение анафилактического шока	349	18
Приложения	354	A
Предметный указатель	357	





А. Н. Окороков

# Руководство по лечению внутренних болезней

Том 1

Лечение болезней органов дыхания

*Издание третье,  
переработанное и дополненное*



Москва  
Медицинская литература  
2008

17 AUG 2010

УДК 616.1  
ББК 54.1  
О-51

616.1/2  
0-512  
Мед

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Автор, редакторы и издатели приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций и рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться. **Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных и технических средств.**

**Окороков А. Н.**

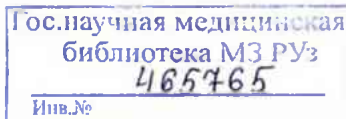
О-51 Руководство по лечению внутренних болезней: т. 1. Лечение болезней органов дыхания. — 3-е изд., перераб. и доп. / А. Н. Окороков. — М.: Мед. лит., 2008. — 384 с.: ил.

ISBN 978-5-89677-114-2

В первом томе третьего издания руководства по лечению болезней внутренних органов всесторонне излагается лечение болезней органов дыхания с учетом современных сведений, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе.

Для терапевтов и врачей других специальностей.

УДК 616.1  
ББК 54.1



Сайт издательства в Интернете: [www.medlit.biz](http://www.medlit.biz)

ISBN 978-5-89677-114-2 (том 1)  
ISBN 978-5-89677-115-9  
ISBN 978-985-6332-17-6

© А. Н. Окороков, 2008  
© изд. Б. И. Чернин,  
изд. Ф. И. Плешков, 2008

# Содержание

## Глава 1

Лечение пневмонии .....	1
Лечебный режим .....	2
Организация лечения пневмонии на дому .....	4
Лечебное питание .....	5
Этиотропное лечение .....	5
Антибактериальные препараты для лечения острой пневмонии .....	7
Бета-лактамы антибиотиков .....	7
Группа пенициллинов .....	9
Группа цефалоспоринов .....	15
Группа монобактамов .....	19
Группа карбапенемов .....	19
Группа аминогликозидов .....	20
Группа тетрациклинов .....	23
Группа макролидов .....	24
Группа кетолидов .....	28
Группа левомицетина .....	29
Группа линкозамидов .....	29
Группа рифампицинов .....	30
Группа полимиксинов .....	31
Группа гликопептидов .....	31
Группа фузидиевой кислоты .....	32
Группа хинолонов .....	33
Группа оксазолидинонов .....	36
Группа хиноксолина .....	36
Группа нитроимидазолов .....	36
Комбинированное назначение антибактериальных препаратов .....	37
Антибактериальная терапия внегоспитальной пневмонии .....	37
Эмпирическая антибактериальная терапия внегоспитальной пневмонии (стартовая терапия) .....	38
Рациональная антибактериальная терапия внегоспитальной пневмонии с учетом установленной этиологии заболевания .....	41
Антибактериальная терапия пневмококковой пневмонии .....	41
Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной гемофильной палочкой .....	43
Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной микоплазмой, легионеллами, хламидиями .....	43
Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной клебсиеллой .....	47
Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной моракселлой .....	48
Антибактериальная терапия госпитальной пневмонии .....	48
Эмпирическая антибактериальная терапия госпитальной пневмонии .....	49
Антибактериальная терапия пневмонии, развившейся в отделении интенсивной терапии и реанимации .....	52
Антибактериальная терапия аспирационной пневмонии .....	54
Антибактериальная терапия пневмонии на фоне сахарного диабета или комы различной этиологии .....	54
Антибактериальная терапия пневмонии на фоне лейкопении и нейтропении .....	54
Рациональная антибактериальная терапия госпитальной пневмонии с учетом установленной этиологии заболевания .....	55
Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной синегнойной палочкой .....	55
Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной кишечной палочкой .....	56
Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной <i>Enterobacter morganelle Serratia</i> .....	57
Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной <i>Acinetobacter</i> .....	57

Антибактериальная терапия стафилококковой пневмонии .....	57
Антибактериальная терапия стрептококковой пневмонии .....	59
Лечение пневмонии, вызванной нейссериями, моракселлами .....	59
Лечение актиномикоза легких .....	59
Лечение аспергиллеза легких .....	59
Лечение кандидомикоза легких .....	60
Лечение цитомегаловирусной пневмонии .....	60
Лечение герпес-вирусной инфекции .....	60
Лечение пневмоцистной пневмонии .....	60
<b>Патогенетическое лечение .....</b>	<b>61</b>
Восстановление дренажной функции бронхов .....	61
Нормализация тонуса бронхиальной мускулатуры .....	62
Иммуномодулирующая терапия .....	62
Антиоксидантная терапия .....	65
Улучшение функции системы местной бронхопульмональной защиты .....	65
Борьба с интоксикацией .....	66
<b>Симптоматическое лечение .....</b>	<b>66</b>
Противокашлевые средства .....	66
Жаропонижающие и болеутоляющие средства, противовоспалительные препараты .....	67
<b>Борьба с осложнениями острой пневмонии .....</b>	<b>68</b>
Лечение сепсиса .....	68
Лечение инфекционно-токсического шока .....	73
Лечение острой дыхательной недостаточности .....	80
Лечение отека легких .....	83
Лечение ДВС-синдрома .....	84
Лечение абсцесса легких .....	84
Лечение эмпиемы плевры .....	85
<b>Физиотерапия, ЛФК, дыхательная гимнастика .....</b>	<b>85</b>
Ингаляционная терапия .....	85
Электрофорез .....	85
Электрическое поле УВЧ .....	85
Индуктотермия .....	85
Сверхвысокочастотное электромагнитное поле (СВЧ-терапия) .....	86
Аппликации парафина, озокерита, грязи, иглорефлексотерапия .....	86
Лечебная физическая культура .....	86
Массаж грудной клетки .....	87
Санаторно-курортное лечение и реабилитация .....	87
Диспансеризация .....	87
Профилактика пневмонии путем вакцинации .....	88
<b>Лечение затяжной пневмонии .....</b>	<b>89</b>
<b>Глава 2</b>	
<b>Лечение бронхиальной астмы .....</b>	<b>91</b>
Классификация .....	92
Этиологическая классификация бронхиальной астмы .....	92
Классификация по степени тяжести .....	93
Цели лечения .....	95
Лечение аллергической (атопической) бронхиальной астмы .....	96
Устранение воздействия факторов риска обострения бронхиальной астмы или персистирования ее симптомов .....	97
Этиологическое лечение .....	98
Специфическая гипосенсибилизация .....	101
Неспецифическая десенсибилизация .....	102
Иммуномодулирующая терапия .....	103
Применение небулайзеров .....	106
Базисная терапия бронхиальной астмы .....	108



Противовоспалительные средства .....	108
Ингаляционные глюкокортикоиды .....	108
Системная глюкокортикоидная терапия .....	117
Стабилизаторы клеточных мембран .....	121
Антилейкотриеновые препараты .....	123
Длительно действующие бронходилататоры .....	125
$\beta_2$ -Адреностимуляторы .....	125
Комбинированные препараты .....	128
Длительно действующие метилксантины .....	130
Длительно действующие М-холинолитики .....	134
Методика проведения медикаментозной терапии, направленной на удлинение ремиссии и достижение контроля за течением бронхиальной астмы .....	135
Лекарственные средства для купирования приступа бронхиальной астмы .....	143
Селективные $\beta_2$ -адреностимуляторы быстрого, короткого действия .....	143
$\beta_1$ , $\beta_2$ , $\alpha$ -Адреностимуляторы .....	148
М-холинолитики быстрого, короткого действия .....	150
Системные глюкокортикоидные препараты .....	151
Парентеральные препараты теофиллинов короткого действия .....	152
Лечебная тактика при обострении бронхиальной астмы .....	153
Степени тяжести обострения бронхиальной астмы .....	153
Лечение обострения бронхиальной астмы .....	153
Лечение астматического статуса .....	164
Натуротерапия и физиотерапия бронхиальной астмы .....	172
Санаторно-курортное лечение бронхиальной астмы .....	191
Особенности лечения некоторых клинико-патогенетических форм бронхиальной астмы .....	191
Особенности лечения инфекционно-зависимой формы бронхиальной астмы .....	191
Особенности лечения глюкокортикозависимого варианта бронхиальной астмы .....	192
Особенности лечения дизовариального варианта бронхиальной астмы .....	193
Особенности лечения аутоиммунного варианта бронхиальной астмы .....	193
Особенности лечения нервно-психического варианта бронхиальной астмы .....	194
Особенности лечения астмы физического усилия .....	194
Особенности лечения аспириновой астмы .....	196
Особенности лечения холинергической (ваготонической) бронхиальной астмы .....	197
Особенности лечения пищевой бронхиальной астмы .....	198
Особенности лечения ночной бронхиальной астмы .....	198
Беременность и бронхиальная астма .....	200
Оценка контроля бронхиальной астмы .....	200
Диспансерное наблюдение .....	200

### Глава 3

<b>Лечение острого бронхита .....</b>	<b>202</b>
Режим, диета .....	202
Физиотерапевтическое лечение .....	202
Медикаментозное лечение .....	203

### Глава 4

<b>Лечение хронической обструктивной болезни легких .....</b>	<b>205</b>
Определение .....	205
Классификация .....	206
Основные цели и направления лечения ХОБЛ .....	207
Снижение влияния факторов риска развития ХОБЛ .....	208
Образовательные программы .....	209
Лечение ХОБЛ при стабильном течении заболевания .....	210
Бронходилатирующие средства .....	211
Антихолинергические бронходилататоры .....	212
$\beta_2$ -Адреностимуляторы .....	214
Комбинированные ингаляционные бронхорасширяющие средства .....	216

Теофиллины длительного действия .....	217
Тактика назначения бронходилатирующих препаратов при ХОБЛ .....	217
Глюкокортикоиды .....	218
Вакцины .....	220
Отхаркивающие средства, фитотерапия .....	220
Средства, стимулирующие отхаркивание .....	221
Муколитические препараты .....	224
Мукорегуляторы .....	225
Регидрататоры слизистого секрета .....	226
Итоговые рекомендации по применению отхаркивающих средств .....	226
Иммуномодулирующие средства, улучшение функции местной бронхопульмональной защиты .....	227
Лечение зреласлом .....	229
Кислородотерапия .....	230
Длительная домашняя вентиляция легких .....	231
Стимуляторы дыхания .....	232
Хирургическое лечение .....	233
Реабилитационные мероприятия .....	233
Лечебная физкультура .....	234
Коррекция нутритивного статуса .....	234
Физиотерапия .....	235
Санаторно-курортное лечение .....	235
Диспансерное наблюдение .....	236
Лечение легочной гипертензии при ХОБЛ .....	236
Комплексная терапия на разных стадиях ХОБЛ .....	237
Лечение ХОБЛ на стадии обострения .....	240
Определение степени тяжести обострения ХОБЛ .....	242
Показания к госпитализации .....	242
Показания к госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации .....	243
Программа лечения больных с обострением ХОБЛ .....	244
Бронходилататоры .....	244
Глюкокортикоиды .....	246
Антибактериальная терапия .....	246
Оксигенотерапия .....	251
Неинвазивная вентиляция легких .....	252
ИВЛ .....	252
Протоколы лечения больных с обострением ХОБЛ .....	253
<b>Глава 5</b>	
<b>Лечение бронхоэктатической болезни .....</b>	<b>255</b>
Антибактериальная и противовоспалительная терапия .....	255
Санация бронхиального дерева, выведение гнойного бронхиального содержимого и мокроты .....	256
Дезинтоксикационная терапия .....	256
Иммуномодулирующая терапия, нормализация общей и легочной реактивности .....	256
Санация верхних дыхательных путей .....	256
ЛФК, массаж, дыхательная гимнастика, физиотерапия, санаторно-курортное лечение .....	256
Хирургическое лечение .....	257
Диспансеризация .....	257
<b>Глава 6</b>	
<b>Лечение тромбоза легочной артерии .....</b>	<b>258</b>
Неотложная помощь на догоспитальном этапе .....	258
Обезболивание .....	258
Введение гепарина внутривенно .....	258
Купирование гипоксемии .....	259
Уменьшение легочной гипертензии .....	259
Купирование коллапса .....	259

Экстренная помощь при развитии опасных для жизни синдромов .....	260
Оказание стационарной помощи .....	260
Тромболитическая терапия .....	260
Гепаринотерапия .....	266
Лечение непрямыми антикоагулянтами .....	269
Купирование боли и коллапса .....	275
Снижение давления в малом круге кровообращения .....	275
Длительная кислородная терапия .....	275
Антибиотикотерапия .....	275
Хирургическое лечение .....	275
Профилактика .....	276
Профилактика ТЭЛА у хирургических больных .....	276
Первичная профилактика ТЭЛА при заболеваниях внутренних органов .....	277
<b>Глава 7</b>	
<b>Лечение хронической легочной гипертензии .....</b>	<b>280</b>
Лечебная программа .....	284
Общие мероприятия .....	284
Кислородная терапия .....	286
Применение периферических вазодилататоров .....	287
Лечение антагонистами кальция .....	287
Лечение простаглицлином и его синтетическими аналогами .....	290
Лечение антагонистами рецепторов эндотелина-1 .....	292
Лечение ингибиторами фосфодизстеразы типа 5 .....	294
Лечение оксидом азота и аргинином .....	296
Лечение нитратами пролонгированного действия .....	296
Комбинированная вазодилатирующая терапия .....	297
Лечение диуретиками .....	297
Лечение сердечными гликозидами и инотропными средствами .....	298
Лечение пероральными антикоагулянтами .....	298
Хирургическое лечение .....	299
Алгоритм лечения больных с легочной артериальной гипертензией .....	299
Особенности лечения отдельных форм легочной артериальной гипертензии .....	302
Особенности лечения идиопатической легочной артериальной гипертензии .....	302
Особенности лечения легочной артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких .....	305
Особенности лечения легочной артериальной гипертензии, возникающей при поражении левых отделов сердца .....	311
Особенности лечения легочной артериальной гипертензии при врожденных пороках сердца .....	313
Особенности лечения легочной артериальной гипертензии при синдроме сонных апноэ .....	314
Особенности лечения порто-пульмональной артериальной гипертензии .....	314
Особенности лечения легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани .....	315
Особенности лечения легочной артериальной гипертензии при вено-окклюзионной болезни легких и гемангиоматозе легочных капилляров .....	316
Особенности лечения легочной артериальной гипертензии у ВИЧ-инфицированных больных .....	316
Диспансерное наблюдение больных с легочной гипертензией .....	316
<b>Глава 8</b>	
<b>Лечение плевритов .....</b>	<b>318</b>
Этиологическое лечение .....	318
Применение противовоспалительных и противокашлевых средств .....	319
Эвакуация экссудата .....	319
Повышение общей реактивности организма и иммуномодулирующая терапия .....	319
Дезинтоксикация и коррекция нарушений белкового обмена .....	319
Физиотерапия, ЛФК, массаж .....	320

<b>Глава 9</b>	
<b>Лечение идиопатического фиброзирующего альвеолита</b> .....	<b>321</b>
Немедикаментозное лечение и реабилитационные мероприятия .....	322
Медикаментозная терапия .....	323
Трансплантация легких .....	326
Диспансерное наблюдение .....	326
Прогноз .....	327
<b>Глава 10</b>	
<b>Лечение экзогенного аллергического альвеолита</b> .....	<b>328</b>
Глюкокортикоиды .....	328
Цитостатики .....	328
Прогноз .....	329
<b>Глава 11</b>	
<b>Лечение токсического фиброзирующего альвеолита</b> .....	<b>330</b>
<b>Глава 12</b> .....	<b>332</b>
<b>Лечение лимфангиолейомиоматоза</b> .....	<b>332</b>
<b>Глава 13</b>	
<b>Лечение гистиоцитоза Х легких</b> .....	<b>333</b>
<b>Глава 14</b>	
<b>Лечение альвеолярного протеиноза легких</b> .....	<b>334</b>
<b>Глава 15</b>	
<b>Лечение идиопатического легочного гемосидероза</b> .....	<b>335</b>
<b>Глава 16</b>	
<b>Лечение муковисцидоза</b> .....	<b>336</b>
Лечебная программа .....	336
Немедикаментозное дренирование бронхиального дерева и лечебная физкультура .....	337
Диетотерапия и коррекция нутритивного статуса .....	337
Муколитическая терапия .....	337
Антибактериальная терапия .....	338
Заместительная терапия недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы .....	339
Поливитаминотерапия .....	341
Лечение осложнений муковисцидоза .....	341
Прогноз .....	343
<b>Глава 17</b>	
<b>Лечение саркоидоза легких</b> .....	<b>344</b>
Стадии саркоидоза .....	344
Медикаментозное лечение .....	345
Глюкокортикоидная терапия .....	345
Лечение цитостатиком метотрексатом .....	346
Лечение цитостатиком азатиоприном .....	346
Экстракорпоральные методы лечения .....	347
Физиотерапевтические методы лечения .....	347
Трансплантация легких .....	347
Диспансерное наблюдение .....	347
Прогноз .....	348
<b>Глава 18</b>	
<b>Лечение анафилактического шока</b> .....	<b>349</b>
Этиология анафилактического шока .....	349
Патогенез анафилактического шока .....	349
Основные клинические проявления анафилактического шока .....	349
Этапы лечения анафилактического шока .....	350

Этап первичной (немедленной) терапии .....	350
Введение адреналина .....	350
Обеспечение проходимости дыхательных путей .....	351
Восполнение объема циркулирующей крови .....	351
Применение вазопрессорных аминов .....	351
Проведение реанимационных мероприятий .....	351
Этап последующей терапии (вторичных терапевтических мероприятий) .....	352
Применение антигистаминных средств .....	352
Применение глюкокортикоидных препаратов .....	352
Кулирование бронхоспазма .....	352
Продолжительные вдыхания кислорода .....	352
Восполнение объема циркулирующей крови .....	352
Применение натрия гидрокарбоната .....	353
Поддержание нормальной проходимости дыхательных путей .....	353
Применение пенициллиназы .....	353
Наблюдение и профилактические мероприятия .....	353
<b>А. Приложения .....</b>	<b>354</b>
<b>Предметный указатель .....</b>	<b>357</b>

**А.Н.Окороков**

## **ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ**

Руководство в 10 томах

**4596 страниц надежной, современной, исчерпывающей информации для терапевтов и врачей других специальностей...**



**Том 1**  
Болезни органов пищеварения

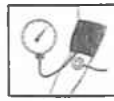
**Т. 6–10. Болезни сердца и сосудов**

**Том 6**  
Атеросклероз  
Ишемическая болезнь сердца



**Том 2**  
Ревматические болезни и системные заболевания соединительной ткани  
Эндокринные заболевания

**Том 7**  
Артериальная гипертензия  
Артериальная гипотензия  
Синкопальные состояния  
Нейро-циркуляторная дистония



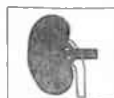
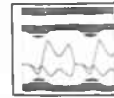
**Том 3**  
Болезни органов дыхания

**Том 8**  
Болезни миокарда  
Сердечная недостаточность



**Том 4**  
Болезни системы крови

**Том 9**  
Болезни перикарда  
Болезни эндокарда  
Приобретенные пороки сердца



**Том 5**  
Болезни системы крови  
Болезни почек

**Том 10**  
Врожденные пороки сердца у взрослых  
Нарушения сердечного ритма и проводимости  
Опухоли сердца  
Метаболический синдром





# Список сокращений

- FiO<sub>2</sub> ..... фракция кислорода во вдыхаемой смеси
- PORT ..... Pneumonia Outcomes Research Team
- PSI ..... Pneumonia Severity Index
- SaO<sub>2</sub> ..... насыщение артериальной крови кислородом
- VO<sub>2</sub> ..... потребление кислорода организмом
- АД ..... артериальное давление
- АУФОК ..... аутоотрафизия ультрафиолетом облученной крови
- БА ..... бронхиальная астма
- БАТ ..... биологически активные точки
- ВИЧ ..... вирус иммунодефицита человека
- ВЛГД ..... волевая ликвидация глубокого дыхания
- ВОЗ ..... Всемирная Организация Здравоохранения
- ГКС ..... глюкокортикостероиды
- ДАИ ..... дозированные аэрозольные ингаляторы
- ДВС ..... диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ДДМП ..... дыхание через дозируемое мертвое пространство
- ДЗЛА ..... давление заклинивания легочной артерии
- ДКВ ..... диатермия коротковолновая
- ДМВ ..... дециметровые волны
- ДНК ..... дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДПИ ..... сухие дозированные ингаляторы с сухим порошком
- ЖЕЛ ..... жизненная емкость легких
- ИБС ..... ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ ..... искусственная вентиляция легких
- ИГКС ..... ингаляционные глюкокортикостероиды
- ИМАЗ ..... интенсивный массаж асимметричных зон
- ЛФК ..... лечебная физическая культура
- МИЧТ ..... международный индекс чувствительности тромбопластина
- МКБ-Х ..... Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МНО ..... международное нормализованное отношение
- НЛБ ..... недельная лабильность бронхов
- НЛР ..... нежелательные лекарственные реакции
- НПВС ..... нестероидные противовоспалительные средства
- ОДН ..... острая дыхательная недостаточность
- ОИТ ..... отделение интенсивной терапии
- ОПСС ..... общее периферическое сопротивление сосудов
- ОРДС ..... острый респираторный дистресс-синдром
- ОРЗ ..... острое респираторное заболевание
- ОФВ<sub>1</sub> ..... объем форсированного выдоха в литрах за первую секунду
- ПИ ..... порошок ингалятор
- ПСВ ..... пиковая скорость выдоха
- РАСХИ ..... Российская Ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям
- РНК ..... рибонуклеиновая кислота
- СВ ..... сердечный выброс
- СВЧ ..... сверхвысокие частоты
- СИ ..... сердечный индекс
- СЛБ ..... суточная лабильность бронхов
- СМВ ..... сантиметровые волны
- СОЭ ..... скорость оседания эритроцитов
- СПБ ..... среднесуточная проходимость бронхов
- ССС ..... сердечно-сосудистая система
- СШ ..... септический шок
- ТО<sub>2</sub> ..... транспорт кислорода
- УВЧ ..... ультравысокие частоты
- УФО ..... ультрафиолетовое облучение
- ФАТ ..... фактор, активизирующий тромбоциты
- ХЛС ..... хроническое легочное сердце
- ХОБЛ ..... хроническая обструктивная болезнь легких
- ЦВД ..... центральное венозное давление
- ЦНС ..... центральная нервная система
- ЧСС ..... частота сердечных сокращений
- ЭКГ ..... электрокардиограмма

ТЭП

## Предисловие к третьему изданию

Дорогие читатели!

Успешная врачебная деятельность предполагает правильную диагностику заболевания и его эффективное лечение с учетом последних достижений современной медицины.

Со времени выхода в свет предыдущего четвертого издания руководства по лечению заболеваний внутренних органов прошел достаточно долгий срок, за который произошли значительные изменения в учении об этиологии и патогенезе ряда заболеваний внутренних органов, что, разумеется, привело к изменению представлений и о методах их лечения.

Все это потребовало значительного изменения содержания руководства.

При написании руководства автор использовал собственный многолетний опыт врачебной и научно-педагогической деятельности, а также проанализировал результаты научных исследований ведущих отечественных и зарубежных терапевтических школ.

В частности, глава по лечению пневмонии существенно переработана с учетом появившихся в распоряжении врача новых высокоэффективных антибактериальных препаратов, а также в соответствии с последними рекомендациями по диагностике и лечению внебольничной пневмонии у взрослых американского общества инфекционистов и Российского респираторного общества (2003, 2006).

В главе по лечению бронхиальной астмы отражены международные рекомендации «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA-2005), а также ее последние модификации (GINA-2006).

Изложение материала в главе по лечению хронической обструктивной болезни легких строится в соответствии с международной программой «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (GOLD, пересмотр 2006 г.) и клиническими рекомендациями Российского респираторного общества (2007).

Все другие главы первого тома руководства также существенно переработаны с добавлением большого объема современного материала.

В предлагаемом Вашему вниманию новом издании многолетнего руководства представлены современные, патогенетически обоснованные медикаментозные и немедикаментозные методы лечения заболеваний внутренних органов, при этом основное внимание уделено методам лечения, изученным с позиций доказательной медицины.

В начале каждой главы приводится определение заболевания, затем лечебная программа и далее обстоятельно излагаются все ее направления.

При изложении медикаментозного лечения обсуждаются механизм действия лекарственных препаратов, побочные эффекты, показания и противопоказания к их назначению. Большое внимание уделено немедикаментозным методам лечения (режим, лечебное питание, физиотерапевтическое лечение, лечебная физкультура и др.), а также диспансерному наблюдению при заболеваниях внутренних органов.

Автор старался излагать материал в доступной форме, адаптированной к практической работе врача-терапевта.

Многолетний опыт руководства по лечению заболеваний внутренних органов предназначено для терапевтов, врачей других специальностей, студентов старших курсов медицинских университетов, стажеров, клинических ординаторов, слушателей факультетов повышения квалификации врачей.

В первом томе излагается современное лечение заболеваний органов дыхания, в последующих томах — лечение заболеваний органов пищеварения, эндокринной системы, ревматических заболеваний и системных болезней соединительной ткани, сердечно-сосудистых и гематологических заболеваний.

Автор надеется, что руководство принесет пользу врачам в их нелегкой, но благородной работе.

Все критические замечания и пожелания будут приняты с благодарностью.

С пожеланием крепкого здоровья и успехов.

Профессор А. Н. Окорочков  
г. Витебск



Лечебный режим .....	2
Лечебное питание .....	5
Этиотропное лечение .....	5
Патогенетическое лечение .....	61
Борьба с интоксикацией .....	66
Симптоматическое лечение .....	66
Борьба с осложнениями острой пневмонии .....	68
Физиотерапия, ЛФК, дыхательная гимнастика .....	85
Санаторно-курортное лечение и реабилитация .....	87
Диспансеризация .....	87
Профилактика пневмоний путем вакцинации .....	88
Лечение затяжной пневмонии .....	89

Пневмонии — группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с внутриаппаратной экссудацией, выявляемым при физикальном и рентгенологическом исследовании, а также выраженными в различной степени лихорадочной реакцией и интоксикацией (А. И. Синопальников, 2005).

Для правильной организации лечебных мероприятий при пневмонии большое значение имеет ее рациональная классификация.

В МКБ-Х (Международной классификации болезней 10-го пересмотра, 1992 г.) приводится этиологическая классификация, то есть пневмонии классифицируются в зависимости от вида возбудителя, вызывающего пневмонию. Такой подход, разумеется, оправдан, потому что предполагает проведение целенаправленного этиологического лечения. Однако точная этиологическая диагностика пневмонии затруднительна, занимает продолжительное время и не всегда возможна в связи с недостаточной оснащенностью бактериологических лабораторий и отсутствием в ряде случаев необходимых реактивов, а также отсутствием у 30 % больных продуктивного кашля и, следовательно, невозможностью получить мокроту для бактериоскопического и бактериологического контроля.

В настоящее время наибольшей популярностью пользуется классификация пневмоний,

основанная на рекомендациях Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (1995), учитывающая условия развития пневмонии, состояние иммунной системы и особенности инфицирования легочной ткани. В соответствии с этой классификацией выделяют следующие клинические формы (варианты) пневмонии: внегоспитальная (развивается вне лечебного учреждения); госпитальная (развивается во время пребывания в больничном учреждении); «атипичная» пневмония и пневмония у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета. Классификация имеет огромное практическое значение, так как при каждой указанной форме существует спектр наиболее частых возбудителей, вызывающих заболевание, что важно учитывать при антибактериальной терапии. Однако классификация должна также отражать и такие важные разделы, как степень тяжести пневмонии, ее локализацию, протяженность и осложнения.

С учетом всего вышесказанного целесообразно классифицировать пневмонии следующим образом (табл. 1.1).

**Таблица 1.1.** Классификация пневмоний

1. Этиологические варианты пневмоний: бактериальные, микоплазменные, вирусные и прочие (с указанием вида возбудителя)
2. Клинико-эпидемиологические варианты пневмоний (в зависимости от условий возникновения):
  - 2.1. Внегоспитальная пневмония
  - 2.2. Госпитальная пневмония
  - 2.3. Аспирационная пневмония
  - 2.4. Атипичные пневмонии<sup>1</sup>
  - 2.5. Пневмонии на фоне нейтропении.
  - 2.6. Пневмонии у лиц с иммунодефицитными состояниями
3. Локализация и протяженность пневмонии
4. Степень тяжести пневмонии
5. Осложнения (легочные и внелегочные)
6. Фаза заболевания (разгар, разрешение, реконвалесценция, затяжное течение)

<sup>1</sup> **Примечание:** атипичные пневмонии вызываются внутриклеточными патогенами (легионеллами, хламидиями, микоплазмами).

*Основные направления лечебной программы при пневмонии:*

1. Лечебный режим.
2. Лечебное питание.
3. Этиотропное лечение.
4. Патогенетическое лечение: восстановление дренажной функции бронхов, улучшение функции системы местной бронхопульмональной защиты, иммуномодулирующая терапия, применение антиоксидантных средств.
5. Борьба с интоксикацией.
6. Симптоматическое лечение.
7. Борьба с осложнениями острой пневмонии.
8. Физioterapia, ЛФК, массаж, дыхательная гимнастика.
9. Санаторно-курортное лечение, реабилитация и диспансеризация больных.

## Лечебный режим

В настоящее время принято считать, что значительное количество взрослых больных с внебольничной пневмонией (разумеется, при легком, несложном течении) может лечиться амбулаторно или в условиях дневного стационара лечебного учреждения. Однако, наряду с этим возможно и такое течение пневмонии, когда больной нуждается в госпитализации в терапевтическое или специализированное пульмонологическое отделение, или даже в отделение интенсивной терапии. Врач должен тщательно оценить общее состояние больного, степень тяжести пневмонии, риск развития осложнений, риск смерти, психосоциальный статус больного и вовремя принять решение о госпитализации больного.

В Российских клинических рекомендациях «Внебольничная пневмония у взрослых» (А. Г. Чукалин, А. И. Синапальников, Л. С. Страчунский, Р. С. Козлов, С. А. Рачина, С. В. Яковлев, 2006) приводятся следующие показания к госпитализации больных с внебольничной пневмонией:

- данные физического исследования больного: нарушение сознания; одышка (число дыханий  $> 30$  в 1 мин); артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление  $< 90$  мм рт. ст., диастолическое артериальное давление  $< 60$  мм рт. ст.), частота сокращений сердца  $> 125$  в 1 мин,  $t^{\circ}$  тела  $< 35,5$  или  $> 40^{\circ}C$ ;
- лабораторные данные: количество лейкоцитов периферической крови  $< 4,0 \times 10^9/л$  или  $> 25,0 \times 10^9/л$ ;  $СаО_2 < 92\%$  (по данным пульсоксиметрии);  $РаО_2 < 60$  мм рт. ст. и/или  $РаСО_2 > 50$  мм рт. ст. при дыхании ком-

натным воздухом; креатинин сыворотки крови  $> 176,7$  мкмоль/л или азот мочевины  $> 7,0$  ммоль/л (азот мочевины = мочевина, ммоль/л: 2,14); гематокрит  $< 30\%$  или  $Hb < 90$  г/л;

- рентгенологические данные: пневмоническая инфильтрация, локализуемая более чем в одной доле; наличие полости (полостей) распада; плевральный выпот; быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации  $> 50\%$  в течение ближайших 2 суток);
- внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.);
- сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом ( $pH < 7,35$ ), коагулопатией.
- невозможность адекватного ухода и выполнения врачебных предписаний в домашних условиях

Выделены также группы больных, стационарное лечение для которых является предпочтительным:

- возраст старше 60 лет;
- наличие сопутствующих заболеваний (хронический бронхит/ХОБЛ, бронхоэктазы, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания);
- неэффективность стартовой антибактериальной терапии;
- желание пациента и/или членов его семьи. Резюмируя, можно сказать, что в стационаре лечатся преимущественно больные со среднетяжелой и тяжелой пневмонией, больные пожилого возраста, лица, страдающие сопутствующими заболеваниями, а также пациенты, нуждающиеся в госпитализации по социальным показаниям.

В Российских клинических рекомендациях «Внебольничная пневмония у взрослых» (2006) приводятся также критерии тяжелого течения внебольничной пневмонии, требующие госпитализации в отделение интенсивной терапии:

- одышка (число дыханий  $> 30$  в 1 мин);
- систолическое артериальное давление  $< 90$  мм рт. ст.;
- двусторонняя или многодолевая пневмоническая инфильтрация;
- быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких;



- септический шок или необходимость введения вазопрессоров > 4 ч;
- острая почечная недостаточность.

При наличии любого из перечисленных признаков больного следует немедленно госпитализировать в отделение интенсивной терапии.

В Рекомендациях Американского общества инфекционистов «Диагностика и лечение внебольничной пневмонии» (2003) также подчеркивается, что решение о госпитализации — это одно из самых важных в лечении внебольничной пневмонии. Решение о госпитализации предлагается принимать в три этапа: 1) выявить сопутствующие заболевания, из-за которых оставлять больного дома опасно; 2) определить группу риска по системе PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), больных из I, II, III групп риска рекомендуется лечить амбулаторно; 3) оценить общее состояние больного и факторы, из-за которых лечение на дому нежелательно.

Критерии определения группы риска возможного летального исхода при внегоспитальной пневмонии представлены в табл. 1.2.

Оценка состояния больного по системе PORT или по шкале PSI (Pneumonia Severity Index — индекс тяжести пневмонии) позволяет отнести больного к одному из 5 классов (групп) риска.

**I класс** — к I классу риска относят больных, соответствующих следующим критериям: возраст < 50 лет, нет сопутствующих заболеваний (печеночной, сердечной, почечной недостаточности, злокачественных новообразований, цереброваскулярных заболеваний), нормальные или незначительно повышенные основные физиологические показатели, отсутствие нарушений сознания.

**II-V классы** риска составляют пациенты, не соответствующие I классу и набравшие определенную сумму баллов по системе PORT.

**II класс** — сумма баллов 70 и менее,

**III класс** — сумма баллов 71–90,

**IV класс** — сумма баллов 91–130,

**V класс** — сумма баллов > 130.

Fine и соавт. (1997) приводят следующие данные о летальности при различных классах риска и месте лечения (табл. 1.3).

Как видно из таблицы 3, больные, которых можно отнести к I или II классу риска, имеют минимальную вероятность летального исхода и, конечно, могут лечиться амбулаторно. Больные, относящиеся к III классу риска, могут нуждаться в непродолжительном стационарном лечении, но большей частью лечатся амбулаторно. Пациенты, которые относятся к IV и V классам риска, имеют высокий риск неблагоприятного исхода и должны лечиться в стационаре.

Значительно проще использовать шкалу *CRB-65*, предложенную Lim и соавт. (2003), для принятия решения о выборе места лечения больно-го пневмонией. Необходимо констатировать наличие следующих симптомов и признаков:

**Таблица 1.2.** Определение группы риска возможного летального исхода при пневмонии (система PORT — Pneumonia Outcomes Research Team)

Признак	Баллы
<i>Возраст:</i>	
мужчины	Годы
женщины	Годы — 10
Проживание в доме престарелых	10
<i>Сопутствующие заболевания:</i>	
онкологические болезни	30
заболевания печени	20
сердечная недостаточность	10
сердечно-сосудистые заболевания	10
цереброваскулярные заболевания	10
заболевания почек	10
<i>Физикальные данные:</i>	
нарушение сознания	20
частота дыхания $\geq 30$ в 1 мин	20
систолическое АД < 90 мм рт. ст.	20
температура тела < 35° или $\geq 40^\circ\text{C}$	10
частота сокращений сердца $\geq 125$ в 1 мин	10
плевральный выпот	10
<i>Лабораторные данные:</i>	
pH артериальной крови < 7,35	30
азот мочевины > 10,7 ммоль/л	20
натрий < 130 ммоль/л	20
глюкоза плазмы > 13,9 ммоль/л	10
гематокрит < 30 %	10
$\text{PaO}_2$ < 60 мм рт. ст.	10

**Примечания:**

онкологические болезни — учитываются злокачественные опухоли с «активным» течением или диагностированные в течение последнего года, исключая рак кожи;

заболевания печени — учитываются цирроз печени и хронический активный гепатит, диагностированные клинически и/или гистологически;

сердечная недостаточность — учитываются случаи хронической сердечной недостаточности вследствие систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, документированные данными анамнеза, физикального, рентгенологического, эхокардиографического обследования;

заболевания почек — учитываются хронические заболевания почек или повышение концентрации в крови креатинина, азота мочевины;

цереброваскулярные заболевания — учитываются случаи актуального инсульта, транзиторной ишемической атаки или документированные с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга остаточные явления после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения.

Таблица 1.3. Летальность при различных классах риска при пневмонии и выбор места лечения

Классы риска	Сумма баллов	Летальность, %	Место лечения
I	*	0,1	Амбулаторно
II	≤ 70	0,6	Амбулаторно
III	71–90	0,9–2,8	Стационар
IV	91–130	8,2–9,3	Стационар
V	> 130	27,0–29,2	Стационар

Примечание: \* отсутствие предикторов неблагоприятного исхода.

- нарушение сознания (С);
- частота дыханий > 30 в мин (R);
- артериальное давление
  - систолическое < 90 мм рт. ст.;
  - диастолическое < 60 мм рт. ст. (В);
- возраст > 65 лет (<5)

Каждый выявленный признак оценивается в 1 балл, далее констатированные признаки суммируются.

Если указанные признаки отсутствуют (0 баллов), больной относится к I группе риска (летальность 1,2 %) и лечится амбулаторно.

При сумме баллов 1–2 больной относится ко II группе риска (летальность 8,15 %), показано наблюдение и лечение в стационаре.

При сумме баллов 3–4 больной относится к III группе риска (летальность 31 %) и нуждается в неотложной госпитализации.

**Постельный режим** соблюдается в течение всего лихорадочного периода и интоксикации, а также до ликвидации осложнений. Через 3 дня после нормализации температуры тела и исчезновения интоксикации назначается полупостельный и затем палатный режим.

Огромное значение при лечении острой пневмонии имеет **правильный уход** за больным: просторное помещение; хорошее освещение; вентиляция; свежий воздух в палате, что улучшает сон, стимулирует мукоцилиарную функцию бронхального дерева; тщательный уход за полостью рта. Целесообразно установить в палате аппараты для аэроионизации отрицательными ионами. Вдыхание такого воздуха способствует значительному улучшению дренажной функции бронхов, уменьшает бронхоспастические явления, ускоряет рассасывание воспалительного очага. Необходимо прекратить курение.

## Организация лечения пневмонии на дому

Как было сказано выше, в случаях легкого течения неосложненных пневмоний больные могут лечиться амбулаторно (дома или в условиях

дневного стационара), при этом требуется тщательное наблюдение врача, контроль и клиническая оценка эффективности лечения и своевременная госпитализация больного (при неэффективности лечения, развитии осложнений, ухудшении состояния больного).

Организовать лечение на дому или в дневном стационаре можно следующим образом (С. Н. Авдеев, 2001).

Во время **первого визита** врач должен поставить диагноз пневмонии на основании клинических критериев, определить степень ее тяжести и показание к госпитализации. При отсутствии показаний к стационарному лечению принимается решение об амбулаторном лечении, назначаются антибактериальная терапия, рентгенологическое исследование легких, микробиологический анализ мокроты, общий анализ крови.

**Второй визит** врача (как правило, на следующий день или через день) имеет следующие цели: оценить данные рентгенологического исследования легких, общего анализа крови и эффективности назначенного лечения (улучшение самочувствия, снижение или нормализация температуры тела, уменьшение болей в груди и кашля с мокротой). Если лечение эффективно, принимается решение о продолжении антибактериальной терапии. Если лечение неэффективно, но общее состояние больного удовлетворительное, можно продолжить лечение амбулаторно, но заменить антибиотик и оценить его эффект через 2 суток. При ухудшении состояния больного по сравнению с состоянием во время первого визита больного необходимо госпитализировать.

Во время **третьего визита** врач оценивает эффективность лечения по клиническим критериям. Если лечение неэффективно или развиваются осложнения, больной госпитализируется. При нормализации состояния продолжается антибактериальная терапия еще 3–4 дня после нормализации температуры тела. Производится также оценка микробиологического исследова-

ния мокроты, общего анализа крови. Назначается повторная рентгеноскопия (если необходимо, рентгенография) легких.

*Четвертый визит* врача является заключительным (при благоприятном течении заболевания). Врач оценивает клинически эффект лечения, производит заключительную оценку общего анализа крови, мокроты, рентгенологического исследования легких и принимает решение о выписке больного на работу.

## Лечебное питание

В остром лихорадочном периоде болезни при отсутствии симптомов сердечной недостаточности следует рекомендовать больному употреблять около 2,5–3 л жидкости: минеральную воду или кипяченую воду с соком лимона, клюквенный морс, фруктовые соки, витаминные настои (настой шиповника и др.). В первые дни диета состоит из разнообразных, легко усваивающихся продуктов, компотов, фруктов.

В дальнейшем назначается диета, обеспечивающая достаточное количество белков, жиров, углеводов, витаминов, т. е. столы № 10<sup>а</sup> или № 15. Полезны куриные бульоны. Курение и алкоголь запрещаются.

## Этиотропное лечение

Основой лечения пневмонии является назначение антибактериальных средств (этиологическое лечение).

При проведении этиологической терапии необходимо соблюдать следующие правила.

1. Лечение должно начинаться как можно раньше, до выделения и идентификации возбудителя, не позже 4-х часов после постановки диагноза пневмонии.
2. До начала антибактериальной терапии необходимо отправить мокроту больных на бактериологическое исследование (бактериоскопия мазков мокроты, окрашенных по Граму, посев мокроты на селективные микробиологические среды).
3. Первоначальный выбор препарата производится эмпирически, при этом учитываются особенности возникновения пневмонии (госпитальная, внегоспитальная, аспирационная и т. д. — см. классификацию), вид флоры, чаще всего вызывающей ту или иную форму пневмонии, возраст пациента, степень тяжести пневмонии, сопутствующие заболевания (подробнее о первоначальном выборе антибактериального препарата см. далее).

4. Оценка первоначальной эмпирической антибактериальной терапии производится через 48–72 часа от ее начала. Критериями эффективности антибактериальной терапии являются: снижение температуры тела, уменьшение интоксикации, улучшение общего состояния, положительная динамика аускультативных и рентгенологических данных, лейкоцитарной формулы и СОЭ, уменьшение количества гноя в мокроте. Если эффект лечения оценивается как положительный, оно продолжается, при отсутствии эффекта в указанные сроки необходимо заменить антибактериальный препарат; при тяжелом течении пневмонии антибактериальные препараты, как правило, комбинируют.
5. Необходимо соблюдать оптимальные сроки лечения антибактериальными средствами. Принято считать, что при нетяжелой внегоспитальной пневмонии антибактериальную терапию следует продолжать до стойкой нормализации температуры (т. е. до снижения ее до нормальной величины) и еще в течение 3–4 дней после этого. В среднем у большинства больных с неосложненной пневмонией длительность антибактериальной терапии составляет 7–10 дней. Такова же ее продолжительность у пациентов с неосложненной пневмонией с нормальной температурой тела (такой вариант течения пневмонии возможен у лиц со сниженной реактивностью, а также у ослабленных пациентов, перенесших ранее какое-либо тяжелое заболевание, и у пожилых и стариков). Однако существует ряд ситуаций, когда антибактериальное лечение приходится проводить дольше.
- Л. С. Страчунский (2002) рекомендует следующие сроки длительности антибактериальной терапии при внегоспитальной пневмонии (табл. 1.4).

В клинических рекомендациях «Внебольничная пневмония у взрослых» Российского респираторного общества (2006) указывается, что «в случае наличия/клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной этиологии внебольничной пневмонии продолжительность терапии должна составлять 14 дней, а при легионеллезной пневмонии — 21 день».

6. Использовать с учетом клинического состояния больного и данных рентгенологического исследования легких двухступенчатую антибактериальную терапию, которая предусматривает переход с парентерального пути введения препарата на прием его внутрь при улучшении состояния больного. При этом

**Таблица 1.4.** Длительность антибактериальной терапии внегоспитальной пневмонии с учетом места лечения, тяжести состояния и этиологии

Группы больных пневмонией	Длительность течения, дни
Амбулаторные больные, нетяжелое течение пневмонии, этиология неизвестна	7
Госпитализированные пациенты, нетяжелое течение пневмонии, этиология неизвестна	7
Госпитализированные пациенты, тяжелое течение, этиология неизвестна	10
Внегоспитальная пневмония, вызванная <i>Str. pneumoniae</i>	7
Внегоспитальная пневмония, вызванная <i>Legionella pneumophila</i>	14–21
Внегоспитальная пневмония, вызванная <i>Staph. aureus</i>	14–21
Внегоспитальная пневмония, вызванная грамотрицательными энтеробактериями	14–21
Внегоспитальная пневмония, вызванная атипичными возбудителями	14–21

предпочтение следует отдавать таким эффективным антибиотикам, которые выпускаются в формах для парентерального применения и для приема внутрь. Двухступенчатая (двухэтапная) схема лечения при условии ее эффективности менее обременительна и дешевле для пациента.

В клинических рекомендациях «Внебольничная пневмония у взрослых» (А. Г. Чучалин и соавт., 2006) предлагается использовать следующие критерии перехода с парентерального введения антибактериального препарата на прием его внутрь:

- температура тела < 37,5 °С при двух последовательных измерениях с интервалом 8 часов;
- уменьшение одышки;
- отсутствие нарушения сознания;
- положительная динамика других симптомов заболевания;
- отсутствие нарушений гастроинтестинальной абсорбции;
- согласие (настроенность) пациента на пероральное лечение.

Как правило, при благоприятном течении пневмонии переход к пероральному этапу лечения возможен через 2–3 дня после начала лечения.

При отсутствии пероральной формы антибиотика, применявшегося парентерально, возможна его замена близким по антимикробному спектру препаратом, выпускаемым в форме для приема внутрь и обладающем высокой биодоступностью.

Согласно Quintiliani и соавт. (1987), выделяют 3 стадии течения инфекционного воспалительного процесса у пациентов, находящихся на стационарном лечении. I стадия продолжается 2–3 дня, при этом возможна нестабильность клинической картины, возбудитель еще неизвестен и, следовательно, лечение проводится эмпирически пре-

паратами широкого спектра действия. Для II стадии характерны стабилизация или улучшение состояния больного, установление возбудителя заболевания и его чувствительности к антибиотикам. III стадия наступает приблизительно через 7 дней от начала заболевания, обычно речь идет уже о выздоровлении, антибактериальная терапия завершается.

Вышеизложенные критерии перехода от парентерального применения антибактериальных препаратов к приему внутрь соответствуют II стадии по Quintiliani.

7. Следует своевременно решить вопрос о необходимости отмены антибактериальных препаратов, для этого следует пользоваться следующими критериями достаточности антибактериальной терапии:
- температура тела < 37,5 °С,
  - отсутствие интоксикации,
  - отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в 1 мин),
  - отсутствие гнойной мокроты;
  - количество лейкоцитов в крови <  $10 \times 10^9/\text{л}$ , количество нейтрофилов < 80 %, юных форм < 6 %,
  - отсутствие отрицательной динамики в легких на рентгенограмме.

После завершения антибактериальной терапии могут сохраняться отдельные клинические, рентгенологические, лабораторные признаки, которые не являются абсолютным показанием к продолжению лечения антибиотиками. В частности, может наблюдаться стойкий субфебрилитет (он может быть проявлением постинфекционной астении и вегетативной дисфункции, медикаментозной лихорадки), длительно сохраняется слабость, потливость. Нередко после перенесенной пневмонии в течение 1–2 мес сохраняется сухой кашель, особенно у курильщиков и у пациентов, имеющих хронический обструктивный

бронхит. В течение 3–4 недель после пневмонии могут при аускультации определяться сухие хрипы локально, на месте воспалительного очага (они обусловлены локальным пневмосклерозом, развитие которого отражает естественное развитие воспалительного процесса в пораженном участке легкого). Около 1–2 месяцев после перенесенной пневмонии могут сохраняться на рентгенограммах легких так называемые остаточные изменения (усиление легочного рисунка, его тягистость, даже небольшая инфильтрация), у многих больных остается увеличенное СОЭ.

Во всех перечисленных ситуациях требуется, конечно, дифференциальная диагностика с туберкулезом легких, злокачественными новообразованиями, системными заболеваниями крови и соединительной ткани, системными васкулитами. При их исключении антибактериальная терапия продолжаться не должна.

8. Лечение должно проводиться под клиническим и бактериологическим контролем с определением возбудителя и его чувствительности к антибиотикам.
9. Антибактериальные средства должны назначаться в оптимальных дозах и с таким интервалом, чтобы обеспечить создание лечебной концентрации в крови и легочной ткани.
10. Недопустимо бесконтрольное применение антибактериальных средств, так как при этом усиливается вирулентность возбудителей инфекции и возникают формы, устойчивые к лекарственным препаратам.
11. При длительном применении антибиотиков в организме может развиваться дефицит витаминов группы В в результате нарушения их синтеза в кишечнике, что требует коррекции витаминного дисбаланса путем дополнительного введения соответствующих витаминов; необходимо вовремя диагностировать кандидомикоз и дисбактериоз кишечника, которые могут развиваться при лечении антибиотиками.
12. В ходе лечения целесообразно контролировать показатели иммунного статуса, так как лечение антибиотиками может вызвать угнетение системы иммунитета, что способствует длительному существованию воспалительного процесса.

Среди антибактериальных средств, применяемых в качестве этиотропных при пневмонии, можно выделить:

- пенициллины;
  - цефалоспорины;
  - монобактамы;
  - карбапенемы;
  - аминогликозиды;
- }  $\beta$ -лактамы

- тетрациклины;
- макролиды;
- линкозамиды;
- оксазолидиноны;
- гликопептиды;
- препараты фузидиевой кислоты;
- хинолоны;
- имидазолы (метронидазол);
- другие препараты (полимиксины, рифампицин, хлорамфеникол);

## Антибактериальные препараты для лечения острой пневмонии

### $\beta$ -Лактамные антибиотики

К  $\beta$ -лактамным антибиотикам относятся антибиотики, в основе молекулярного строения которых лежит четырехчленное  $\beta$ -лактамное кольцо, с которым связана их антимикробная активность.

К  $\beta$ -лактамным антибиотикам относятся пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы.  $\beta$ -лактамные имеют определенную общность химического строения и механизма действия, они обладают бактерицидным эффектом. Антибактериальное действие  $\beta$ -лактамных антибиотиков имеет в своей основе повреждение клеточной стенки растущих микроорганизмов.

Клеточная стенка микроорганизмов защищает их от внешних воздействий, через нее происходит транспорт определенных веществ, она поддерживает гомеостаз и способна выдерживать достаточно высокое осмотическое давление. Основным компонентом микробной клеточной стенки является пептидогликан (муреин).

У грамположительных бактерий клеточная стенка состоит из 40 слоев пептидогликана, содержание которого составляет от 30 до 70 % клеточной стенки.

У грамотрицательных микроорганизмов клеточная стенка состоит из 1–2 слоев пептидогликана, что составляет около 10 % клеточной стенки.

Пептидогликан является полимером, состоящим из повторяющихся дисахаридных групп, в образовании которых участвуют N-ацетилглюкозамин и N-ацетилмурамовая кислота, имеющая боковой пептид. Пептидогликан подвергается перекрестному связыванию (образование пептидной связи между терминальным остатком боковой пептидной цепи с предпоследним остатком примыкающей боковой



цели) с формированием поперечных сшивок пептидогликана. Перекрестное связывание пептидогликана обеспечивает прочность клеточной стенки микроорганизма и ее способность выдерживать высокое осмотическое давление внутри клетки. Конечные этапы синтеза пептидогликана и его сшивки происходят при обязательном участии ферментов транспептидазы и карбоксипептидазы. Эти ферменты являются белками, расположенными в цитоплазматической мембране бактерий и получили название пенициллинсвязывающие белки, они являются мишенью действия  $\beta$ -лактамовых антибиотиков.

### Механизм антимикробного действия $\beta$ -лактамовых антибиотиков

Механизм антимикробного действия  $\beta$ -лактамовых антибиотиков заключается в том, что они связываются с пенициллинсвязывающими белками, ингибируют ферменты транспептидазу и карбоксипептидазу, отвечающие за синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий, вследствие чего нарушается синтез клеточной стенки микроорганизмов, она не выдерживает высокого осмотического градиента между клеткой и окружающей средой и разрывается; повреждение клеточной стенки приводит к гибели бактерий (бактерицидный эффект  $\beta$ -лактамовых антибиотиков).

Следует подчеркнуть, что  $\beta$ -лактамовые антибиотики оказывают бактерицидное действие только на размножающиеся микроорганизмы, поскольку в покоящихся не происходит построения новых клеточных оболочек.

Предполагается еще один аспект антимикробного действия  $\beta$ -лактамовых антибиотиков — активация протеолитических ферментов в клеточной стенке бактерий.

### Механизмы резистентности к $\beta$ -лактамовым антибиотикам

Проблема резистентности микроорганизмов, в том числе вызывающих пневмонию, к  $\beta$ -лактамовым антибиотикам очень актуальна в клинической практике, так как эти препараты наиболее часто применяются для лечения воспалительных заболеваний легких.

В настоящее время установлены следующие механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам, в том числе к  $\beta$ -лактамам:

- ферментная инактивация антибиотика;
- снижение проницаемости антибиотика через внешнюю мембрану микробной клетки;

- модификация мишени действия антибиотика;
- активное выведение антибиотика из микробной клетки.

### Ферментная инактивация $\beta$ -лактамовых антибиотиков

Этот механизм устойчивости микроорганизмов к  $\beta$ -лактамовым антибиотикам является самым распространенным и заключается в продукции бактериями ферментов  $\beta$ -гидролаз, которые вызывают гидролиз одной из связей  $\beta$ -лактамового кольца антибиотика и тем самым его инактивацию.

Известно более 500  $\beta$ -лактамаз, различающихся по тропности к тому или другому  $\beta$ -лактамовому антибиотику; по локализации генов в плазидах или хромосомах, кодирующих синтез  $\beta$ -лактамаз; по степени чувствительности  $\beta$ -лактамаз к их ингибиторам (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам).

В зависимости от молекулярной массы, изоэлектрических свойств, последовательности расположения аминокислот, молекулярной структуры  $\beta$ -лактамазы делятся на 4 молекулярных класса: А, В, С, D.

$\beta$ -Лактамазы вырабатываются грамположительными и грамотрицательными бактериями. Наиболее распространенными являются плазмидные  $\beta$ -лактамазы класса А стафилококков — пенициллиназы (их вырабатывают 60–80 % стафилококков; они гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метициллина и оксациллина); плазмидные  $\beta$ -лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий (гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения) и плазмидные  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий (гидролизуют все пенициллины и цефалоспорины I–IV поколений). Однако указанные плазмидные  $\beta$ -лактамазы класса А стафилококков и грамотрицательных бактерий чувствительны к ингибиторам: клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму.

Грамотрицательные бактерии продуцируют также хромосомные  $\beta$ -лактамазы классов А, В, С, D, при этом  $\beta$ -лактамазы класса А гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–II поколений и чувствительны к ингибиторам;  $\beta$ -лактамазы класса В разрушают все  $\beta$ -лактамовые антибиотики и чувствительны к ингибиторам;  $\beta$ -лактамазы класса

С гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколений и не чувствительны к ингибиторам;  $\beta$ -лактамазы класса D продуцируются преимущественно сингнойной палочкой, гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколений и большинство из них не чувствительны к ингибиторам.

Среди грамотрицательных микроорганизмов наибольшее значение для практического врача, в частности, при лечении госпитальной пневмонии, имеют *Klebsiella*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, вырабатывающие  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра действия, которые гидролизуют большинство  $\beta$ -лактаменных антибиотиков.

Стрептококки не вырабатывают  $\beta$ -лактамазы и сохраняют чувствительность к  $\beta$ -лактаменным антибиотикам.

Снижение проницаемости антибиотика через внешнюю мембрану микробной клетки

Как известно,  $\beta$ -лактаменные антибиотики проникают внутрь микробной клетки через порины («пориновые каналы» — специальные белки). У грамотрицательных бактерий вследствие мутаций может нарушаться синтез поринов. Это резко снижает проницаемость внешней мембраны грамотрицательных бактерий для  $\beta$ -лактаменного антибиотика, что делает микроорганизм устойчивым к этим антибиотикам. Обычно этот механизм устойчивости сочетается с другими механизмами.

#### Модификация мишени действия $\beta$ -лактаменного антибиотика

Как указывалось выше, пенициллинсвязывающие белки (ферменты завершающего этапа синтеза пептидогликана) играют важнейшую роль в образовании клеточной стенки бактерий. Некоторые микроорганизмы способны модифицировать пенициллинсвязывающие белки и тем самым формировать устойчивость к  $\beta$ -лактаменным антибиотикам, механизм действия которых связан именно с ингибированием пенициллинсвязывающих белков. Гены модифицированных пенициллинсвязывающих белков локализованы на хромосомах. Способность модифицировать пенициллинсвязывающие белки присуща преимущественно пневмококкам и золотистым стафилококкам.

Устойчивость золотистых стафилококков к  $\beta$ -лактаменным антибиотикам связана со способно-

стью этих микроорганизмов синтезировать дополнительные пенициллинсвязывающие белки.

Резистентность пневмококков к  $\beta$ -лактаменным антибиотикам обусловлена появлением в генах, кодирующих синтез пенициллинсвязывающих белков, чужеродной ДНК (Л. С. Страчунский, Т. М. Богданович, 2002). Устойчивость пневмококков к пенициллину обычно ассоциируется с резистентностью к цефалоспорином I-II поколений, макролидам, тетрациклинам. Однако штаммы пневмококков, устойчивые к пенициллину, остаются чувствительными к цефалоспорином III поколения и карбапенемам.

А. И. Синопальников (2005) приводит данные о том, что в различных регионах России в 2001–2002 гг. резистентность пневмококков к пенициллину встречалась в 11 % случаев.

Устойчивость грамотрицательных бактерий к  $\beta$ -лактаменным антибиотикам вследствие модификации пенициллинсвязывающих белков, наблюдается редко, однако может встречаться у гемофильной палочки.

#### Активное выведение $\beta$ -лактамов из микроорганизма

Активная элиминация  $\beta$ -лактаменных антибиотиков из микробной клетки — редкий механизм устойчивости микроорганизмов к этой группе антибиотиков. Однако установлено, что такой способностью обладает сингнойная палочка, у которой обнаружены транспортные белки, способные элиминировать ряд антибиотиков, в первую очередь карбапенсмы.

#### Группа пенициллинов

В настоящее время наиболее широко применяемой классификацией пенициллинов является следующая:

- **Природные пенициллины**
  - бензилпенициллин (натрисвая и калиевая соль)
  - бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль)
  - бензатин бензилпенициллин
  - феноксиметилпенициллин
- **Полусинтетические пенициллины**
  - первое поколение:
    - а) изоксазолилпенициллины (оксациллин, флоксациллин, диклоксациллин, флуоксациллин);
    - б) амидинопенициллины (амидиноциллин, пивамидиноциллин, бакамидиноциллин, амидоциллин);

в) аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин, талампициллин, бакампициллин, пивампициллин) и ингибиторзащищенные, т. е. защищенные от разрушения  $\beta$ -лактамазами, аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат; амоксициллин/сульбактам; ампициллин/сульбактам);

— второе поколение — карбоксипенициллины (антисинегнойные пенициллины — карбенициллин, тикарциллин, кариндациллин, карфенициллин) и ингибиторзащищенные карбоксипенициллины (тикарциллин/клавуланат);

— третье поколение — уреидопенициллины (азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин);

Разумеется, далеко не все указанные антибиотики одинаково часто и широко применяются для лечения пневмоний.

Далее наиболее подробно будут обсуждены препараты, которые чаще всего применяются для лечения воспалительных заболеваний легких. Применение антибиотиков различных групп для лечения других заболеваний в этой главе не обсуждается.

### Природные (естественные) пенициллины

Спектр действия: грамположительные бактерии (стафилококк, стрептококк, пневмококк, возбудитель сибирской язвы, гангрены, дифтерии, листереллы); грамотрицательные бактерии (менингококки, гонококки, нейссерии, протей), спирохеты, лептоспиры, большинство анаэробных бактерий (пептострептококки, клостридии) за исключением *V. fragilis*.

Устойчивы к действию природных пенициллинов: грамотрицательные бактерии (энтеробактерии, коклюшные, синегнойные палочки, клебсиелла, гемофильная палочка, легионелла), а также стафилококки, вырабатывающие фермент  $\beta$ -лактамазу, возбудители бруцеллеза, туляремии, чумы, холеры, туберкулезные палочки. Приобретенная резистентность к природным пенициллинам чаще всего наблюдается среди стафилококков и, как правило, связана с продукцией ими  $\beta$ -лактамаз.

**Бензилпенициллина натриевая соль** выпускается во флаконах по 250 000 ЕД, 500 000 ЕД, 1 000 000 ЕД, 1 500 000 ЕД. Применяют бензилпенициллин внутримышечно или внутривенно по 1–3 млн ЕД каждые 4 часа.

**Бензилпенициллина калиевая соль** — формы выпуска и дозировки те же, препарат нельзя вводить внутривенно и эндолюмбально.

**Бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль)** выпускается во флаконах, в порошках для инъекций по 600 тыс. ЕД и 1,2 млн ЕД, вводится внутримышечно 1,2 млн ЕД в сутки в 1–2 введения. Ранее препарат предлагался для лечения нетяжелых форм пневмонии в амбулаторных условиях. В настоящее время бензилпенициллин прокаин для лечения пневмонии не применяется, так как не создает высоких концентраций в крови.

Имеются также *другие продленные формы бензилпенициллина*:

- бензатин бензилпенициллин;
- бициллин-3 (калиевая соль бензилпенициллина + бензилпенициллин прокаин + бензатин бензилпенициллин в соотношении 1 : 1:1);
- бициллин-5 (бензатин бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаин в соотношении 4 : 1).

Указанные продленные формы бензилпенициллина применяются преимущественно для лечения и профилактики различных клинических форм стрептококковой инфекции (скарлатина, рожа, острая ревматическая лихорадка). Для лечения пневмонии эти препараты не применяются.

**Феноксиметилпенициллин** — таблетки по 0,25 г, 0,5 г. Применяется внутрь по 0,25–0,5 г (не разрушается желудочным соком) 6 раз в сутки. Средняя суточная доза составляет 2,0 г, максимальная суточная доза — 3,0 г. Феноксиметилпенициллин не создает высоких концентраций в крови, поэтому для лечения пневмонии применяется редко (иногда при легком, «амбулаторном» течении пневмонии).

### Первое поколение полусинтетических пенициллинов

Изоксазолилпенициллины (пенициллиназостабильные, антистафилококковые пенициллины)

Первое поколение полусинтетических пенициллинов получено путем добавления к 6-аминопенициллиановой кислоте авиальной боковой цепи. Некоторые стафилококки продуцируют фермент  $\beta$ -лактамазу (пенициллиназу), который взаимодействует с  $\beta$ -лактамамным кольцом пенициллинов и раскрывает его, что приводит к утрате антибактериальной активности препарата. Наличие в препаратах первого поколения боковой ацильной цепи защищает  $\beta$ -лактаманное кольцо антибиотика от воздействия  $\beta$ -лактамазы бактерий. Устойчивость изоксазолилпенициллинов к  $\beta$ -лактама-

зам связана с ригидностью боковой цепи, обусловленной Ван-дер-Вальсовыми силами, и эта ригидность делает практически невозможным сближение  $\beta$ -лактамого кольца антибиотика и активного центра  $\beta$ -лактамазы. Поэтому препараты этого поколения предназначены прежде всего для лечения больных с инфекцией пенициллиназопродуцирующими стафилококками. Эти антибиотики также активны и в отношении других бактерий, при которых эффективен пенициллин, но важно знать, что бензилпенициллин в этих случаях существенно более эффективен (более чем в 20 раз при пневмококковой пневмонии). В связи с этим при смешанной инфекции необходимо назначать бензилпенициллин и препарат, устойчивый к  $\beta$ -лактамазе. К пеницилинам первого поколения устойчивы возбудители, резистентные к действию пенициллина. Показаниями к назначению пенициллина этого поколения являются пневмония и другие инфекционные заболевания стафилококковой этиологии. Два препарата этой группы — оксациллин и диклоксациллин являются кислотоустойчивыми и могут применяться внутрь.

**Оксациллин (простафин, резистопен, станенор, брестопен, бактоцилл)** — выпускается во флаконах по 0,25 и 0,5 г, а также в таблетках и капсулах по 0,25 и 0,5 г. Применяется внутривенно, внутримышечно, перорально каждые 4–6 ч по 0,5–1,0 г за 1 час до еды. Средняя суточная доза при пневмонии составляет 4–6 г. Высшая суточная доза — 12 г при тяжелой стафилококковой инфекции (парентерально). Оксациллин не действует на стафилококки, резистентность которых к пенициллину обусловлена не синтезом  $\beta$ -лактамаз, а появлением атипичных пенициллинсвязывающих белков.

**Диклоксациллин (динапен, дицилл)** — антибиотик, близкий к оксациллину, содержит в своей молекуле 2 атома хлора, хорошо проникает внутрь клетки. Применяется внутривенно, внутримышечно, внутрь каждые 4 ч. Средняя суточная терапевтическая доза — 2 г, максимальная суточная доза — 6 г.

**Клоксациллин** — препарат, близкий к диклоксациллину, но содержит один атом хлора. Применяется внутривенно, внутримышечно, внутрь каждые 4 ч. Средняя суточная терапевтическая доза — 4 г, максимальная суточная доза — 6 г.

**Флулоксациллин** — антибиотик, близкий к диклоксациллину, содержит в своей молекуле по одному атому хлора и фтора. Применяется внутривенно, внутримышечно каждые 4–6 ч, средняя суточная терапевтическая доза — 4–8 г, максимальная суточная доза — 18 г.

Клоксациллин и флулоксациллин по сравнению с оксациллином создают более высокую концентрацию в сыворотке крови. Соотношение концентраций в крови после введения высоких доз оксациллина, клоксациллина, диклоксациллина в вену составляет 1 : 1,27 : 3,32

Диклоксациллин и оксациллин метаболизируются преимущественно в печени, поэтому они более предпочтительны для применения при почечной недостаточности.

**Нафциллин (нафцил, унипен)** — назначается внутривенно, внутримышечно через каждые 4–6 ч. Средняя суточная доза составляет 6 г. Высшая суточная доза — 12 г.

Амидинопенициллины (амидиноциллин, пиваминоциллин, ашидоциллин)

Эти полусинтетические пенициллины являются устойчивыми к действию  $\beta$ -лактамаз и одновременно кислотоустойчивыми, обладают узким спектром действия (активны только в отношении грамотрицательных палочек — эшерихий, шигелл, сальмонелл, клебсиелл, протей). Препараты этой подгруппы применяются внутрь и преимущественно для лечения инфекций мочеполовой системы. Имеются сообщения о лечении грамотрицательной пневмонии препаратом из группы амидинопенициллинов **амидиноциллином (коактином)**, который вводится внутримышечно с интервалами в 4–6 ч, средняя суточная доза — 40–60 мг/кг.

Аминопенициллины и ингибиторзащищенные аминопенициллины

Пенициллины этой подгруппы обладают широким спектром антибактериального действия. Активность и спектр действия аминопенициллинов в отношении грамположительных бактерий и анаэробов сходны с природными пенициллинами. Одновременно аминопенициллины активны в отношении грамотрицательных возбудителей *E. coli*, *Schigella spp.*, *Salmonella spp.*, *P. mirabilis*, *Haemophilus spp.*

Однако следует отметить, что обычные аминопенициллины разрушаются (подвергаются гидролизу) всеми  $\beta$ -лактамазами. В связи с этим большое значение придается ингибиторзащищенным аминопенициллинам (устойчивым к действию  $\beta$ -лактамаз), имеющим более широкий антибактериальный спектр. Ингибиторзащищенные аминопенициллины активны в отношении грамположительных бактерий, в том числе в отношении стафилококков, вырабатывающих  $\beta$ -

лактамазу, а также обладают более широким спектром действия на грамотрицательную микрофлору за счет дополнительного воздействия на *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*.

Кроме того, они эффективны при микоплазменной инфекции, а также при пневмонии, вызванной гемофильной палочкой, продуцирующей β-лактамазу. В то же время ингибиторзашитенные аминопенициллины не активны в отношении штаммов пневмококка, резистентных к пенициллину, так как устойчивость пневмококка не связана с продукцией β-лактамаз, а обусловлена модификацией пенициллинсвязывающих белков.

### Обычные аминопенициллины

**Ампициллин (пентрексил, омнипен)** — выпускается в таблетках, капсулах по 0,25 г и 0,5 г и во флаконах по 0,25 и 0,5 г. Применяется внутрь, внутримышечно, внутривенно по 1,0–2,0 г через каждые 4–6 ч. Средняя суточная доза препарата составляет 4–8 г. К ампициллину устойчивы синегнойная палочка, пенициллинзобразующие стафилококки и индолположительные штаммы протей.

Ампициллин хорошо проникает в желчь, пазухи носа и накапливается в моче, концентрации его в мокроте и легочной ткани низкие. Препарат наиболее показан при урогенитальных инфекциях, причем он не обладает нефротоксическим действием. Однако при почечной недостаточности рекомендуется уменьшить дозу ампициллина или увеличить интервалы между введениями препарата. Ампициллины в оптимальных дозах эффективны также при пневмонии.

**Циклациллин (циклопен)** — структурный аналог ампициллина. Назначается внутрь через каждые 6 ч. Средняя суточная доза препарата составляет 1–2 г.

**Пиваамициллин** — пивалоилоксиметилловый эфир ампициллина — гидролизуется неспецифическими эстеразами в крови и кишечнике до ампициллина. Препарат всасывается из кишечника лучше, чем ампициллин. Применяется внутрь в тех же дозах, что и ампициллин.

**Бакампициллин (пенглаб, спектробид)** — относится к предшественникам, высвобождающим ампициллин в организме. Назначается внутрь через каждые 6–8 ч. Средняя суточная доза составляет 2,4–3,2 г.

**Ампиокс** — сочетание ампициллина и оксациллина (2 : 1), сочетает спектры действия обоих антибиотиков. Выпускается в таблетках, капсу-

лах для приема внутрь по 0,25 г и во флаконах по 0,1, 0,2 и 0,5 г. Назначается внутрь, внутривенно, внутримышечно через каждые 6 ч. Средняя суточная доза составляет 2–4 г. Максимальная суточная доза — 8 г.

**Амоксициллин** — является активным метаболитом ампициллина, выпускается в таблетках по 0,125 г; 0,25 г; 0,375 г; 0,75 г; 1,0 г; в капсулах по 0,25 г; 0,5 г. Принимается внутрь через каждые 8 ч. Средняя суточная доза составляет 1,5–3,0 г. Препарат по сравнению с ампициллином легче абсорбируется в кишечнике и введенный в одинаковой дозе создает удвоенную концентрацию в крови, его активность против чувствительных бактерий в 5–7 раз выше, по степени проникновения в легочную ткань он превосходит ампициллин.

### Ингибиторзашитенные аминопенициллины

**Амоксициллин/клавуланат (аугментин)** — сочетание амоксициллина и клавулановой кислоты. Клавулановая кислота представляет собой производное β-лактама, продуцируемое *Streptomyces clavuligerus*. Клавулановая кислота связывает (подавляет) β-лактамазу (пенициллиназу) и, таким образом, конкурентно защищает пенициллин, потенцируя его действие. Амоксициллин, потенцированный клавулановой кислотой, пригоден для лечения инфекций дыхательных и мочевых путей, вызываемых продуцирующими β-лактамазу микроорганизмами, а также в случае инфекции, устойчивой к амоксициллину. Выпускается в таблетках по 0,25 г, 0,5 г, 0,875 г с добавлением 125 мг клавуланата; и во флаконах, содержащих лиофилизированный порошок для инъекций 0,5 г и 1,0 г с добавлением клавуланата по 0,1 и 0,2 г.

Применяется внутрь по 0,5 г 3 раза в день, при тяжелых пневмониях 0,875–1,0 г 2 раза в день или внутривенно струйно или капельно по 1,0 г 3 раза в сутки.

**Амоксициллин/сульбактам** — сочетание амоксициллина с сульбактамом, выпускается в таблетках по 0,5 г и 1,0 г; в виде лиофилизированного порошка для инъекций по 0,75 и 1,5 г, а также в виде порошка для приготовления суспензии 0,25 г/5 мл и 0,5 г/5 мл (о роли сульбактама см. ампициллин/сульбактам). Применяется внутрь по 0,25–0,5 г каждые 8 часов или по 1,0 г каждые 12 часов; внутривенно струйно или капельно по 1,0 г каждые 12 часов.

**Ампициллин/сульбактам (сультамициллин, уназин)** — представляет собой комбинацию натрия

сульбактама и ампициллина в соотношении 1 : 2. Применяется внутрь, внутримышечно, внутривенно. Выпускается в таблетках по 0,375 г и во флаконах, содержащих лиофилизированный порошок для инъекций по 0,25 г; 0,5 г; 0,75 г; 1,0 г; 1,5 г; 3,0 г.

Сульбактам необратимо подавляет большинство  $\beta$ -лактамаз, ответственных за устойчивость многих видов бактерий к пенициллинам и цефалоспорином. Сульбактам предотвращает разрушение ампициллина устойчивыми микроорганизмами и обладает выраженным синергизмом при введении с ним. Сульбактам также инактивирует пенициллинсвязывающие белки таких бактерий, как *Staph. aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Acinetobacter*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, что ведет к резкому возрастанию антибактериальной активности ампициллина. Бактерицидным компонентом комбинации является ампициллин. Спектр действия препарата: стафилококки (включая пенициллиназопродуцирующие), пневмококк, энтерококк, отдельные виды стрептококков, гемофильная палочка, анаэробы, кишечная палочка, клебсиелла, энтеробактер, нейссерии. Применяется внутрь по 0,375 г — 0,75 г 2 раза в сутки.

Препарат разводится водой для инъекций или 5 % глюкозой, вводится внутривенно медленно струйно в течение 3 мин или капельно в течение 15–30 мин.

Суточная доза уназина составляет от 1,5 до 12 г на 3–4 введения (каждые 6–8 ч). Максимальная суточная доза составляет 12 г, что эквивалентно 4 г сульбактама и 8 г ампициллина.

**Ампициллин/флуклосациллин (мегакар)** — комбинация ампициллина и флуклосациллина — увеличивает бактерицидный эффект обоих антибиотиков, входящий в состав препарат флуклосациллин ингибирует разрушение ампициллина  $\beta$ -лактамазой. Мегакар обладает широким спектром действия, активен против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Выпускается в капсулах, 1 капсула содержит 250 мг ампициллина и 250 мг флуклосациллина, применяют по 1–2 капсулы внутрь 4 раза в сутки.

**Второе поколение полусинтетических пенициллинов — карбоксипенициллины и ингибиторзащищенные карбоксипенициллины**

Препараты этой группы имеют широкий спектр антибактериальной активности. Они активны в

отношении грамположительной флоры (спектр тот же, что и у других пенициллинов, но уровень активности несколько ниже), и, кроме того, активны в отношении многих представителей грамотрицательной микрофлоры. Прежде всего синегнойной палочки. Однако на клебсиеллу и вульгарный протей карбоксипенициллины влияния не оказывают.

Ингибиторзащищенные карбоксипенициллины защищены в определенной мере от воздействия  $\beta$ -лактамазы и потому имеют более широкий спектр действия, они активны в отношении клебсиеллы, вульгарного протей, к ним значительно реже наблюдается резистентность других грамотрицательных бактерий и стафилококков.

### Карбоксипенициллины

**Карбенициллин (пиопен)** — спектр действия: те же грамположительные бактерии, которые чувствительны к пенициллину, и грамотрицательные бактерии, чувствительные к ампициллину, кроме того, препарат действует на синегнойную палочку и протей. К карбенициллину устойчивы: пенициллиназопродуцирующие стафилококки, возбудители газовой гангрены, столбняка, простейшие, спирохеты, грибки, риккетсии.

Выпускается во флаконах по 1 г. Вводится внутривенно капельно в 5 % растворе глюкозы или 0,9 % растворе натрия хлорида, внутримышечно через каждые 4–6 ч. Средняя суточная доза внутривенно составляет 20 г, максимальная суточная доза — 30 г. Средняя суточная доза внутримышечно — 4 г, высшая суточная доза — 8 г.

**Кариндоациллин** — инданиловый эфир карбенициллина, применяется внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки. После всасывания из кишечника быстро гидролизуется до карбенициллина и индола.

**Карфециллин** — фениловый эфир карбенициллина, применяется внутрь по 0,5 г 3 раза в сутки, в тяжелых случаях суточная доза повышается до 3 г. Эффективен при пневмониях и инфекциях мочевыводящих путей.

**Тикарициллин (тикар)** — сходен с карбенициллином, но в 4 раза более активен в отношении синегнойной палочки. Вводится внутривенно и внутримышечно. Внутривенно вводится через каждые 4–6 ч, средняя суточная доза составляет 200–300 мг/кг, максимальная суточная доза — 24 г. Внутримышечно вводится через каждые 6–8 ч, средняя суточная доза составляет 50–100 мг/кг, максимальная суточная доза — 8 г. Тикарициллин разрушается  $\beta$ -лактамазами, вырабатываемыми синегнойной, гемофильной, кишечной палочкой, протеем, маракселлой (нейссерией).

## Ингибиторзащищенные карбенициллины

*Тикарциллин/клавуланат (тиментин)* — сочетание тикарциллина и клавуланата, высокоэффективен против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, образующих β-лактамазы, а также в отношении синегнойной палочки.

Выпускается в виде лиофилизированного порошка для инъекций по 1,6 (1,5 г тикарциллина + 100 мг клавуланата) и 3,2 г (3,0 г тикарциллина + 200 мг клавуланата). Вводится внутривенно капельно (в течение 30 мин) по 3,2 г каждые 6–8 ч, при тяжелом течении инфекции — каждые 4 часа.

## Третье поколение полусинтетических пенициллинов — уреидопенициллины и пиперазинпенициллины

В уреидопенициллинах к молекуле ампициллина присоединена боковая цепь с остатком мочевины. Уреидопенициллины проникают через стенки бактерий, подавляют их синтез, эффективны против грамположительных и грамотрицательных бактерий, но разрушаются β-лактамазами. Препараты обладают бактерицидным действием и особенно эффективны в отношении синегнойной палочки (в 8 раз активнее карбенициллина).

По действию на грамположительную микрофлору превосходят карбоксипенициллины и приближаются к аминопенициллинам и природным пенициллинам.

*Азлоцилин (азлим, секурапен)* — бактерицидный антибиотик, выпускается во флаконах по 0,5, 1, 2 и 4 г, вводится внутривенно в виде 10 % раствора. Растворяется в дистиллированной воде для инъекций: 0,5 г растворяется в 5 мл, 1 г — в 10 мл, 2 г — в 20 мл, 4 г — в 40 мл, вводится внутривенно струйно медленно или внутривенно капельно. В качестве растворителя можно использовать 10 % глюкозу.

Спектр действия препарата: грамположительная флора (пневмококк, стрептококк, стафилококк, энтерококк, коринебактерии, клостридии), грамотрицательная флора (клебсиелла, энтеробактер, кишечная палочка, сальмонелла, шигелла, синегнойная палочка, нейссерии, протей, гемифильная палочка).

Средняя суточная доза составляет от 8 г (4 раза по 2 г) до 15 г (3 раза по 5 г). Максимальная суточная доза — от 20 г (4 раза по 5 г) до 24 г.

*Мезлоцилин* — по сравнению с азлоцилином менее активен в отношении синегнойной палочки, но более активен в отношении обычных гра-

мотрицательных бактерий. Вводится внутривенно через каждые 4–6 ч, внутримышечно через каждые 6 ч. Средняя суточная доза внутривенно составляет 12–16 г, максимальная суточная доза — 24 г. Средняя суточная доза внутримышечно 6–8 г, максимальная суточная доза — 24 г.

*Пиперациллин (пипрацил)* — имеет в структуре пиперазиновую группировку и относится к пиперазинопенициллинам. Спектр действия близок к карбенициллину, он активен в отношении *Klebsiellae*, *Enterobacter*, *H. influenzae*, *Neisseriae*, синегнойной палочки. β-Лактамазы, продуцируемые *S. aureus*, разрушают пиперациллин. Выпускается в порошках для инъекций по 1, 2, 3 или 4 г во флаконах. Пиперациллин вводится внутривенно капельно каждые 4–6 ч, при этом средняя суточная терапевтическая доза составляет 12–16 г, максимальная суточная доза — 24 г. Внутримышечно препарат вводится каждые 6–12 ч, при этом средняя суточная терапевтическая доза составляет 6–8 г, максимальная суточная доза — 24 г.

*Ингибиторзащищенный препарат пиперациллина (тазоцин)* — представляет сочетание пиперациллина и тазобактама — ингибитора β-лактамаз. Высокоэффективен в отношении синегнойной палочки, имеет широкий спектр антибактериальной активности, охватывающий большинство грамположительных и грамотрицательных бактерий. Применяется преимущественно при нозокомиальных пневмониях.

Выпускается в виде лиофилизированного порошка для инъекций по 2,25 г (2 г пиперациллина + 250 мг тазобактама) и 4,5 г (4 г пиперациллина + 500 мг тазобактама) во флаконах. Вводится внутривенно капельно по 2,25 — 4,5 г каждые 6–8 ч.

## Побочные эффекты пенициллинов

Все пенициллины могут вызывать аллергические реакции: бронхоспазм, отек Квинке, крапивницу, зудящие сыпи, анафилактический шок. Препараты, применяемые внутрь, могут вызывать диспептические явления, псевдомембранозный колит, дисбактериоз кишечника.

Большие дозы калиевой соли бензилпенициллина могут вызывать у больных с почечной недостаточностью гиперкалиемию. При применении карбенициллинов и больших доз натриевой соли бензилпенициллина может развиваться гипернатриемия, при этом может повыситься артериальное давление, могут появиться отеки. Большие дозы оксациллина способны вызвать нарушение функции печени, нейтропению, нарушение агрегации тромбоцитов.

## Группа цефалоспоринов

Препараты группы цефалоспоринов имеют в своей основе 7-аминоцефалоспориновую кислоту, спектр антимикробного воздействия широк, в настоящее время их все чаще рассматривают как препараты выбора. Антибиотики этой группы были впервые получены из гриба цефалоспориум, выделенного из морской воды, взятой в Сардинии вблизи места слива сточных вод.

### Механизм действия

Механизм действия цефалоспоринов близок к механизму действия пенициллинов, так как обе группы антибиотиков содержат β-лактамное кольцо: нарушение синтеза клеточной стенки делящихся микроорганизмов за счет ацетилирования мембранных транспептидаз. Цефалоспорины оказывают бактерицидное действие. Спектр действия цефалоспоринов широк: грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы (стрептококки, стафилококки, в том числе продуцирующие пенициллиназу, пневмококки, менингококки, гонококки, дифтерийная и сибиреязвенная палочки, возбудители газовой гангрены, столбняка, трепонемы, боррелии, ряд штаммов кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, клебсиелл, отдельных видов протей). Бактерицидный эффект цефалоспоринов усиливается в щелочной среде.

Некоторые новые цефалоспорины эффективны в отношении микоплазм, синегнойной палочки. Они не действуют на грибы, риккетсии, туберкулезные палочки, простейших.

### Цефалоспорины, применяемые парентерально

Различают четыре поколения цефалоспоринов в зависимости от спектра действия (табл. 1.5.).

#### Первое поколение цефалоспоринов

Цефалоспорины I поколения обладают высокой активностью против грамположительных кокков, включая золотистый и коагулазонегативные стафилококки, β-гемолитический стрептококк, пневмококк, зеленящий стрептококк. Однако антипневмококковая активность у цефалоспоринов I поколения ниже, чем у аминопенициллинов и более поздних цефалоспоринов. Цефалоспорины I поколения устойчивы к действию стафилококковой β-лактамазы, но гидролизуются β-лактамазой грамотрицательных бактерий, в связи с чем препараты этой группы мало активны против грамотрицательной флоры (кишечной палочки, клебсиеллы, гемофильной палочки, протей и др.).

Цефалоспорины первого поколения хорошо проникают во все ткани, легко проходят через

Таблица 1.5. Классификация цефалоспоринов, применяемых парентерально

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Цефазолин (кефзол)	Цефуросим-натрий (кетоцеф)	Цефотаксим-натрий (клафоран)	Цефазалур (кефлим)
Цефалотин (кефлин)	Цефуросим-аксетил (зиннат)	*Цефоперазон (цефобид)	Цефепим (моксикам)
Цефрадин	Цефамандол	*Цефоперазон/сульбактам (сульперазон)	Цефметазол
Цефалоридин (цепорин)	Цефранид (прецеф)	Цефдуперазон	Цефотетан
Цефепирин (цефадил)	Цефоницид (моноцид)	*Цефтазидим (фортум)	Цефокситин
Цефатон	Цефменоксим	Цефтриаксон (лонгаксеф)	Моксалактам (латамокцеф)
Цефзедон		Цефтизоксим (эпоцелин)	
Цефадроксил (дурацеф)		Цефазидим (модивид)	
		Цефлимизол	
Высокая активность против грамположительных бактерий	Высокая активность преимущественно против грамотрицательных бактерий, активны также против стафилококков, стрептококков, пневмококков	Высокая активность против грамотрицательных бактерий, пневмококков, стрептококков. Антисинегнойная активность присуща цефалоспоринам, отмеченным *	Высокая активность против бактериоидов и других анаэробов, грамположительной флоры, синегнойной палочки



плаценту, обнаруживаются в высоких концентрациях в почках, плевральном, перитонеальном и синовиальном экссудатах, в меньших количествах в предстательной железе и бронхиальном секрете и практически не проникают через гематоэнцефалический барьер;

**Цефалоридин (цеторин, лоридин)** — выпускается во флаконах по 0,25, 0,5 и 1 г. Вводится внутримышечно, внутривенно через каждые 6 ч. Средняя суточная доза составляет 1–2 г, максимальная суточная доза — 6 г и более.

**Цефазолин (кефзол, цефамезин, ацеф)** — выпускается во флаконах по 0,25, 0,5, 1, 2 и 4 г, вводится внутривенно, внутримышечно с интервалами 8 ч. Средняя суточная доза составляет 3–4 г, максимальная суточная доза — 4–6 г.

**Цефалотин (кефлин, цеффин)** — выпускается во флаконах по 0,5, 1 и 2 г. Вводится внутримышечно, внутривенно с интервалами 4–6 ч. Средняя суточная доза составляет 4–6 г, максимальная суточная доза — 12 г.

**Цефепим (цефадил)** — вводится внутривенно, внутримышечно через каждые 6 ч. Средняя суточная доза препарата составляет 2–4 г, максимальная суточная доза — 6 г и более.

В настоящее время цефалоспорины I поколения не часто применяются для лечения пневмоний в связи с малой активностью против грамотрицательных бактерий. Следует также учесть, что пневмококки проявляют перекрестную резистентность к цефалоспоринам I поколения и пенициллинам. Цефалоспорины I поколения рекомендуются преимущественно для периоперационной профилактики в хирургии, для лечения инфекций кожи и мягких тканей, в некоторых случаях для лечения стрептококкового тонзиллофарингита.

### Второе поколение цефалоспоринов

Цефалоспорины II поколения активны в отношении пневмококков, но все же обладают преимущественно высокой активностью против грамотрицательных бактерий (кишечной палочки, клебсиелл, шигелл, сальмонелл, протей, энтеробактера, гемофильной палочки и др.), а также гонококков, нейссерий. Препараты этой группы резистентны к β-лактамазам, синтезируемым стафилококками, и к некоторым хромосомальным β-лактамазам, продуцируемым грамотрицательными бактериями. Цефалоспорины II поколения не действуют на синегнойную палочку.

**Цефамандол (мандол)** — выпускается во флаконах по 0,25; 0,5; 1,0 г, применяется внутривенно, внутримышечно с интервалами 6 ч. Сред-

няя суточная доза составляет 2–4 г, максимальная суточная доза — 6 г.

**Цефоранид (прецеф)** — вводится внутривенно, внутримышечно с интервалами 12 ч. Средняя суточная доза составляет 1 г, максимальная суточная доза — 2 г.

**Цефуроксим-натрий (кетоцеф)** — выпускается во флаконах, содержащих 0,75 г и 1,5 г сухого вещества. Вводится внутримышечно или внутривенно после разведения прилагаемым растворителем с интервалами 6–8 ч. Средняя суточная доза составляет 2,25–4,5 г/сут.

**Цефоницид (моноцид)** — применяется внутривенно, внутримышечно 1 раз в сутки в дозе 2 г.

### Третье поколение цефалоспоринов

Препараты третьего поколения обладают большой грамотрицательной активностью, т. е. высокоактивны по отношению к индолположительным штаммам протей, энтеробактериям, синегнойной палочке, бактероидам (анаэробам, играющим важную роль в развитии аспирационных пневмоний, рансвх инфекций, остеомиелитов), но малоактивны в отношении кокковой инфекции, в частности стафилококковой и энтерококковой. Высокоактивны в отношении пневмококков и стрептококков. Высоко устойчивы к действию β-лактамаз. *Цефоперазон и цефтазидим эффективны при синегнойной инфекции.*

**Цефотаксим (клафоран)** — выпускается во флаконах по 0,25 г; 0,5 г; 1 г; 2,0 г, применяется внутривенно, внутримышечно с интервалами 6–8 ч. Средняя суточная доза составляет 3,0–8,0 г.

**Цефтриаксон (лонгацеф)** — выпускается в виде лиофилизированного порошка по 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флаконах, применяется внутривенно, внутримышечно с интервалами 24 ч. Средняя суточная доза — 1–2 г. Иногда применяется с интервалами 12 ч.

**Цефтизоксим (цефизон, эпоцелин)** — выпускается во флаконах по 0,5 и 1 г, вводится с интервалами 8 ч. Средняя суточная доза составляет 1,5–2,0 г.

**Цефазидим (модивид)** — препарат широкого спектра действия, обусловленного наличием в структуре цефалоспоринового ядра иминомстоки- и аминотиазоловой группы и дигидротиазинового кольца. Эффективен против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая как аэробы, так и анаэробы (золотистого стафилококка, пневмококка, стрептококка, нейссерий, кишечной палочки, протей, сальмонелл, гемофильной палочки). Он устойчив к действию большинства

$\beta$ -лактамаз, не метаболизируется, выводится, главным образом, через почки, рекомендуется для применения в урологии и пульмонологии. Модивид значительно стимулирует работу иммунной системы, увеличивает количество Т-лимфоцитов-хелперов, а также фагоцитоз. Препарат неэффективен против микоплазм, хламидий, синегнойной палочки. Вводится внутривенно или внутримышечно 2 раза в сутки в суточной дозе 2–4 г.

**Цефоперазон (цефобид)** — выпускается в виде порошка для инъекций по 1,0 г и 2,0 г во флаконе, эффективен при синегнойной инфекции. Вводится внутривенно, внутримышечно через каждые 8–12 ч, средняя суточная доза колеблется от 4 до 12 г.

В настоящее время широко применяется ингибиторзащищенный цефоперазон — **цефоперазон/сульбактам (сульперазон)**. Представляет собой сочетание наиболее активного цефалоспорины III поколения цефоперазона и ингибитора  $\beta$ -лактамаз сульбактама. Препарат обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных бактерий (энтеробактерии, кишечная палочка, протей, ацинетобактер, гемофильная палочка, синегнойная палочка), анаэробной флоры, пневмококка.

Препарат выпускается в виде порошка для инъекций по 2,0 г (1,0 г цефоперазона + 1,0 г сульбактама) во флаконах. Вводится внутривенно или внутримышечно с интервалами в 12 часов (2 раза в сутки). Средняя суточная доза составляет 2–4 г, максимальная — 8,0 г (разделенная на 2 введения).

Лечение сульперазоном рекомендуется также при тяжело протекающих инфекциях на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.

**Цефтазидим (кефадим, фортум)** — выпускается в ампулах по 0,25, 0,5, 1 и 2 г. Растворяется в воде для инъекций. Вводится внутривенно, внутримышечно с интервалами 8–12 ч. Средняя суточная доза составляет 3,0–6,0 г.

Цефтазидим (фортум) хорошо сочетается в одной инъекции с метрогилом: 500 мг фортума в 1,5 мл воды для инъекций + 100 мг 0,5 % раствора (500 мг) метрогила. Эффективен при синегнойной инфекции.

#### Четвертое поколение цефалоспоринов

Препараты четвертого поколения устойчивы к действию большинства  $\beta$ -лактамаз, характеризуются широким спектром антибактериального действия (грамположительные бактерии, грамотрицательные бактерии, бактероиды) и также

антисинегнойной активностью, но к ним устойчивы энтерококки.

**Моксалактам (моксам, латамоксиф)** — обладает высокой активностью в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробов, анаэробов, клебсиеллы, кишечной палочки, синегнойной палочки, умеренно активен против золотистого стафилококка. Применяется внутривенно, внутримышечно каждые 8 ч, средняя суточная доза 2 г, максимальная суточная доза 12 г. Возможные побочные эффекты — диарея, гипопротромбинемия.

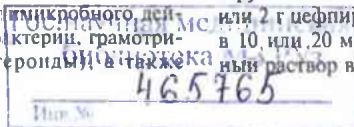
**Цефокситин (мефоксин)** — активен преимущественно против бактероидов и близких к ним бактерий. По отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам менее активен. Применяют чаще всего при анаэробной инфекции внутримышечно или внутривенно каждые 6–8 ч по 1–2 г.

**Цефотетан** — достаточно активен против грамположительных и грамотрицательных микробов, неактивен против энтерококков. Применяется внутривенно, внутримышечно по 2 г 2 раза в день, высшая суточная доза составляет 6 г.

**Цефпиром (кейтен)** — характеризуется хорошо сбалансированной активностью как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Цефпиром является единственным из цефалоспориновых антибиотиков, обладающих значительной активностью в отношении энтерококков. Препарат значительно превосходит по активности все цефалоспорины III поколения в отношении стафилококков, энтеробактерий, клебсиелл, эшерихий, сопоставим с цефтазидимом по активности против синегнойной палочки, обладает высокой активностью против гемофильной палочки. Цефпиром высокоустойчив к основным  $\beta$ -лактамазам, в том числе к плавидным  $\beta$ -лактамазам широкого спектра, инактивирующим цефтазидим, цефотаксим, цефтриаксон и другие цефалоспорины III поколения.

Цефпиром применяется при тяжелых и крайне тяжелых инфекциях различной локализации у больных в отделениях интенсивной терапии и реанимации, при инфекционно-воспалительных процессах, развившихся на фоне нейтропении и иммуносупрессии, при септицемии, тяжелых инфекциях бронхопульмональной системы и мочевыводящих путей.

Препарат применяется только внутривенно струйно или капельно. Содержимое флакона (1 или 2 г цефпирома) растворяют, соответственно, в 10 или 20 мл воды для инъекций и полученный раствор вводят в вену в течение 3–5 минут.



Капельное введение в вену осуществляют следующим образом: содержимое флакона (1 или 2 г цефпирома) растворяют в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы и вводят капельно в течение 30 минут.

Переносимость препарата хорошая, однако в редких случаях возможны аллергические реакции, кожные сыпи, диарея, головная боль, лекарственная лихорадка, псевдомембранозный колит.

**Цефепим (моксикам)** — обладает широким спектром антибактериального действия, активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, синегнойной палочки, энтеробактерий. Выпускается в порошках для инъекций по 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флаконах. Вводится внутривенно или внутримышечно, средняя суточная доза 2,0–4,0 г в сутки (в 2 введения).

#### Цефалоспорины, применяемые перорально

Цефалоспорины, применяемые перорально, представлены в табл. 1.6.

Пероральные цефалоспорины первого поколения

**Цефалексин (цепокс, кефлекс, орацеф)** — выпускается в капсулах по 0,25 г и 0,5 г, применяется внутрь через каждые 6 ч. Средняя суточная доза составляет 2–4 г.

**Цефрадин (анспор, велоцеф)** — применяется внутрь с интервалами 6 ч (по некоторым данным — 12 ч). Средняя суточная доза составляет 2 г, максимальная суточная доза — 4 г.

**Цефадроксил (дуралеф)** — выпускается в капсулах по 0,2 г, применяется внутрь с интерва-

лами 12 ч. Средняя суточная доза составляет 2 г, максимальная суточная доза — 4 г.

Пероральные цефалоспорины второго поколения

**Цефаклор (цеклор, панорал)** — выпускается в капсулах по 0,25 г и 0,5 г, применяется внутрь с интервалами 6–8 ч. При пневмонии назначается по 1 капсуле 3 раза в день, в тяжелых случаях — по 2 капсулы 3 раза в день. Средняя суточная доза препарата составляет 0,75–2,0 г.

**Цефуросим-аксетил (зиннат)** — выпускается в таблетках по 0,125; 0,25 и 0,5 г. Применяется по 0,25–0,5 г 2 раза в сутки. Цефуросим-аксетил представляет собой пролекарственную форму, которая после всасывания превращается в активный цефуросим.

**Лоракарбеф** — применяется внутрь по 0,4 г 2 раза в день.

Пероральные цефалоспорины третьего поколения

**Цефсулодин (монаспор, цефомонид)** — применяется внутрь с интервалами 6–12 ч. Средняя суточная доза составляет 2 г, максимальная суточная доза — 6 г.

**Цефтибутен** — выпускается в капсулах по 0,2 и 0,4 г. Применяется внутрь по 0,4 г 1 раз в день. Обладает выраженной активностью против грамотрицательных бактерий и устойчив к действию β-лактамаз.

**Цефподоксим проксетил** — применяется внутрь по 0,2 г 2 раза в день.

**Цефетамет пивоксил** — применяется внутрь по 0,5 г 2 раза в день. Эффективен против пнев-

Таблица 1.6. Классификация цефалоспоринов, применяемых перорально

I поколение	II поколение	III поколение
Цефалексин (кефлекс)	Цефаклор (цеклор)	Цефетамет пивоксил
Цефрадин (велоцеф)	Лоракарбеф	Цефдинир
Цефадроксил (дуралеф)	Цефуросим-аксетил (зиннат)	Цефподоксим-проксетил
		Цефиксим
		Цефпрозил
		Цефтибутен
		Цефсулодин (цефомонид)

Высоко активны преимущественно в отношении грамположительной флоры. Слабо действуют на гемофильную палочку и моракселлу. Разрушаются большинством β-лактамаз

Высоко активны в отношении пневмококков, грамотрицательной флоры, гемофильной палочки, моракселлы, стафилококков, стрептококков, более устойчивы к действию β-лактамаз

Высоко активны в отношении пневмококков, грамотрицательных бактерий и стрептококков, менее активны в отношении стафилококков. Высоко устойчивы к β-лактамазам

мококка, стрептококка, гемофильной палочки, моракселлы; неэффективен против стафилококков, энтерококков.

**Цефиксим (супракс, цефспан)** — выпускается в капсулах по 0,1 г; 0,2 г; 0,4 г. Применяется внутрь по 0,2 г 2 раза в сутки. К цефиксиму высокочувствительны пневмококки, стрептококки, гемофильная палочка, кишечная палочка, нейссерии; резистентны — энтерококки, синегнойная палочка, стафилококки, энтеробактер.

### Побочные эффекты

Цефалоспорины могут вызывать следующие побочные реакции:

- перекрестную аллергию с пенициллинами у 5–10 % больных;
- аллергические реакции — крапивницу, кореподобную сыпь, лихорадку, эозинофилию, сывороточную болезнь, анафилактический шок;
- в редких случаях — лейкопению, гипопротромбинемию и кровотечения;
- повышение содержания трансаминаз в крови;
- диспепсию.

### Группа монобактамов

Монобактамы — класс антибиотиков, полученных из *Pseudomonas acidophila* и *Chromobacterium violaceum*. В основе их структуры лежит простое β-лактамовое кольцо, в отличие от родственных пенициллинов и цефалоспоринов, построенных из β-лактамового кольца, сопряженного с тиазолидиновым, в связи с этим новые соединения назвали монобактамами. Они исключительно устойчивы к действию β-лактамаз, продуцируемых грамотрицательной флорой, но разрушаются β-лактамазой, вырабатываемой стафилококками и бактероидами. Из антибиотиков, относящихся к классу монобактамов, в клинической практике используется лишь азтреонам. Он нарушает образование клеточной стенки бактерий, оказывает бактерицидное действие.

**Азтреонам (азактам)** — препарат активен в отношении большого ряда грамотрицательных бактерий, в том числе кишечной палочки, клебсиелл, протей и синегнойной палочки, может оказаться активным при заражении устойчивыми микроорганизмами или госпитальных инфекциях, ими вызванных; однако препарат не обладает существенной активностью против стафилококков, стрептококков, пневмококков, бактероидов, анаэробов. Азтреонам считается препаратом резерва при инфекциях, в том числе пневмониях (как правило, госпитальных),

вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами. Выпускается в виде порошка для инъекций по 0,5 г; 1,0 г во флаконах. Вводится внутримышечно в суточной дозе от 3,0 до 8,0 г в 3–4 введения.

Азтреонам не следует применять одновременно с карбапенемами в связи с возможным антагонизмом между этими двумя группами антибиотиками.

### Группа карбапенемов

Карбапенемы имеют очень широкий спектр антибактериальной активности. Они эффективны в отношении грамотрицательной флоры (энтеробактер, гемофильная палочка, клебсиелла, нейссерия, протей, синегнойная палочка, сальмонелла, иерсинии, ацинетобактер), грамположительной флоры (все стафилококки, стрептококки, пневмококки), а также в отношении анаэробной флоры. Обладают выраженной стабильностью к действию β-лактамаз, вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями. Карбапенемы применяются при тяжелой грамположительной и грамотрицательной инфекции, вызванной множественно резистентными и внутригоспитальными штаммами бактерий: сепсис, перитонит, стафилококковая деструкция легких, внутригоспитальные пневмонии, вызванные клебсиеллой, ацинетобактер, энтеробактер, гемофильной палочкой, сerratией, кишечной палочкой. Особенно эффективны при наличии полимикробной флоры. Карбапенемы неактивны в отношении «атипичных» микроорганизмов (*M. pneumoniae*, *Chl. pneumoniae*). К группе карбапенемов относятся тиенам, меропенем, эртапенем.

**Имипенем-циластатин (тиенам)** — β-лактамовый препарат широкого спектра действия, состоит из двух компонентов: тиенамицинового антибиотика (карбапенема) и циластатина — тормозящего инактивацию имипенема в почках ферментом дегидропептидаза I и значительно увеличивающего его концентрацию в мочевыводящих путях. Соотношение имипенема и циластатина в препарате 1 : 1.

Имипенем/циластатин (тиенам) выпускается в виде порошка для инъекций по 0,5 г во флаконе. Водится внутривенно капельно по 0,5 г — 1,0 г каждые 6–8 часов (но не более 4,0 г) в сутки или внутримышечно по 0,5–0,75 г каждые 12 часов.

По сравнению со вторым антибиотиком из группы карбапенемов меропенемом более активен в отношении грамположительных кокков, но менее активен в отношении грамотрицательных палочек.

*Меропенем* — выпускается в виде порошка для инъекций по 0,5 г; 1,0 г во флаконах. Вводится внутривенно капельно 0,5–1,0 г каждые 8 часов. В отличие от имипенема/циластатина (тиенама), меропенем значительно более активен в отношении грамотрицательной микрофлоры и менее активен в отношении грамположительных микроорганизмов (стафилококков, стрептококков), не инaktivируется в почках, может вводиться внутривенно болюсно (в течение 5 минут).

*Эртапенем* — новый антибиотик из группы карбапенемов, по активности в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов сходен с тиенамом и меропенемом, но не обладает достаточной активностью в отношении синегнойной палочки и ацинетобактер. Препарат считается одним из наиболее перспективных в лечении больных с внегоспитальной пневмонией. Эртапенем вводится внутривенно в дозе 1,0 г 1 раз в сутки.

## Группа аминогликозидов

Аминогликозиды содержат в своей молекуле аминоксахара, соединенные гликозидной связью. Указанные особенности строения аминогликозидов объясняют название этой группы антибиотиков. Аминогликозиды обладают бактерицидными свойствами, они действуют внутри клетки микроорганизмов, связываясь с рибосомами, нарушая в пептидных цепях аминокислотную последовательность и, следовательно, синтез белка (образующиеся аномальные белки губительны для микроорганизмов). Они могут оказывать разной степени выраженности нефротоксическое (у 17 % больных) и ототоксическое действие (у 8 % больных). По данным Д. Р. Лоуренса, снижение слуха чаще наступает при лечении *амикацином, неомицином и канамицином*, вестибулярная токсичность свойственна *стрептомицину, гентамицину, тобрамицину*. Звон в ушах может служить предупреждением о поражении слухового нерва. Первые признаки вовлечения в процесс вестибулярного аппарата — головная боль, связанная с движением, головокружение, тошнота. *Неомицин, гентамицин, амикацин* более нефротоксичны, чем *тобрамицин и нетилмицин*. Наименее токсичным препаратом является *нетилмицин*.

Для профилактики побочных эффектов аминогликозидов следует проводить мониторинг уровня аминогликозидов в сыворотке крови и записывать аудиограмму 1 раз в неделю. Для ранней диагностики нефротоксического действия аминогликозидов рекомендуется опре-

деление фракционной экскреции натрия, N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы и  $\beta_2$ -микроглобулина (экскреция этих веществ с мочой возрастает). При нарушении функции почек и слуха аминогликозиды назначать не следует. Аминогликозиды обладают постантибактериальным эффектом, выраженность которого зависит от концентрации препарата в крови. В последние годы высказано предположение, что однократное введение аминогликозида в большей дозе достаточно эффективно в связи с усилением бактерицидной активности и увеличением длительности постантибактериального эффекта, при этом снижается частота побочных эффектов. По данным Tulkens (1991), однократное введение нетилмицина и амикацина не уступало по эффективности 2–3-кратному введению, но реже сопровождалось нарушением функции почек.

Аминогликозиды являются антибиотиками широкого спектра действия: влияют на грамположительную (стафилококки, кроме метициллин-резистентных штаммов, стрептококки) и грамотрицательную флору, но наибольшее практическое значение имеет их высокая активность по отношению к большинству грамотрицательных бактерий. Они оказывают выраженное бактерицидное действие на грамотрицательные аэробные бактерии (синегнойная палочка, энтеробактер, кишечная палочка, протей, клебсиелла), но менее эффективны в отношении гемофильной палочки. *Аминогликозиды не эффективны в отношении пневмококка, анаэробов.*

Основными показаниями к назначению аминогликозидов являются достаточно тяжело протекающие инфекции (в частности, внутрибольничные), вызванные грамотрицательными бактериями (пневмония, инфекции мочевыводящих путей, септицемия), при которых они являются средствами выбора. В тяжелых случаях аминогликозиды комбинируют с антисинегнойными пенициллинами или цефалоспорином.

При лечении аминогликозидами возможно развитие резистентности к ним микрофлоры. Основным механизмом формирования резистентности к аминогликозидам является модификация их молекулы под влиянием определенных ферментов (аминогликозидмодифицирующие ферменты), вырабатываемых в первую очередь грамотрицательными и в меньшей мере грамположительными бактериями. Вследствие модификации молекулы аминогликозиды теряют способность связываться с рибосомами микробной клетки и нарушать в ней синтез белка. В настоящее время известны 3 группы аминогликозидмодифицирующих ферментов:

- аминогликозидацетилтрансферазы — инактивируют аминогликозиды путем связывания с молекулами уксусной кислоты;
- аминогликозидфосфаттрансферазы — инактивируют аминогликозиды путем присоединения к ним молекул фосфорной кислоты;
- аминогликозиднуклеотидилтрансферазы — инактивируют аминогликозиды путем присоединения к ним молекулы нуклеотида аденина.

Сейчас известно около 50 аминогликозидмодифицирующих ферментов. Гены, кодирующие их синтез, локализованы на плазмидях.

С. В. Сидоренко (2002) указывает, что «для России характерна высокая частота распространения среди грамотрицательных бактерий устойчивости к гентамицину и тобрамицину». Предполагается, что это обусловлено широким применением этих препаратов, причем далеко не всегда обоснованным. Значительно реже встречается устойчивость грамотрицательных бактерий к нетилимицину и особенно редко к амикацину.

В ряде случаев резистентность микроорганизмов к аминогликозидам связана со снижением проницаемости внешней и внутренней цитоплазматической мембраны бактерий для антибиотика.

Например, известно, что вследствие генетических мутаций могут произойти изменения в структуре липополисахаридов внешней мембраны этих микроорганизмов, что нарушает проникновение аминогликозида внутрь микробных клеток.

Устойчивость анаэробов (*Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.* и др.) к аминогликозидам обусловлена тем, что у анаэробов отсутствуют системы переноса электронов, с которыми как раз тесно связано проникновение аминогликозидов через цитоплазматическую мембрану бактериальной клетки.

Преимущественно анаэробный метаболизм характерен также для энтерококков и стрептококков, и потому вышеизложенный механизм в значительной мере объясняет также характерную для этих микроорганизмов устойчивость к аминогликозидам (однако следует отметить, что стрептомицин и гентамицин действуют на энтерококки, в то время как тобрамицин и нетилимицин не проявляют эффекта в отношении энтерококков).

Очень важным для практического врача является тот факт, что при совместном применении аминогликозидов и β-лактамов наблюдается четкий синергизм действия этих антибиотиков и усиление бактерицидного эф-

фекта, что объясняется нарушением структуры цитоплазматической мембраны бактерий под влиянием β-лактамов и облегчением проникновения аминогликозидов внутрь бактериальной клетки.

В последние годы обсуждается возможность развития резистентности микроорганизмов к аминогликозидам, обусловленная усиленным выведением их из микробной клетки.

В редких случаях резистентность бактерий к аминогликозидам может быть связана с модификацией мишени действия — то есть с модификацией 30 S субъединицы рибосомы бактериальной клетки.

При лечении аминогликозидами возможно развитие резистентности микрофлоры к ним, обусловлено способностью микроорганизмов вырабатывать специфические ферменты (5 типов аминогликозидацетилтрансфераз, 2 типа аминогликозидфосфаттрансфераз, аминогликозиднуклеотидилтрансфераз), которые инактивируют аминогликозиды.

Выделяют три поколения аминогликозидов.

- I поколение аминогликозидов: стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин;
- II поколение аминогликозидов: гентамицин, тобрамицин, сизомицин, нетилимицин;
- III поколение аминогликозидов: амикацин.

### Первое поколение аминогликозидов

Аминогликозиды I поколения для лечения пневмонии не применяются. Здесь они кратко излагаются лишь для общего сведения.

Канамицин и стрептомицин используются как противотуберкулезные средства, неомицин и мономицин в связи с высокой токсичностью парентерально не применяют, назначают внутрь при кишечных инфекциях.

**Стрептомицин** — выпускается во флаконах по 0,5 и 1 г, вводится внутримышечно через каждые 12 ч. Средняя суточная доза составляет 1 г, максимальная суточная доза — 2 г. Для лечения пневмоний в настоящее время не применяется, используется преимущественно при туберкулезе.

**Канамицин** — выпускается в таблетках по 0,25 г и во флаконах для внутримышечного введения по 0,5 и 1 г. Так же, как и стрептомицин, используется преимущественно при туберкулезе. Вводится внутримышечно с интервалами 12 ч. Средняя суточная доза препарата составляет 1–1,5 г, максимальная суточная доза — 2 г.

**Мономицин** — выпускается в таблетках по 0,25 г, флаконах по 0,25 и 0,5 г. Применяется внутримышечно с интервалами 8 ч. Средняя

суточная доза составляет 0,25 г, максимальная суточная доза — 0,75 г. Используется преимущественно при кишечных инфекциях.

**Неомицин (колимицин, мицирин)** — выпускается в таблетках по 0,1 и 0,25 г и флаконах по 0,5 г. Является одним из наиболее активных антибиотиков, подавляющих кишечную бактериальную флору при печеночной недостаточности, и самый токсичный. Применяется внутрь по 0,25 г 3 раза в день внутрь или внутримышечно по 0,25 г 3 раза в сутки.

### *Второе поколение аминогликозидов*

Второе поколение аминогликозидов, в отличие от препаратов первого поколения, имеет более высокую активность по отношению к синегнойной палочке и действует на штаммы микроорганизмов, выработавших устойчивость к аминогликозидам первого поколения, но не действует на бактерии туберкулеза. В целом антимикробная активность II поколения аминогликозидов (за исключением противотуберкулезного действия) выше, чем I поколения.

**Гентамицин (гарамицин)** — выпускается в ампулах по 2 мл 4 % раствора, флаконах по 0,04 г сухого вещества. Применяется внутримышечно, в тяжелых случаях внутривенно с интервалами 8 ч. Средняя суточная доза составляет 2,4–3,2 мг/кг, максимальная суточная доза — 5 мг/кг (назначается эта доза при тяжелом состоянии больного). Обычно применяется в дозе 0,04–0,08 г внутримышечно 3 раза в день.

Гентамицин проявляет активность в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, кишечной палочки, энтеробактерий, протей, синегнойной палочки, но слабо активен в отношении стрептококков, энтерококков и неактивен при анаэробной инфекции. При лечении септицемии гентамицин комбинируют с одним из β-лактамов антибиотиков или противонаэробных препаратов, например, метронидазолом или с тем и (или) другим.

**Тобрамицин (бруламицин, обрацин)** — выпускается в ампулах по 2 мл в виде готового раствора (80 г препарата). Применяется внутривенно, внутримышечно с интервалами 8 ч. Дозы те же, что и гентамицина. Средняя суточная доза при пневмонии составляет 3 мг/кг, максимальная суточная доза — 5 мг/кг. Более активен в отношении синегнойной палочки по сравнению с гентамицином.

**Сизомицин** — выпускается в ампулах по 1, 1,5 и 2 мл 5 % раствора. Вводится внутримышечно с интервалами 6–8 ч, внутривенное введение должно быть капельным в 5 % растворе глюко-

зы. Средняя суточная доза препарата составляет 3 мг/кг, максимальная суточная доза — 5 мг/кг.

**Нетилимицин (нетромциин)** — выпускается в растворе для инъекций, содержащем 0,01 г в 1 мл; 0,025 в 1 мл во флаконе. Вводится внутривенно, внутримышечно в средней суточной дозе 4–7,5 мг/кг/сут в 1–2 введения. По сравнению с гентамицином и стрептомицином обладает значительно меньшей ото- и нефротоксичностью. Активен в отношении гентамицинрезистентных штаммов грамотрицательных бактерий, в отличие от гентамицина не действует на энтерококки.

### *Третье поколение аминогликозидов*

Препараты третьего поколения обладают наибольшей антибактериальной активностью по сравнению с предыдущими группами аминогликозидов.

**Амикацин** — выпускается в ампулах в растворе по 2 мл, в которых содержится по 100 мг, 250 мг или 500 мг, а также в растворе для инъекций по 1 г во флаконах по 4 мл. Вводится внутривенно капельно в суточной дозе 15–20 мг/кг в 1–2 введения. Амикацин обладает наибольшей антибактериальной активностью в отношении многих госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий, в том числе синегнойной палочки, резистентных к другим аминогликозидам. Амикацин активен также против микобактерий туберкулеза (считается противотуберкулезным средством II ряда), но не оказывает влияния на энтеробактерии.

По степени убывания антимикробного действия аминогликозиды располагаются следующим образом: амикацин — нетилимицин — гентамицин — тобрамицин — стрептомицин — нсомицин — канамицин — мономицин.

### *Общие замечания по лечению пневмоний аминогликозидами*

1. Аминогликозиды не следует применять для лечения внегоспитальной пневмонии как у больных, которые лечатся стационарно, так и у тех, кто проводит лечение пневмонии амбулаторно (при нетяжелом течении пневмонии). Объясняется это тем, что аминогликозиды практически неактивны в отношении основного возбудителя внегоспитальной пневмонии — пневмококка.
2. Аминогликозиды должны применяться прежде всего для лечения госпитальной грамотрицательной пневмонии, но следует учесть, что эта группа антибиотиков неэффективна в отношении анаэробных возбудителей.

3. Для лечения тяжело протекающих госпитальных пневмоний целесообразно сочетать аминогликозиды с  $\beta$ -лактамными антибиотиками или гликопептидами, так как при этой комбинации препаратов антибактериальный бактерицидный эффект возрастает.
4. Наряду с традиционным режимом введения аминогликозидов (2–3 раза в сутки) взрослым больным можно применять однократное введение всей суточной дозы. При таком введении аминогликозидов значительно уменьшается нефротоксичность, а эффективность лечения сопоставима с эффективностью введения суточной дозы препарата в 2–3 инъекции в течение суток.
5. При определении дозы всех аминогликозидов необходимо учитывать массу тела, степень тяжести пневмонии и обязательно функциональное состояние почек (при почечной недостаточности дозы аминогликозидов должны уменьшаться либо за счет снижения разовой дозы препарата, либо за счет увеличения интервала между введениями). Наиболее целесообразно при лечении пневмонии и других инфекционно-воспалительных заболеваний аминогликозидами проводить лекарственный мониторинг с определением пиковой (через 60 минут после внутримышечного и через 20–30 минут после окончания внутривенного введения) и остаточной (перед очередным введением) концентраций аминогликозидов. Пиковая концентрация препарата обеспечивает его терапевтическую эффективность, а остаточная — свидетельствует о степени кумуляции аминогликозида в организме и, следовательно, позволяет контролировать безопасность лечения. Пиковая концентрация составляет для гентамицина, тобрамицина, нетилмицина не менее 6–10 мкг/мл, для канамицина и амикацина — не менее 20–30 мкг/мл, остаточная концентрация для гентамицина, тобрамицина, нетилмицина — обязательно менее 2 мкг/мл, для канамицина и амикацина — менее 10 мкг/мл. Однако в большинстве стационарных условий для терапевтического мониторинга аминогликозидов нет.

## Группа тетрациклинов

Антибиотики этой группы имеют в основе полифункциональное 4-членное гидронафтаценовое соединение, и для них характерен широкий спектр бактериостатического действия. Они влия-

ют на синтез белка, связываясь с рибосомами и прекращая доступ комплексов, состоящих из транспортных РНК с аминокислотами, к комплексам информационных РНК с рибосомами. Тетрациклины накапливаются внутри бактериальной клетки. По происхождению они подразделяются на природные (тетрациклин) и полусинтетические (метациклин, доксициклин, ролитетрациклин). Тетрациклины активны при многих инфекциях, вызванных грамотрицательными и грамположительными бактериями, за исключением большинства штаммов протей, кишечной и синегнойной палочки, клебсиелл и 70 % госпитальных стафилококков. Если при лечении тетрациклинами развивается устойчивость микрофлоры, то она носит полный перекрестный характер, поэтому все тетрациклины назначают по единым показаниям. Тетрациклины активны в отношении таких возбудителей пневмонии, как пневмококк, гемолитическая палочка, микопlasма, хламидии, стафилококк. В средних терапевтических концентрациях тетрациклины обнаруживаются в легких, печени, почках, селезенке, матке, миндалинах, предстательной железе, накапливаются в воспаленной и опухолевой тканях. В комплексе с кальцием откладываются в костной ткани, эмали зубов.

### Природные тетрациклины

*Тетрациклин* — выпускается в таблетках по 0,05, 0,1 и 0,25 г и капсулах, назначается с интервалами 6 ч. Средняя суточная доза составляет 1–2 г, максимальная суточная доза — 2 г. В настоящее время практически не применяется.

### Полусинтетические тетрациклины

*Метациклин (рондомицин)* — выпускается в капсулах по 0,15 и 0,3 г, применяется внутрь с интервалами 8–12 ч. Средняя суточная доза составляет 0,6 г, максимальная — 1,2 г.

*Доксициклин (вибрамицин)* — выпускается в капсулах по 0,05 и 0,1 г и таблетках по 0,1 и 0,2 г, в ампулах для внутривенного введения по 0,1 г. Внутрь применяется по 0,1 г 2 раза в сутки, в последующие дни — 0,1 г в сутки, в тяжелых случаях суточная доза в первый и последующие дни составляет 0,2 г.

Для внутривенного введения 0,1 г флаконного порошка растворяют в 100–300 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно в течение 30–60 минут 2 раза в день.

Частота побочных действий при использовании тетрациклинов составляет 7–30 %.



Тетрациклины могут вызывать следующие нежелательные реакции и побочные эффекты:

- тошноту, рвоту, боли в животе, диарею;
- головокружение, головные боли, транзиторную внутричерепральную гипертензию;
- фотосенсибилизацию кожи (кожные сыпи, кожный зуд под влиянием солнечных лучей);
- нарастание азотемии у больных с хронической почечной недостаточностью (вследствие катаболического влияния на белковый обмен);
- нарушение функции печени (развитие жирового гепатоза) с повышением уровня аланиновой трансаминазы в крови;
- нарушение образования костной ткани и линейного роста у детей (в детском возрасте тетрациклины назначать нельзя);
- дефекты эмали зубов и их окрашивание в желтый или коричневый цвет;
- аллергические реакции (отек Квинке, крапивница, анафилактический шок, кожные сыпи);
- кандидамикоз слизистой полости рта.

В настоящее время установлены механизмы развития устойчивости микроорганизмов к тетрациклинам:

- активная элиминация тетрациклинов бактериями (наиболее распространенный механизм устойчивости среди грамположительных и грамотрицательных бактерий);
- защита бактериальных рибосом от ингибирующего синтеза белка действия тетрациклинов (описано 5 генов, распространенных среди грамположительных и грамотрицательных бактерий и кодирующих синтез защитных белков, благодаря которым бактерии могут продолжать синтезировать рибосомальный белок).

Частота устойчивости к тетрациклинам штаммов бактерий в настоящее время велика, поэтому в

лечении банальных пневмоний эта группа антибиотиков применяется не широко.

При лечении тетрациклинами рекомендуется учитывать следующее:

- между ними существует перекрестная аллергия, больные с аллергией к местным анестетикам могут реагировать на тетрациклины;
- тетрациклины могут вызвать повышение выделения катехоламинов с мочой;
- они вызывают повышение уровня щелочной фосфатазы, амилазы, билирубина, остаточного азота;
- рекомендуется принимать тетрациклины внутрь натощак или через 3 ч после еды, запивая 200 мл воды, что уменьшает раздражающее влияние на стенку пищевода и кишечника, улучшает всасывание.

## Группа макролидов

Препараты этой группы содержат в молекуле макроциклическое лактонное кольцо, связанное с углеводными остатками.

### Классификация макролидов

Макролиды классифицируют в зависимости от химической структуры (табл. 1.7) и в зависимости от особенностей их получения (табл. 1.8).

Макролиды — преимущественно бактериостатические антибиотики, но в зависимости от вида возбудителя и концентрации могут проявлять бактерицидный эффект (в частности, в высоких концентрациях на пневмококк). Механизм их действия аналогичен механизму действия тетрациклинов и основывается на связывании с рибосомами и предотвращении доступа комплекса транспортной РНК с аминокислотой к комплексу информационной

**Таблица 1.7.** Классификация макролидов по химической структуре (в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце) (А. М. Александрова, С. В. Яковлев, 2005)

14-членные	15-членные, содержащие атом азота (азалиды)	16-членные
Эритромицин	Азитромицин	Спирамицин
Олеандомицин		Джозамицин
Розамицин		Мидекамицин
Диритромицин		Рокситамицин
Флуритромицин		Китазамицин
Рокситромицин		
Кларитромицин		
Телитромицин		

**Таблица 1.8.** Классификация макролидов в зависимости от особенностей получения (природные и полусинтетические макролиды) (А. М. Александрова, С. В. Яковлев, 2005)

Природные макролиды (препараты I поколения)	Полусинтетические макролиды (препараты II поколения)
Эритромицин	Азитромицин
Олеандомицин	Кларитромицин
Розамицин	Рокситромицин
Спирамицин	Диритромицин
Джозамицин	Рокитамидин
Мидекамицин	Флуритромицин
Китазамицин	Телитромицин
	Мидекамицин

РНК с рибосомами, что приводит в подавление синтеза белков бактерий. В настоящее время установлен также иммуномодулирующий эффект макролидов.

Высокочувствительны к макролидам грамположительные кокки (пневмококк, пиогенный стрептококк), микопlasма, легионелла, хламидии, коклюшная палочка *Bordetella pertussis*, дифтерийная палочка.

Умеренно чувствительны к макролидам гемофильная палочка, стафилококк.

Активность макролидов против бактерий связана со структурой антибиотика. В зависимости от количества атомов углерода в лактонном кольце различают макролиды 14-членные (эритромицин, олеандомицин, флуритромицин, рокситромицин, кларитромицин), 15-членные (азитромицин), 16-членные (спирамицин, джозамицин, мидекамицин). 14-Членные макролиды обладают более высокой бактерицидной активностью, чем 15-членные, в отношении стрептококков и коклюшной палочки. Кларитромицин обладает наибольшим эффектом против стрептококков, пневмококков, дифтерийной палочки, азитромицин высокоэффективен в отношении гемофильной палочки.

Макролиды высокоэффективны при респираторной инфекции и пневмонии, так как хорошо проникают в слизистую оболочку бронхопульмональной системы, бронхиальный секрет и мокроту.

Макролиды эффективны в отношении возбудителей, расположенных внутриклеточно (в тканях, макрофагах, лейкоцитах), что особенно важно при лечении микоплазменной, легионеллезной и хламидийной инфекции, так как эти возбудители располагаются внутриклеточ-

но. К макролидам может вырабатываться устойчивость, поэтому их рекомендуют применять в составе комбинированной терапии при тяжелом течении инфекции, при резистентности к другим антибактериальным препаратам, при аллергических реакциях или повышенной чувствительности к пенициллинам и цефалоспорином, а также при легионеллезной, микоплазменной и хламидийной инфекции. Кларитромицин высоко активен в отношении пилорических хеликобактерий. К макролидам устойчивы энтеробактерии, синегнойная палочка, ацинетобактер, бактероиды.

### Механизмы формирования устойчивости микроорганизмов к макролидам

#### Модификация мишени действия

Основная мишень действия макролидов — 50 S-субъединица рибосомы бактерий. Устойчивость бактерий к макролидам связана с метилированием вышеназванной мишени их действия под влиянием вырабатываемого бактериями фермента метилазы. Существует несколько близкородственных ферментов метилаз, синтез которых кодируется 20 генами, локализованными на плазмидах и хромосомах. Метилазы продуцируются многими аэробными или анаэробными грамположительными и грамотрицательными бактериями. Под влиянием метилаз происходит метилирование 23S-субъединицы р РНК.

Существуют некоторые особенности синтеза метилаз определенными бактериями под влиянием макролидов. Установлено, что синтез метилаз может быть индуцирован любыми макролидами, следовательно, если развивается устойчивость стрептококков к макролидам, то они становятся устойчивыми ко всем макролидам. Синтез метилаз стафилококками индуцируется только 14-членными (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин) и 15-членными (азитромицин) макролидами. Поэтому стафилококки могут оказаться устойчивыми к названым 14- и 15-членным макролидам, но сохраняют чувствительность к 16-членным макролидам (спирамицин, джозамицин, мидекамицин).

У пневмококка возможен другой механизм устойчивости к макролидам — модификация мишени действия — мутация в V домене 23 S РНК или мутация в генах рибосомальных белков L4 и L22. Устойчивость гемофильной палочки к макролидам может быть также связана с мутацией в V домене 23 S РНК.

## Активное выведение

Устойчивость микроорганизмов к макролидам может быть обусловлена способностью активно и быстро выводить макролиды. Система выведения, функционирующая у пневмококков, кодируется геном *mef* хромосом и выводит преимущественно 14- и 15-членные макролиды (см. выше). Стафилококки и энтерококки выводят макролиды с помощью транспортной системы, кодируемой генами *msr*.

## Ферментная инактивация макролидов

Этот механизм развития устойчивости бактерий к макролидам встречается редко и большого клинического значения не имеет. Различные микроорганизмы, грамположительные и грамотрицательные, могут продуцировать ферменты, разрушающие макролиды. Кишечная палочка и стафилококки способны синтезировать фермент макролидфосфотрансферазу (может ингибировать практически все макролиды), энтеробактерии могут синтезировать фермент эритромицинэстеразу, который, как следует из названия, инактивирует только эритромицин, а чувствительность к остальным макролидам этой группы бактерий сохраняется.

Необходимо отметить, что устойчивость к макролидам пневмококка — основного возбудителя внегоспитальной пневмонии — может достигать 18 % и обусловлена преимущественно активным выведением макролидов (С. В. Сидоренко, 2002).

**Эритромицин** — выпускается в таблетках по 0,1 и 0,25 г, капсулах по 0,1 и 0,2 г, флаконах для внутримышечного и внутривенного введения по 0,05; 0,1 и 0,2 г. Назначается внутрь, внутривенно, внутримышечно.

Внутрь применяется с интервалами в 6 ч, максимальная суточная доза — 2 г. Внутримышечно и внутривенно применяется по 0,5–1,0 г каждые 6 часов.

Перед внутривенным введением разовую дозу препарата разводят в 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят капельно в течение 45–60 мин. Эритромицин может вводиться внутривенно струйно, при этом его растворяют в изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 5 мг на 1 мл растворителя.

Препарат, как и другие макролиды, проявляет свое действие более активно в щелочной среде.

Эритромицин следует принимать до еды, так как взаимодействие с пищей уменьшает его биодоступность. Эритромицин рекомендуется запи-

вать полным стаканом воды. Препараты, повышающие кислотность желудочного сока, и кислые напитки снижают активность эритромицина. В последние годы разработаны кислотоустойчивые формы эритромицина (эритромицина эстолат) и формы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Эритромицина сукцинат лучше всасывается при приеме с пищей.

Важно помнить, что эритромицин, особенно вводимый внутривенно, усиливает всасывание алкоголя в кишечнике и, следовательно, может увеличивать его концентрацию в крови. Эритромицин усиливает моторику желудка, может в связи с этим применяться для лечения гастропареза (в частности, при диабетическом гастропрозе и у больных с прогрессирующей системной склеродермией).

Препарат не оказывает отрицательного влияния на плод и может применяться при беременности и кормлении грудью.

**Олеандомицин** — выпускается в таблетках по 0,25 г. Принимают 4 раза в день по 0,25–0,5 г. Средняя суточная доза составляет 1–1,5 г, максимальная суточная доза — 2 г. Существуют формы для внутривенного, внутримышечного введения, суточные дозы те же. Спектр антимикробного действия аналогичен эритромицину.

**Олететрин (тетраолеан)** — комбинированный препарат, состоящий из олеандомицина и тетрациклина в соотношении 1 : 2. Выпускается в капсулах по 0,25 г и во флаконах по 0,25 г для внутримышечного, внутривенного введения. Назначается внутрь по 1–1,5 г в сутки в 4 приема с 6-часовыми интервалами.

Для внутримышечного введения содержимое флакона растворяют в 2 мл воды или изотонического раствора натрия хлорида и вводят по 0,1 г препарата 3 раза в сутки. Для внутривенного введения применяют 1 % раствор (0,25 или 0,5 г препарата растворяют, соответственно, в 25 или 50 мл изотонического раствора натрия хлорида или воды для инъекций и вводят медленно). Можно применить внутривенное капельное вливание. Средняя суточная доза внутривенно составляет 0,5 г 2 раза в сутки, максимальная суточная доза — 0,5 г 4 раза в сутки.

**Азитромицин (сумамед)** — выпускается в таблетках по 125 и 500 мг, капсулах по 250 мг и 500 мг. Высокоэффективен в отношении грамположительных микробов (пиогенных стрептококков, стафилококков, в том числе продуцирующих β-лактамазы, возбудителя дифтерии), умеренно активен в отношении энтерококков. Эффективен в отношении грамотрицательных возбудителей (гемофильной, коклюшной, кишечной палочек, шигелл, сальмонелл, иерсини-

оза, легионелл, хеликобактера, хламидий, микоплазм), возбудителя гонореи, спирохет, многих анаэробов, токсоплазм. Азитромицин назначается внутрь, обычно в первый день принимают однократно 500 мг, со 2 по 5 сутки — по 250 мг 1 раз в сутки. Продолжительность курса лечения составляет 5 дней. Вторая методика приема азитромицина 0,5 г 1 раз в день в течение 3 дней.

В настоящее время существует форма азитромицина для внутривенного введения. 500 мг препарата разводят в 500 мл 5 % раствора глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида или раствора Рингера (концентрация 1 мл/мл, вводить капельно в течение 3 часов) или в 250 мл (концентрация 2 мг/мл, вводить в течение 1 часа).

В отличие от всех других макролидов создает самые высокие концентрации в тканях, в том числе в легких, превосходит все другие макролиды по влиянию на гемофильную палочку. Биодоступность азитромицина мало зависит от приема пищи, но тем не менее препарат лучше принимать натощак.

В случае крайней необходимости допустимо применение азитромицина при беременности.

В настоящее время установлен иммуномодулирующий эффект азитромицина (восстановление баланса Т-хелперов, уменьшение продукции провоспалительных цитокинов, нормализация функции фагоцитов).

*Мидекамицин (макропен)* — выпускается в таблетках по 0,4 г. обладает бактериостатическим эффектом. Спектр антимикробного действия близок к сумамеду. Применяется внутрь по 0,4 г. 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 1,6 г.

Мидекамицин (макропен) не рекомендуется применять при беременности и кормлении грудью. Высокие концентрации этого препарата создаются в легких, околоушной и подчелюстной железах, быстро и достаточно полно всасывается из желудочно-кишечного тракта, однако целесообразно принимать за 1 час до еды.

*Джозамицин* — выпускается в таблетках по 0,5 г. Бактериостатический препарат, антимикробный спектр близок к спектру азитромицина. Назначается по 0,2 г 3 раза в день в течение 7–10 дней независимо от приема пищи.

Важной особенностью джозамицина является то, что он может быть активен в отношении штаммов стрептококков и стафилококков, устойчивых к эритромицину. Джозамицин хорошо проникает и накапливается в легких, коже, костях, слюне, мокроте. Действие джозамицина на плод незначительное, поэтому при необходи-

мости может назначаться при беременности. Препарат секретируется в грудное молоко, поэтому его не следует применять при кормлении грудью.

*Рокситромицин (рулид)* — макролидный антибиотик бактериостатического действия, выпускается в таблетках по 150 и 300 мг, антимикробный спектр близок к спектру азитромицина, но слабее действие в отношении хеликобактерий, палочки коклюша, гемофильной палочки. Резистентны к рокситромицину синегнойная, кишечная палочка, шигеллы, сальмонеллы. Назначается внутрь по 150 мг 2 раза в сутки, при тяжелом течении возможно увеличение дозы в 2 раза. Курс лечения длится 7–10 дней. Не применяется при беременности и кормлении грудью.

*Спирамицин (ровамицин)* — выпускается в таблетках по 1,5 млн МЕ и 3 млн МЕ, а также в суппозиториях, содержащих по 1,3 млн МЕ (500 мг) и 1,9 млн МЕ (750 мг) препарата и во флаконах, содержащих 1,5 млн. ед. лиофилизированного порошка для инъекций. Антимикробный спектр близок к спектру действия азитромицина, но по сравнению с другими макролидами менее эффективен в отношении хламидий. Резистентны к спирамицину энтеробактерии, малочувствительна синегнойная палочка. Назначается внутрь по 3 млн МЕ 2–3 раза в день.

Спирамицин применяется также внутривенно в дозе 4,5–9 млн ЕД/сут в 3 введения. Перед внутривенным введением разовую дозу спирамицина растворяют в 4 мл воды для инъекций, затем добавляют 100 мл 5 % раствора глюкозы, вводят капельно в течение 60 минут.

Спирамицин хорошо переносится, создает высокие концентрации в легочной ткани, не оказывает отрицательного влияния на плод и при необходимости может назначаться при беременности. В связи с тем, что он хорошо проникает в грудное молоко, спиромицин не должен применяться при кормлении грудью.

*Китазамицин* — бактериостатический макролидный антибиотик, выпускается в таблетках по 0,2 г, капсулах по 0,25 г в ампулах по 0,2 г вещества для внутривенного введения. Спектр антимикробного действия близок к спектру действия азитромицина. Назначается по 0,2–0,4 г 3–4 раза в сутки. При тяжелом течении инфекционно-воспалительных процессов вводят внутривенно по 0,2–0,4 г 1–2 раза в сутки. Препарат растворяют в 10–20 мл 5 % раствора глюкозы и вводят в вену медленно в течение 3–5 минут.

**Кларитромицин** — бактериостатический макролидный антибиотик, выпускается в таблетках по 0,25 г и 0,5 г и во флаконах, содержащих 0,5 г препарата в виде порошка для инъекций. Спектр антимикробного действия близок к спектру действия азитромицина. Назначается по 0,25 г 2 раза в сутки, при тяжелом течении заболевания дозу можно увеличить в 2 раза.

Внутривенно кларитромицин вводится по 0,5 г каждые 12 часов. Перед внутривенным введением разовую дозу препарата разводят в 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно в течение 45–60 мин.

Кларитромицин обладает высокой активностью в отношении хеликобактерной инфекции, легионелл, микоплазм, хламидий. Препарат не применяется у детей в возрасте до 6 лет, при беременности и кормлении грудью.

**Диритромицин** — выпускается в таблетках по 0,5 г. При приеме внутрь диритромицин подвергается неферментативному гидролизу до эритромициламина, который обладает антимикробным эффектом. Антибактериальный эффект аналогичен таковому эритромицина. Назначается внутрь по 0,5 г 1 раз в сутки.

### Побочные эффекты

Макролиды, как правило, хорошо переносятся, побочные эффекты наблюдаются редко. Больных могут беспокоить боли в эпигастральной области, тошнота, рвота (указанные побочные эффекты более характерны для эритромицина). При применении больших доз джозамицина, кларитромицина, эритромицина может отмечаться повышение содержания в крови билирубина, аланиновой аминотрансферазы, описаны редкие случаи развития холестатического гепатита. У некоторых больных при лечении макролидами появляются головные боли, головокружения, при внутривенном введении больших доз эритромицина и кларитромицина в редких случаях отмечено снижение слуха. Высокие дозы эритромицина и спирамицина могут вызвать удлинение интервала QT на ЭКГ и тем самым обусловить возникновение желудочковой тахикардии типа пируэт («torsades de pointes»).

Очень редко отмечаются аллергические реакции в виде кожных зудящих сыпей, крапивницы.

При струйном внутривенном введении макролидов возможно развитие флебитов и тромбозов в месте введения в связи с местнораздражающим действием, поэтому вводить макролиды внутривенно необходимо только путем медленной инфузии.

В целом побочные эффекты макролидов невелики, встречаются редко, что дает основания считать макролиды сравнительно безопасной группой антибиотиков, при этом эритромицин, джозамицин, спирамицин не оказывают отрицательного влияния на плод и могут (в случае необходимости) применяться при беременности. Допустимо также применение при беременности азитромицина (опять же при крайней необходимости).

Важно подчеркнуть способность макролидов хорошо проникать в ткани, причем максимальные концентрации макролидов создаются в легкой ткани, слизистой оболочке бронхов и в бронхиальном секрете. Кроме того, макролиды хорошо проникают в моноциты, макрофаги, фибробласты, сегментоядерные лейкоциты, создают высокие концентрации в этих клетках и потому применяются для лечения инфекций, вызываемых внутриклеточными возбудителями: легионеллами, микоплазмами, хламидиями.

Комбинация макролидов с некоторыми антибиотиками приводит к их синергизму, увеличению антибактериальной активности. Рациональными являются комбинации макролидов с β-лактамами, фторхинолонами, аминогликозидами, рифампином. В то же время следует отметить, что рифампицин ускоряет метаболизм и значительно снижает сывороточную концентрацию кларитромицина.

### Группа кетолидов

Кетолиды — новая группа антибиотиков, являющихся полусинтетическим производным эритромицина А. Механизм антибактериального действия кетолидов сходен с механизмом действия макролидов и заключается в блокировании синтеза белка бактерий путем связывания с 50S-субъединицей рибосом макролидчувствительных штаммов в 5–10 раз сильнее, а с рибосомами эритромицинрезистентных штаммов в 20 раз сильнее макролидов. В настоящее время из группы кетолидов применяется препарат *телитромицин*. Вследствие вышеуказанных особенностей механизма действия кетолидов, телитромицин обладает более широким спектром активности, включающим макролидрезистентные штаммы (Л. С. Страчунский и соавт., 2006).

Спектр антимикробной активности телитромицина представлен следующим образом: все возбудители, чувствительные к макролидам, все основные возбудители незначительных пневмоний, в том числе пенициллин- и макролидрезистентные возбудители, метициллинчувствительный золотистый стафилококк,

пиогенный стрептококк, внутриклеточные патогены (легионелла, микоплазма, хламидии), гемофильная палочка, анаэробы (*Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp.). Однако телиtromицин не активен в отношении энтеробактерий, синегнойной палочки, ацинетобактера.

Телиtromицин выпускается в таблетках по 800 мг и применяется для лечения пневмонии внутрь 1 раз в сутки в дозе 800 мг. Длительность лечения внегоспитальной пневмонии составляет около 7–10 дней. Переносимость препарата хорошая, но могут быть диарея, тошнота, головная боль, головокружения.

## Группа левомицетина

Механизм действия: угнетает синтез белка в микроорганизмах, ингибируя синтез фермента, переносящего пептидную цепь к новой аминокислоте на рибосому. Левомицетин проявляет бактериостатическую активность, но в высоких концентрациях на большинство штаммов гемофильной палочки, менингококка, пневмококка, некоторых видов шигелл действует бактерицидно. Левомицетин активен в отношении грамположительных, грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий, микоплазм, хламидий, риккетсий, но синегнойная палочка и более 30 % штаммов стафилококков устойчивы к нему.

*Левомицетин (хлороцид, хлорамфеникол)* — выпускается в таблетках по 0,25 и 0,5 г, капсулах по 0,25 г.

Левомицетин (хлорамфеникол) при приеме внутрь хорошо всасывается независимо от приема пищи, при этом максимальная концентрация препарата в крови достигается уже через 1,5–3 часа. Наиболее высокие концентрации создаются в бронхиальном секрете, плевральной жидкости, в головном мозге. Метаболизм левомицетина (хлорамфеникола) происходит в печени, поэтому следует учитывать возможность его кумуляции при нарушении функциональной способности печени.

Внутрь препарат применяется в дозе 50–100 мг/кг/сутки в 4 приема (через 6 часов), средняя суточная доза составляет 2 г, высшая суточная доза — 3 г.

*Левомицетина сукцинат (хлороцид С)* — форма для внутривенного и внутримышечного введения, выпускается во флаконах по 0,5 и 1 г порошка для инъекций. Вводится внутривенно или внутримышечно с интервалами 8–12 ч, средняя суточная доза препарата составляет 1,5–2 г, максимальная суточная доза — 3 г.

## Побочные эффекты

Препараты группы левомицетина могут вызывать следующие побочные эффекты: диспептические расстройства, апластические состояния костного мозга, тромбоцитопению, агранулоцитоз. Препараты левомицетина не назначают беременным женщинам и детям.

Основным механизмом устойчивости бактерий к хлорамфениколу является инактивация его бактериальным ферментом хлорамфеникол-ацетилтрансферазой, синтез которой кодируется генами, локализованными в плазмиде.

Нецелесообразна комбинация левомицетина (хлорамфеникола) с эритромицином и другими макролидами, а также с линкозамидами в связи с развитием антагонизма между левомицетином и указанными антибиотиками.

В настоящее время хлорамфеникол для лечения пневмонии применяется редко в связи с высокой токсичностью.

## Группа линкозамидов

В группу линкозамидов включены 2 препарата: линкомицин и клиндамицин.

Механизм антибактериального действия этих препаратов сходен с механизмом действия макролидов и тетрациклина и заключается в нарушении синтеза белков в рибосомах микроорганизма, что обусловлено связыванием с пептидил-трансферазным центром 50S-субъединицы рибосом. Линкозамиды в терапевтических дозах оказывают бактериостатическое действие в отношении большинства бактерий, однако при создании в крови высоких концентраций может проявиться бактерицидный эффект в отношении стафилококков, стрептококков, анаэробов.

Препараты этой группы эффективны в отношении грамположительных бактерий: стафилококков, стрептококков, пневмококков, палочек дифтерии и некоторых анаэробов (пептострептококков, клостридий, бактероидов, фузобактерий), в том числе возбудителей газовой гангрены и столбняка.

В последние годы наблюдается высокая распространенность штаммов золотистого стафилококка, устойчивых к линкозаминам.

Линкозамиды хорошо и быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта и проникают в большинство тканей, причем особенно высокие концентрации препаратов создаются в бронхоплевральном секрете, костной ткани, желчи. Метаболизм линкозамидов происходит в печени, экскреция — преимущественно через желу-

дночно-кишечный тракт (10–20 % принятого препарата выделяется почками).

**Линкомицин (линкоцин)** — выпускается в капсулах по 0,5 г, в ампулах по 1 мл с 0,3 г вещества. Назначается внутрь, внутривенно, внутримышечно. Внутрь применяется по 0,5 г за 1 час до еды с интервалами 6–8 ч, средняя суточная доза составляет 2 г, максимальная суточная доза — 3 г.

Внутримышечно и внутривенно линкомицин применяется в дозе 0,6 — 1,2 г каждые 12 часов.

Внутривенно препарат следует вводить капельно со скоростью 60–80 капель в минуту, предварительно растворив 2 мл препарата (600 мг) в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида. При быстром струйном введении линкомицина возможны снижение артериального давления, (вплоть до коллапса) головокружения, резко выраженной общей слабости, снижение мышечного тонуса, иногда наблюдается нарушение дыхания.

Противопоказан при тяжелых заболеваниях печени и почек.

**Клиндамицин (далацин Ц)** — выпускается в капсулах по 0,15 г, 0,3 г и в ампулах, содержащих по 0,15 г/мл по 2, 4, 6 мл. Применяется внутрь, внутривенно, внутримышечно. Препарат является хлорированным производным линкомицина, обладает большей антимикробной активностью (в 2–10 раз активнее в отношении грамположительных стафилококков, микоплазмы, бактероидов) и легче абсорбируется из кишечника. В низких концентрациях проявляет бактериостатические, а в высоких — бактерицидные свойства (Сатоскар, Бандаркар, 1986).

Внутрь принимается по 0,15 г 0,6 г с интервалами 6 ч, средняя суточная доза составляет 0,6 г, максимальная — 1,8 г. Внутривенно или внутримышечно вводится по 0,3–0,9 г с интервалами 6–12 ч, средняя суточная доза составляет 1,2 г, максимальная — 2,4 г.

В основном переносимость линкозаминов хорошая, однако, у некоторых больных возможно появление диспепсических явлений (тошноты, рвоты), болей в животе, аллергических реакций в виде зудящих кожных сыпей; редко наблюдаются лейкопения и тромбоцитопения. Линкозамины не применяются при беременности и кормлении грудью.

Механизмы формирования резистентности к линкозаминам те же, что у макролидов.

Линкозамиды могут комбинироваться с другими антибиотиками. Комбинация линкозамин с  $\beta$ -лактамами, рифампицином, аминогликозидами может оказаться целесообразной и эффективной при деструктивной пневмонии, аб-

сцессе легких. Линкозамиды можно комбинировать также с антисинегнойными цефалоспоридами, фторхинолонами, при этом наблюдается синергизм антимикробного действия.

## Группа рифампицинов

**Рифампицин (рифадин, бенемциин)** — оказывает бактерицидный эффект, связываясь с ДНК-зависимой РНК-полимеразой и подавляя биосинтез РНК бактерий.

Рифампицин имеет широкий спектр антибактериальной активности. Прежде всего, препарат является высокоэффективным противотуберкулезным средством. Кроме того, он активен в отношении грамположительных бактерий (в том числе пенициллиназорезистентных стафилококков, пневмококков), а также в отношении легионелл, возбудителей лепры, бруцеллеза, гемифильной палочки.

Выпускается в капсулах по 0,15 г; 0,3 г; 0,45 г и в растворе для инъекций по 150 мг и 600 мг во флаконе. Внутрь принимается за 1 час до еды в дозе 10–20 мг/кг в сутки (но не более 0,6 г/сутки) в 1 прием. Внутривенно препарат вводится капельно после предварительного растворения в 125–250 мл 5 % раствора глюкозы 1 раз в день, средняя суточная доза 0,45–0,6 г.

**Рифамицин (рифощин)** — механизм действия и спектр антимикробного влияния тот же, что у рифампицина. Выпускается в ампулах по 1,5 мл (125 мг) и 3 мл (250 мг) для внутримышечного введения и по 10 мл (500 мг) для внутривенного введения. Внутримышечно вводится с интервалами 8–12 ч, средняя суточная доза составляет 0,5–0,75 г, максимальная суточная доза — 2 г. Внутривенно вводится с интервалами 6–12 ч, средняя суточная доза составляет 0,5–1,5 г, максимальная суточная доза — 1,5 г.

Препараты рифампицин и рифощин могут вызвать следующие побочные явления: гриппоподобный синдром (недомогание, головную боль, лихорадку), токсический гепатит, тромбоцитопению, гемолитический синдром, кожные реакции (покраснение кожи, зуд, высыпания), диспепсические явления (диарею, боли в животе, тошноту, рвоту), интерстициальный нефрит. При лечении рифампицином моча, слезы, мокрота приобретают оранжево-красный цвет.

В настоящее время эта группа препаратов применяется для лечения туберкулеза легких. Допустимо применение при тяжело протекющей стафилококковой пневмонии в качестве альтернативы ванкомицину (или при его отсутствии) в комбинации с другими антибиотиками.

Рифампицин и рифамидин противопоказаны при поражении печени, хронической почечной недостаточности, беременности, кормлении грудью.

## Группа полимиксинов

Действуют преимущественно на грамотрицательную флору (кишечную, дизентерийную, брюшно-тифозную палочки, паратифозную флору, синегнойную палочку, палочку Фридлендера — клебсиеллу, гемофильную палочку), однако не влияют на протей, дифтерию, клостридии, грибы.

Полимиксины влияют на микроорганизмы бактерицидно. Они взаимодействуют с липополисахаридами и фосфолипидами наружной мембраны, конкурентно вытесняют кальций и магний из фосфатных групп липидов, что дестабилизирует клеточную мембрану микроорганизма, повышает ее проницаемость и приводит к гибели микробной клетки.

*Полимиксин В* выпускается во флаконах, содержащих 25 000 ЕД (25 мг), 50 000 ЕД (50 мг) порошка для инъекций. Вводится внутримышечно и внутривенно. Для внутримышечного введения 25 000 ЕД или 50 000 ЕД растворяют в 1–2 мл 0,5 % раствора новокаина и вводят в дозе 500–700 мкг (0,5–0,7 мг) 3–4 раза в сутки. Для внутривенного введения порошок растворяют в 200–300 мл 5 % раствора глюкозы, препарат вводится капельно со скоростью 60 капель в 1 мин. Суточная доза полимиксина В составляет 2 мг/кг в 2 введения с интервалом 12 часов, максимальная суточная доза — 150 мг.

В настоящее время полимиксин В для лечения пневмоний применяется лишь в исключительных ситуациях, обычно речь идет о госпитальной пневмонии, вызванной синегнойной палочкой, устойчивой к другим антибиотикам.

Полимиксин В может вызывать следующие побочные явления:

- головокружение, головные боли, сонливость, чувство онемения в руках и ногах;
- поражение почек (альбуминурия, цилиндрурия, азотемия);
- нарушение зрения;
- снижение функции дыхательной мускулатуры, в тяжелых случаях вплоть до ее паралича и апноэ;
- аллергические реакции (кожная сыпь, зуд);
- диспепсические явления (тошнота, рвота, снижение аппетита).

Противопоказаниями к назначению полимиксина являются: хроническая почечная недостаточность, миастения, беременность, кормление грудью.

## Побочные эффекты

При парентеральном введении полимиксин оказывает нефро- и нейротоксическое действие, возможны аллергические реакции, блокада нервно-мышечной проводимости.

## Группа гликопептидов

К группе антибиотиков-гликопептидов относятся ванкомицин и тейкопланин.

### Механизм действия гликопептидов

- Нарушение синтеза клеточной стенки бактерий в связи с блокадой образования пептидогликанов
- Нарушение структуры и функции цитоплазматической мембраны
- Угнетение синтеза РНК в рибосомах.

Гликопептиды оказывают бактерицидное действие на большинство микроорганизмов, однако на энтерококки, коагулазонегативные стафилококки, зеленящий стрептококк действуют бактериостатически.

Антибактериальный спектр гликопептидов включает грамположительные бактерии: стафилококки (включая метициллинрезистентные и β-лактамазообразующие штаммы), стрептококки, пневмококки, энтерококки, пептострептококки, коринебактерии, клостридии.

Антибактериального эффекта на грамотрицательные микроорганизмы гликопептиды не оказывают.

Гликопептиды применяются:

- при пневмониях и энтероколитах, вызванных клостридиями или реже стафилококками (псевдомембранозный колит);
- при менингите и пневмониях, вызванных пневмококком, резистентным к пенициллинам;
- при тяжелых инфекциях, вызванных стафилококками, устойчивыми к обычным антистафилококковым антибиотикам (множественная резистентность), стрептококками;
- при тяжелых стафилококковых инфекциях (стафилококковый сепсис) у лиц с аллергией к пенициллинам и цефалоспорином или устойчивостью флоры к этим антибиотикам;
- при стрептококковом эндокардите у больных с аллергией к пенициллину. В этом случае ванкомицин комбинируют с каким-либо аминогликозидным антибиотиком;
- у больных с инфекционным эндокардитом, вызванным пенициллин- и аминогликозид-резистентными энтерококками;



- у больных с грамположительной инфекцией при аллергии к  $\beta$ -лактамам.

*Ванкомицин* выпускается во флаконах, содержащих 0,5 г и 1,0 г препарата в виде порошка для инъекций. Препарат вводится только внутривенно капельно, предварительно содержимое флакона разводят в 200 мл 5 % раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида. Средняя суточная доза 2,0 г (по 1,0 г внутривенно капельно каждые 12 часов или по 0,5 г каждые 6 часов).

Струйное введение ванкомицина в вену недопустимо, так как развиваются артериальная гипотензия, тахикардия, появляются за грудиные боли, покраснение лица, кожи туловища (вследствие дегрануляции тучных клеток и выделения гистамина).

*Тейкопланин* — выпускается во флаконах, содержащих 0,2 г и 0,4 г препарата в виде порошка для инъекций. Тейкопланин вводится внутривенно капельно (содержимое флакона растворяется в 200 мл 5 % раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида) или внутривенно струйно.

Дозировки тейкопланина: 0,4 г в 1-й день, в последующие дни — по 0,2 г в одно введение; при тяжело протекающих инфекциях 3 первые дозы по 0,4 г вводятся внутривенно каждые 12 часов, далее по 0,4 г 1 раз в сутки; при стафилококковом и инфекционном эндокардите поддерживающую дозу можно увеличить до 12 мкг/кг в сутки.

### Побочные эффекты

Наиболее значимыми побочными эффектами гликопептидов являются обратимое нарушение функции почек (увеличение содержания в крови креатинина, уменьшение диуреза) и печени (транзиторное повышение уровня аминотрансфераз, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы). Нефротоксические реакции наблюдаются при лечении ванкомицином у 5–20 %, при использовании тейкопланина — значительно реже — менее чем в 1 % случаев. Нефротоксическое действие ванкомицина и тейкопланина наблюдается чаще всего при использовании максимальных доз препаратов и особенно при сочетании применения с аминогликозидами и петлевыми мочегонными средствами (фуросемидом, этакриновой кислотой).

Редко наблюдаются аллергические реакции в виде зудящей кожной сыпи, крапивницы, ангионевротического отека; могут быть диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея).

Следует помнить также о возможной ототок-

сичности гликопептидов (снижение слуха, шум в ушах), что чаще бывает у пациентов с нарушенной функцией почек.

При беременности и кормлении грудью гликопептиды применять не следует (возможно ототоксическое и нейротоксическое влияние на плод, кроме того, гликопептиды проникают в грудное молоко). Однако в редких случаях (по жизненным показаниям) гликопептиды назначают при беременности.

Резистентность микроорганизмов к гликопептидным антибиотикам развивается редко. Основным механизмом устойчивости к гликопептидам связан с модификацией мишени действия — синтезом бактериями модифицированной боковой полипептидной цепи, недоступной влиянию антибиотика. Описанный механизм резистентности к гликопептидам наиболее характерен для энтерококков. Резистентность энтерококков к гликопептидам чаще регистрируется в отделениях интенсивной терапии и реанимации.

### Группа фузидиевой кислоты

Фузидиевая кислота — антибиотик природного происхождения. Оказывает бактериостатическое действие, подавляя синтез белка рибосомами микроорганизма путем взаимодействия с фактором элонгации (он необходим для процесса трансляции на рибосоме при образовании пептидных связей).

Фузидиевая кислота активна, прежде всего, в отношении большинства штаммов золотистого и эпидермального стафилококка (в том числе метициллинрезистентных). Кроме того, к фузидиевой кислоте высоко чувствительны анаэробные кокки (пептострептококки) и клостридии, устойчивы большинство грамотрицательных бактерий, за исключением нейссерий.

В настоящее время фузидиевая кислота рассматривается как альтернативный антибиотик для лечения инфекций, вызванных золотистым стафилококком, устойчивым к другим противостафилококковым антибиотикам. При тяжелых стафилококковых инфекциях препараты фузидиевой кислоты целесообразно сочетать с другими антистафилококковыми антибиотиками. Фузидиевую кислоту можно комбинировать с рифампицином, ципрофлоксацином, ванкомицином (стафилококковая пневмония, стафилококковый абсцесс легкого, стафилококковый сепсис, эндокардит). Фузидиевая кислота применяется также для лечения псевдомембранозного колита, так как она высокоактивна в отношении клостридий.

Фузидиевая кислота применяется в виде натриевой и диэтаноламиновой соли.

**Фузидин-натрий** (натриевая соль фузидиевой кислоты) выпускается в таблетках по 0,12 г; 0,125 г и 0,25 г и применяется внутрь по 0,5–1,0 г каждые 8 часов.

**Фузидиевой кислоты диэтаноламиновая соль** выпускается во флаконах, содержащих по 0,25 г и 0,5 г порошка для инъекций. Вводится внутривенно капельно в течение 2 часов по 0,5 г каждые 8 часов.

Выпускается также препарат фузидиевая кислота в гранулах для приготовления суспензии для приема внутрь по 0,5 — 1,0 г каждые 8 часов.

### Побочные эффекты

При лечении препаратами фузидиевой кислоты возможно развитие побочных явлений, среди которых наиболее значимо поражение печени (желтуха, повышение содержания в крови аминотрансфераз, билирубина). Поражение печени чаще наблюдается при внутривенном применении препарата и при предшествующих заболеваниях печени. Возможны диспептические (тошнота, рвота, боли в животе, диарея) и аллергические реакции (кожные сыпи, кожный зуд, эозинофилии).

Резистентность бактерий к фузидиевой кислоте развивается редко и может быть обусловлена следующими механизмами:

- изменением структуры фактора элонгации в связи с мутацией гена, кодирующего синтез этого фактора;
- снижением проницаемости клеточной стенки бактерий;
- инактивацией фузидиевой кислоты ферментом эстеразой и некоторыми типами хлорамфениколацетилтрансферазы.

При беременности и кормлении грудью применение препаратов фузидиевой кислоты нежелательно, но допустимо только в случае крайней необходимости.

### Хинолоны

Хинолоны являются антибактериальными препаратами бактерицидного действия, которое обусловлено ингибированием двух важнейших ферментов микроорганизма — ДНК-гиразы и топоизомеразы IV типа, что приводит к нарушению генетической рекомбинации, репарации и репликации ДНК, а при использовании больших доз препаратов — торможению транскрипции ДНК.

Различают хинолоны нефторированные и фторированные (фторхинолоны, содержащие в

молекуле хинолона нафтиридина один, два или три атома фтора). Существуют 4 поколения хинолонов, которые отличаются антимикробными свойствами и фармакокинетическими особенностями:

I поколение (нефторированные хинолоны)

- налидиксовая кислота (невиграмон, неграм)
- оксолиновая кислота (грамурин)
- пипемидовая кислота (палин)

II поколение (фторхинолоны)

- ломефлоксацин (максаквин)
- норфлоксацин (нолицин)
- офлоксацин (заноксин)
- лефлоксацин (абактал)
- ципрофлоксацин (ципробай)
- эноксацин

III поколение («респираторные» фторхинолоны)

- левофлоксацин (таваник)
- спарфлоксацин (спарфло, загам)

IV поколение («респираторные» фторхинолоны)

- моксифлоксацин (авелокс)
- гемифлоксацин

### Спектр антибактериальной активности хинолонов

Хинолоны I поколения (нефторированные)

Действуют преимущественно на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, энтеробактер, протей, клебсиелла, шигелла, сальмонелла), а также активны в отношении гемофильной палочки и нейссерий. Хинолоны I поколения не создают терапевтических концентраций в крови, органах и тканях, максимальная концентрация хинолонов в моче создается в среднем через 3–4 часа. Эти препараты применяются для лечения инфекций мочевыводящих путей и кишечных инфекций (шигеллез, бактериальные энтероколиты). Для лечения пневмоний нефторированные хинолоны не применяются, поэтому далее обсуждаться не будут.

Фторхинолоны II поколения

Имеют более широкий спектр действия, активны в отношении тех же грамотрицательных бактерий, что нефторированные хинолоны, но, кроме того, обладают достаточной эффективностью при воспалительных заболеваниях, обусловленных синегнойной палочкой и грамположительными возбудителями, в частности, стафилококками, пневмококками.

Кроме того, эти препараты активны в отношении внутриклеточных патогенов (хламидий, ми-

коплазм, легионелл). Однако следует отметить, что многие фторхинолоны II поколения обладают более выраженной избирательной активностью в отношении определенных возбудителей. Так, например, ципрофлоксацин является наиболее активным фторхинолоном в отношении большинства грамотрицательных бактерий и самым эффективным при синегнойной инфекции по сравнению с другими фторхинолонами. Фторхинолоны II поколения имеют сравнительно низкую активность в отношении пневмококка, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidophyla pneumoniae* и в качестве монотерапии внебольничной пневмонии нецелесообразны. Важно отметить, что офлоксацин и ломефлоксацин обладают противотуберкулезным действием.

Фторхинолон II поколения норфлоксацин применяется только для лечения инфекций мочевыводящих путей, простатита, гонореи, кишечных инфекций (шигеллез) и поэтому далее в этой главе, посвященной лечению пневмоний, обсуждаться не будет.

#### Фторхинолоны III и IV поколений

Имеют широкий спектр антибактериальной активности. Они высокоактивны в отношении почти всех наиболее вероятных возбудителей внегоспитальных пневмоний, грамотрицательных микроорганизмов, но, что особенно важно, фторхинолоны III–IV поколений особенно эффективны при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, поэтому их часто называют «респираторными фторхинолонами». Фторхинолоны III и IV поколения обладают высокой активностью в отношении пневмококков (наибольшая активность при суща моксифлоксацину), гемофильной палочки, клебсиеллы, микоплазмы, хламидий.

**Препараты фторхинолонов для лечения пневмонии.**

**Офлоксацин (таривид, заноцин, флобоцин)** — выпускается в таблетках по 0,1 и 0,2 г, для парентерального введения — во флаконах, содержащих 0,2 г препарата. Чаще всего назначается внутрь по 0,2–0,4 г 2 раза в день, при тяжелых рецидивирующих инфекциях дозу можно удвоить. При очень тяжелых инфекциях используют секвенционное (поочередное) лечение, т. е. начинают терапию с внутривенного введения 200–400 мг, а после улучшения состояния переходят на пероральный прием. Внутривенно офлоксацин вводится по 0,2–0,4 г/сутки в 1–2 введения капельно в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы. Препарат

хорошо переносится. Возможны аллергические реакции, кожные сыпи, головокружение, головная боль, тошнота, рвота, повышение содержания в крови аланиновой аминотрансферазы. Высокие дозы отрицательно влияют на суставные хрящи и рост костей, поэтому не рекомендуется принимать таривид детям до 16 лет, беременным и кормящим грудью женщинам. Особенно активен в отношении пневмококков и хламидий.

В настоящее время выпускается офлоксацин пролонгированного действия (Заноцин ОД) в таблетках по 0,4 и 0,8 г с постепенным высвобождением в желудочно-кишечном тракте; применяется внутрь по 0,4–0,8 г 1 раз в сутки.

**Ципрофлоксацин (ципробай)** — формы выпуска: таблетки по 0,25; 0,5 и 0,75 г, флаконы по 50 мл инфузионного раствора, содержащего 100 мг препарата; флаконы по 100 мл инфузионного раствора, содержащего 200 мг препарата; ампулы по 10 мл концентрата инфузионного раствора, содержащего 100 мг препарата.

Применяется внутрь и внутривенно 2 раза в сутки, внутривенно можно вводить медленно струйно или капельно.

Средняя суточная доза при приеме внутрь составляет 1 г, при внутривенном введении — 0,4–0,6 г. При тяжелой инфекции можно повысить пероральную дозу до 0,5 г 3 раза в день. Наиболее активный фторхинолон в отношении синегнойной инфекции. Возможны те же побочные эффекты, что и офлоксацина.

В последние годы появился комбинированный препарат ципрофлоксацин + тинидазол в таблетках (0,25 г + 0,3 г; 0,5 г + 0,5 г); применяется внутрь по 1 таблетке каждые 12 часов при аэробно-анаэробных инфекциях различной локализации. Тинидазол относится к группе нитроимидазолов, близок к метронидазолу.

**Эноксацин (пенетракс)** — выпускается в таблетках по 0,2–0,4 г. Назначается внутрь по 0,2–0,4 г 2 раза в сутки.

**Пефлоксацин (абактал)** — выпускается в таблетках по 0,2–0,4 г и в ампулах, содержащих 0,4 г препарата. Назначают внутрь по 0,2–0,4 г 2 раза в день, при тяжелом состоянии вначале применяют внутривенно капельно (0,8 г на первое введение, далее по 0,4 г 2 раза в сутки в 250 мл 5 % раствора глюкозы), а затем переходят на пероральный прием. По сравнению с другими фторхинолонами отличается высокой билиарной экскрецией и достигает высоких концентраций в желчи, широко применяется для лечения кишечных инфекций и инфекционно-воспалительных заболеваний желчевыводящих путей. В процессе лечения возможны

головная боль, тошнота, рвота, боли в животе, понос, жажда, фотодерматит.

**Ломефлоксацин (максаквин)** — выпускается в таблетках по 0,4 г. Оказывает выраженное бактерицидное действие на большинство грамотрицательных, грамположительных (стафилококки, стрептококки) возбудителей. Назначается по 0,4 г 1 раз в сутки. Мало активен в отношении пневмококка, хламидий, микоплазм.

**Спарфлоксацин (загам)** — является новым дифторированным хинолоном, имеет сходную с ципрофлоксацином структуру, но содержит дополнительные 2 метиловые группы и второй атом фтора, что значительно повышает активность данного препарата против грамположительных микроорганизмов, а также внутриклеточных анаэробных возбудителей. По спектру активности приближается к левофлоксацину, активен в отношении микобактерий. Слабоактивен против синегнойной палочки. Превосходит другие фторхинолоны по длительности действия. Выпускается в таблетках по 0,2 г, в первый день принимается 0,4–0,2 г в один прием, в последующие дни по 0,1–0,2 г 1 раз в сутки.

**Левофлоксацин (таваник)** — выпускается в таблетках по 0,5 г и во флаконах в виде раствора для инъекций, содержащих 500 мг препарата. Внутрь применяется по 0,25–0,5 г каждые 12–24 часа, внутривенно только капельно по 0,5 г каждые 12–24 часа (продолжительность инфузии не менее 60 минут).

Левофлоксацин является левовращающим изомером офлоксацина, превосходит в 2 раза его активность в отношении грамположительных бактерий, хламидий, микоплазм и микобактерий.

**Моксифлоксацин (авелокс)** — выпускается в таблетках по 0,4 г и во флаконах в виде раствора для внутривенных инфузий по 250 мл, содержащих 400 мг препарата. Обладает широким спектром активности против грамположительных, грамотрицательных бактерий и внутриклеточных патогенов (микоплазм, хламидий, легионелл). По активности против пневмококков (в том числе полирезистентных), хламидий, микоплазм, анаэробов, превосходит все другие фторхинолоны.

Применяется внутрь по 0,4 г 1 раз в день или внутривенно капельно. Длительность применения при внебольничной пневмонии составляет 10–14 дней.

**Гемифлоксацин** — новый препарат, один из самых активных фторхинолонов в отношении грамположительных, грамотрицательных и «атипичных» (внутриклеточных) респираторных патогенов. Обладает высокой активностью в отношении пневмококка по антимикробной

активности сходен с моксифлоксацином. Назначается внутрь в таблетках 320 мг 1 раз в сутки.

Фторхинолоны создают высокие концентрации в органах и тканях, проникают внутрь клеток, причем эти свойства наиболее присущи фторхинолонам III–IV поколений, а из препаратов II поколения — офлоксацину. Наиболее высокие концентрации норфлоксацина (нолицина) создаются в предстательной железе, мочевыводящих путях, кишечнике, поэтому этот препарат применяется для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей. При выраженных явлениях почечной недостаточности требуется коррекция доз всех фторхинолонов.

### Побочные эффекты

Все хинолоновые соединения могут вызывать диспептические явления (изжогу, боли в эпигастрии, тошноту, иногда рвоту, диарею), головную боль, головокружения, в некоторых случаях тремор рук, судороги; возможны аллергические реакции в виде кожных зудящих сыпей, отека Квинке; при лечении спарфлоксацином и ломефлоксацином может наблюдаться фотосенсибилизация кожи (при лечении другими фторхинолонами этот побочный эффект наблюдается значительно реже).

Редкими для фторхинолонов (но возможными) побочными эффектами являются артралгии, миалгии, тендовагиниты, транзиторный интерстициальный нефрит, удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

Фторхинолоны противопоказаны при беременности, кормлении грудью, в детском возрасте.

При лечении норфлоксацином, эноксацином могут наблюдаться явления гепатотоксичности (бессимптомное повышение аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы), чего практически не бывает при лечении левофлоксацином и моксифлоксацином.

Нейротоксические эффекты (в виде головных болей, головокружений, тремора, судорог) наблюдаются редко и обусловлены конкуренцией с  $\gamma$ -аминомасляной кислотой за связь с ее специфическими рецепторами. При комбинированном применении с нестероидными противовоспалительными средствами возрастает вероятность судорог.

Большое практическое значение имеет вопрос о возможности комбинирования фторхинолонов с другими антибактериальными препаратами. Допустимы комбинации фторхинолонов с аминогликозидами, пенициллинами, цефалоспоридами, ванкомицином, клиндамицином, метронидазолом, эритромицином. При этих комбинациях действие

препаратов усиливается. При комбинированном применении фторхинолонов и тетрациклина, хлорамфеникола наблюдается антагонистический эффект.

Резистентность к фторхинолонам у большинства микроорганизмов развивается медленно и не часто. Известны следующие механизмы развития резистентности бактерий к фторхинолонам:

- а) мутации генов, кодирующих фермент ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, что приводит к снижению чувствительности этих ферментов к фторхинолонам, при этом резистентность развивается только в пределах класса фторхинолонов, перекрестной резистентности к другим классам антибиотиков нет;
- б) нарушение проницаемости внешней клеточной мембраны бактерий, снижение проникновения фторхинолонов внутрь бактериальной клетки, при этом развивается одновременно резистентность к другим классам антибиотиков (бета-лактамам, аминогликозидам, тетрациклинам);
- в) развитие феномена «выброса» фторхинолона из бактериальной клетки, что приводит к резкому снижению содержания антибиотика внутри бактериальной клетки и, следовательно, к снижению его эффективности.

## Группа оксазолидинонов

*Линезолид (живокс)* — оказывает бактериостатическое действие, нарушая синтез белка в бактериях. Выпускается в таблетках по 0,6 г и в растворе для внутривенных инфузий 2 мг/мл. Применяется для лечения инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными кокками (в том числе, стафилококками и пневмококками). Применяется внутривенно или внутрь по 0,6 г 2 раза в сутки. Возможны побочные эффекты: диспепсия, головная боль.

## Группа хиноксолина

Из производных хиноксолина в настоящее время применяется только *диоксидин*. Препарат оказывает бактерицидное действие, которое обусловлено нарушением биосинтеза ДНК микроорганизма с последующим нарушением деления бактериальной клетки.

Спектр антимикробного действия диоксидина достаточно широк, но оно направлено преимущественно против грамотрицательных аэробных (кишечная палочка, протей, клебсиелла, серрация, сальмонелла, шигелла, синегнойная палочка, постерелла, холерный вибрион) и анаэробных возбудителей (клостридии, бактероиды, пептострептококки и др.).

В отношении грамположительных микроорганизмов, в частности, стафилококка, он значительно менее активен.

В настоящее время диоксидин назначается только по жизненным показаниям для лечения гнойной аэробной и смешанной анаэробно-аэробной инфекции (тяжело протекающие формы гнойного плеврита, эмпиемы плевры, абсцесса легких, инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные инфекции) при отсутствии эффекта от других антибактериальных препаратов.

Диоксидин выпускается в ампулах по 5 и 10 мл 0,5 % и 1 % раствора и вводится только внутривенно капельно. Разовая доза препарата 300 мг, в течение суток он вводится 2–3 раза в указанной дозе (не более 10 мг/кг в сутки). Для внутривенного введения используется 300 мл 0,1 % раствора, разведение диоксидина производится изотоническим раствором натрия хлорида или 5 % раствором глюкозы. Вначале рекомендуется провести пробу на переносимость диоксидина. Для этого вводится вначале 10–20 мл 0,1 % раствора, после чего при отсутствии побочных реакций вводится внутривенно капельно оставшая доза препарата.

Диоксидин хорошо проникает в различные органы и ткани, элиминирован путем почечной экскреции. Может вводиться в полости и эндобронхиально в количестве 10–50 мл 1 % раствора. Препарат может оказать следующие побочные эффекты:

- желудочно-кишечные (боль в различных отделах живота, тошнота, рвота, диарея);
- неврологические (головная боль, головокружение, судороги икроножных мышц);
- аллергические (зудящие кожные сыпи, крапивница, анафилактический шок);
- со стороны эндокринной системы (развитие симптомов острой недостаточности надпочечников, но, как правило, это тяжелое осложнение развивается только при передозировке диоксидина);
- озноб, повышение температуры тела.

Противопоказания к диоксидину: аллергические реакции, недостаточность коры надпочечников, беременность, кормление грудью, детский возраст, тяжелые нарушения функции почек.

## Группа нитроимидазолов

Препараты нитроимидазолов проявляют бактерицидный эффект в отношении анаэробных возбудителей, обусловленный тем, что после проникновения в бактериальную клетку нитроимидазолы превращаются под влиянием фермен-

тов редуктаз в токсичные метаболиты, разрушающие нуклеиновые кислоты и угнетающие синтез белка и тканевое дыхание.

Нитроимидазольные соединения активны в отношении микроорганизмов, способных восстанавливать нитрогруппу — грамотрицательных и грамположительных анаэробов (бактероидов, клостридий, фузобактерий, пептострептококков, зубактерий) и простейших (трихомонад, лямблий), а также хеликобактерий.

Основными показаниями в пульмонологии для нитроимидазолов являются анаэробные или смешанные аэробно-анаэробные инфекции нижних дыхательных путей — аспирационная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры. Кроме того, нитроимидазольные соединения применяются при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы (менингит, абсцесс мозга), интраабдоминальных инфекций, протозойных инфекций (трихомоноза, лямблиоза, балантидиоза, амёбной дизентерии, внекишечного амёбиоза) и для эрадикации хеликобактерий при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Из препаратов группы нитроимидазолов в пульмонологии применяется *метронидазол*. Он выпускается в таблетках по 0,2 г; 0,25 г; 0,4 г и во флаконах, содержащих 100 мл 0,5 % раствора метронидазола (500 мг). Препарат назначается внутрь по 0,25 г каждые 8 часов или по 0,4–0,5 г каждые 12 часов и внутривенно капельно по 0,5 г каждые 8–12 часов (вводится путем медленной инфузии в течение 30–60 минут).

При лечении метронидазолом возможны побочные эффекты:

- диспептические явления (тошнота, рвота, боли в животе, иногда диарея);
- головокружения, головные боли, в очень редких случаях — судороги;
- аллергические реакции в виде кожных зудящих сыпей;
- тенденция к лейкопении, нейтропении;
- флебит и тромбофлебит при внутривенном введении.

Следует отметить, что указанные нежелательные реакции при лечении метронидазолом наблюдаются редко и ограничиваются преимущественно нерезко выраженными диспептическими явлениями. В целом метронидазол — малотоксичный препарат.

Противопоказаниями к лечению метронидазолом являются беременность (в эксперименте выявлены мутагенный и канцерогенный эффекты), кормление грудью (препарат проникает в грудное молоко), значительно выраженное нару-

шение функций печени, центральной нервной системы, лейкопения, нейтропения.

Следует учитывать возможность усиления эффекта непрямого антикоагулянтов при совместном их применении с метронидазолом и повышения активности метронидазола на фоне применения циметидина (вследствие ингибирования микросомальных ферментов печени). Лечение метронидазолом несовместимо с приемом алкоголя, так как метронидазол ингибирует активность ацетальдегидгидрогеназы, что приводит к накоплению ацетальдегида, который вызывает боли в животе, тошноту, рвоту, резкое покраснение лица, тахикардию, озноб (дисульфирамоподобные реакции).

Снижение чувствительности анаэробной флоры к метронидазолу наблюдается редко и большого клинического значения не имеет.

## Комбинированное назначение антибактериальных препаратов

Синергизм действия отмечается при комбинации между собой бактерицидных антибиотиков, при сочетании двух бактериостатических антибактериальных препаратов. Антагонизм наблюдается при комбинации бактерицидных и бактериостатических препаратов.

Комбинированное назначение антибиотиков производится при тяжелом и осложненном течении пневмонии (абсцедирование пневмонии, эмпиема плевры), когда монотерапия может оказаться неэффективной.

Рациональными комбинациями антибиотиков, приводящими к усилению их действия (синергизму), можно считать следующие (таблица 1.9).

Антагонистические взаимоотношения и ослабление эффекта наблюдаются при следующих комбинациях:

- линкозамиды + макролиды;
- макролиды + хлорамфеникол;
- аминогликозиды + тетрациклины;
- аминогликозиды + хлорамфеникол;
- линкозамиды + хлорамфеникол;
- пенициллины + хлорамфеникол;
- пенициллины + тетрациклин.

## Антибактериальная терапия внегоспитальной пневмонии

Этиотропная (антибактериальная) терапия должна начинаться незамедлительно после постановки диагноза пневмонии. Однако в первые часы установить, какой именно возбудитель является причиной пневмонии, не представляется возможным, и выбор антибактериального препара-

**Таблица 1.9.** Рациональные комбинации антибиотиков

Антибиотик	Комбинация с антибиотиками, характеризующаяся синергизмом
Бензилпенициллин, или ампициллин, или амоксициллин	Бактерицидные антибиотики: аминогликозиды ванкомицин рифампицин
Азлоциллин	Аминогликозиды
Макролиды	β-Лактамы Фторхинолоны Аминогликозиды Рифампицин*
Линкозамиды	β-Лактамы Ампициллин Аминогликозиды Антисинегнойные цефалоспорины Фторхинолоны Рифампицин
Амикацин	Пенициллины (синергизм в отношении энтерококков, синегнойной палочки)
Амикацин	Цефалоспорины (синергизм в отношении энтерококков, синегнойной палочки)
Аминогликозиды	Азтреонам (монобактам) Азлоциллин Метронидазол Максипим (цефепим)
Фторхинолоны	Аминогликозиды Пенициллины Цефалоспорины Ванкомицин Метронидазол
Тетрациклины	Азитромицин

\*Рифампицин может уменьшить концентрацию кларитромицина в крови.

та на первоначальном этапе производится эмпирически, с учетом условий развития пневмонии, особенностей клинического течения и данных рентгенологического исследования легких и общего анализа крови. Существуют различные рекомендации по выбору стартовой антибактериальной терапии. Далее будут приведены рекомендации, опубликованные в пособии для врачей «Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике» (А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников и соавт., 2006), в книге «Рациональная антимикробная терапия» под общей редакцией В. П. Яковлева и С. В. Яковлева (2003) и «Респираторная медицина» в 2 т. под ред. А. Г. Чучалина (2007).

### Эмпирическая антибактериальная терапия внегоспитальной пневмонии (стартовая терапия)

Амбулаторно лечатся пациенты, страдающие не тяжелой формой пневмонии. Среди этой категории больных предлагается выделять две группы. Первую группу составляют пациенты в возрасте до 60 лет без сопутствующих заболеваний, оказывающих влияние на прогноз, т. е. без хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета, сердечной недостаточности, цирроза печени алкоголизма, наркомании, дефицита массы тела. Предполагается, что наиболее частыми возбудителями пневмонии в этой группе являются *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Chl. pneumoniae*, *H. influenzae*. В качестве стартовых антибиотиков рекомендуются амоксициллин, макролиды, а в качестве альтернативных препаратов назначаются респираторные фторхинолоны или доксициклин.

Схемы терапии нетяжелой пневмонии у пациентов до 60 лет без сопутствующих заболеваний

Лечение длится 7–10 суток.

- Амоксициллин 0,5 мг 3 раза в сутки внутрь;
- Амоксициллин/клавуланат (амоксиклав) 625 мг 3 раза в сутки внутрь;
- Макролидные антибиотики (показаны при подозрении на пневмонию, вызванную внутриклеточными патогенами — микоплазмами, легионеллами, хламидиями):
  - Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки внутрь
  - Мидекамицин 400 мг 3 раза в день внутрь
  - Рокситромицин 150 мг 2 раза в сутки внутрь
  - Спирамицин 3 млн. МЕ 2 раза в сутки
  - Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки
  - Азитромицин (сумамед) внутрь 500 мг в первые сутки, затем 250 мг 1 раз в сутки 4 суток.

Следует отдавать предпочтение антибиотикам-макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (кларитромицин, азитромицин, спирамицин).

Может применяться также доксициклин по 0,1 г 2 раза в день, но только при подозрении на пневмонию «атипичную» (вызванную внутриклеточными патогенами). Следует учесть, что резистентность пневмококка к доксициклину наблюдается более, чем у 25 % больных.

## Альтернативные лекарственные препараты

Лечение длится 7 дней

Респираторные фторхинолоны внутрь:

- Левофлоксацин (таваник) 500 мг 1 раз в день
- Моксифлоксацин (авелокс) 400 мг 1 раз в день
- Гемифлоксацин 320 мг 1 раз в день.

Вторую группу амбулаторных пациентов составляют пациенты в возрасте старше 60 лет, страдающие нетяжелой пневмонией и/или сопутствующими заболеваниями, которые влияют на этиологию пневмонии и могут явиться факторами риска неблагоприятного прогноза: хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, значительный дефицит массы тела. Наиболее частыми возбудителями пневмонии у больных второй группы являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Chl. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*. Следует отметить, что многие пульмонологи считают необходимым госпитализировать больных этой группы.

Схемы лечения нетяжелой пневмонии у пациентов старше 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями

Препараты применяются внутрь в течение 7–10 суток.

- Амоксициллин/клавуланат 625 мг 3 раза в сутки
- Амоксициллин/сульбактам внутрь по 1,0 г 3 раза в сутки
- Цефуроксим аксетил 500 мг 2 раза в день.

Может быть целесообразным добавление к этим препаратам макролидов в связи с возможной хламидийной этиологией пневмонии.

## Альтернативные препараты

Респираторные фторхинолоны внутрь:

- Левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки
- Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки
- Гемифлоксацин 320 мг 1 раз в сутки

При неэффективности стартовой антибактериальной терапии больных в амбулаторных условиях рекомендуется приведенный в табл. 1.10 режим терапии (А. Г. Чучалин и соавт.: «Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике», 2006).

*Антибактериальная терапия внегоспитальной пневмонии у госпитализированных больных*

Показания к госпитализации больных пневмониями изложены выше, в начале главы. Следует еще раз подчеркнуть, что, как правило, госпитализируются больные пневмонией средней степени тяжести и с тяжелым течением заболевания. Лечение обычно проводят путем парентерального введения антибиотиков. В некоторых случаях, при сравнительно нетяжелом течении пневмонии, возможно проведение двухступенчатой (двухэтапной) терапии, то есть через 3–4 дня после начала парентеральной терапии антибиотиками при нормальной температуре тела, уменьшении выраженности интоксикации и клинической симптоматики пневмонии больного переводят с парентерального на пероральный прием того же антибактериального препарата, который оказался эффективен с начала лечения.

Стартовая антибактериальная терапия госпитализированных больных пневмонией нетяжелого и тяжелого течения представлена в таблице 1.11.

**Таблица 1.10.** Выбор антибиотика при неэффективности стартовой терапии внебольничной пневмонии у амбулаторных больных

Препараты на I этапе лечения	Препараты на II этапе лечения	Комментарии
Амоксициллин	Макролиды Доксициклин	Возможны «атипичные» микроорганизмы ( <i>Chl. Pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> )
Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам	Макролиды, доксициклин, респираторные фторхинолоны	Возможны «атипичные» микроорганизмы ( <i>Chl. Pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> )
Макролиды	Бензилпенициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны	Возможная причина неэффективности макролидов — резистентные пневмококки или грамотрицательные бактерии

**Примечание:** макролиды или доксициклин могут назначаться как вместо, так и в дополнение к β-лактамам.



Таблица 1.11. Антибактериальная терапия внегоспитальной пневмонии у госпитализированных больных

Группа	Наиболее актуальные возбудители	Рекомендованные режимы терапии		Комментарии
		Препараты выбора	Альтернативные препараты	
Пневмония нетяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Бензилпенициллин в/в, в/м 1-2 млн 6 р/сут или ампициллин в/в, в/м 1-2 г 4 р/сут или амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3-4 р/сут или цефуроксим в/в, в/м 0,75-1 г 3 р/сут или цефотаксим в/в, в/м 1-2 г 3 р/сут или цефтриаксон в/в, в/м 1-2 г 1 р/сут	± макролид внутри	Респираторные фторхинолоны: - левофлоксацин (таваник) в/в 0,5 г 1 р/сут - моксифлоксацин (авелокс) 0,4 г 1 р/сут или азитромицин в/в капельно 0,5 г 1 раз в сутки
Пневмония тяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид (сумамед) 0,5 г 1-2 р, кларитромицин 0,5 г 2 р, эритромицин 0,5-1 г 4 р) цефотаксим в/в + макролид в/в цефтриаксон в/в + макролид в/в цефепим в/в 1-2 г 2 р/сут + макролид	-	Респираторные фторхинолоны: - левофлоксацин (таваник) в/в, моксифлоксацин (авелокс) в/в + цефалоспорины III поколения в/в (цефотаксим-клафоран, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефтазидим-фортум, цефтриаксон)

**Примечания:**

1. Следует отдавать предпочтение макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (кларитромицин, азитромицин, сумамед).
2. При подозрении на пневмонию, вызванную синегнойной палочкой, препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон (сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, тиенам), цiproфлоксацин, которые можно применять в монотерапии или в комбинации с аминогликозидами II-III поколения.
3. При подозрении на аспирацию следует применять амоксициллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, тиенам).

При нетяжелой внегоспитальной пневмонии рекомендуется парентеральное применение бензилпенициллина, ампициллина, амоксицилина/клавуланата или цефалоспоринов II-III поколения (цефураксим, цефотаксим, цефтриаксон). В ряде случаев может оказаться целесообразным комбинация одного из указанных препаратов с макролидом, активным в отношении «атипичных» микроорганизмов (микоплазмы, хламидии, легионеллы), что улучшает прогноз и сокращает длительность лечения больного в стационаре.

В настоящее время средствами выбора при пневмонии тяжелого течения у госпитализиро-

ванных больных являются ингибиторзащищенные пенициллины или целаспорины III-IV поколения (широкого спектра) обязательно в комбинации с макролидами для перентерального введения. Такая комбинация антибиотиков обеспечивает воздействие практически на всех потенциальных возбудителей тяжелой формы пневмонии, включая внутриклеточные патогены (микоплазма, хламидии, легионеллы). Чрезвычайно эффективны также респираторные фторхинолоны.

В таблице 1.12 представлены критерии тяжелого течения внегоспитальной пневмонии (А. Г. Чукалин, А. И. Синопальников и соавт., 2006).

Таблица 1.12. Критерии внегоспитальной пневмонии тяжелого течения

Клинические *	Лабораторные *
<p><i>Острая дыхательная недостаточность</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота дыхания &gt; 30 в 1 мин</li> <li>• Насыщение крови кислородом &lt; 90%</li> </ul> <p><i>Артериальная гипотензия</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• АД с &lt; 90 мм. рт. ст.</li> <li>• АД д &lt; 60 мм. рт. ст.</li> <li>• Двух- или многодолевое поражение</li> <li>• Нарушение сознания</li> <li>• Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.)</li> </ul>	<p>Лейкопения (&lt; <math>4 \times 10^9/l</math>)</p> <p>Гипоксемия</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>СаО_2</math> &lt; 90%</li> <li>• <math>PaO_2</math> &lt; 60 мм. рт. ст. • <math>Hb</math> &lt; 100 г/л</li> </ul> <p><math>Ht</math> &lt; 30%</p> <p>ОПН (анурия, креатинин крови &gt; 176,7 мкмоль/л)</p>

\* Пневмония считается тяжелой при наличии хотя бы одного критерия

### *Антибактериальная терапия госпитализированных больных с внегоспитальной пневмонией, осложненной абсцессом легкого или эмпиемой плевры*

В качестве препаратов первого выбора назначаются антибактериальные препараты, обладающие широким противомикробным спектром, в том числе направленностью против синегнойной палочки, анаэробных возбудителей, стафилококка золотистого.

Длительность антибактериальной терапии индивидуальна, но, как правило, не менее 3–4 недель.

#### Антибиотики выбора

Лечение проводится в течение 14–21 суток (иногда дольше) путем внутривенных инъекций.

- Тикариллин/клавуланат 3,2 г 3 раза в сутки;
- цефотаксим (клафоран) 2,0 г 3 раза в сутки + линкомицин 600 мг 3 раза в сутки или клиндамицин 500 мг 4 раза в сутки;
- цефтриаксон (лонгацеф) 2,0 г 1 раз в сутки + линкомицин 600 мг 3 раза в сутки или клиндамицин 500 мг 4 раза в сутки.

#### Альтернативные схемы лечения (внутривенные инъекции)

- амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 раза в сутки;
- левофлоксацин 500 мг 3 раза в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки;
- моксифлоксацин 500 мг 1 раз в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки
- офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки;
- ципрофлоксацин 400 мг 2 раза в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки.

*При отсутствии эффекта от эмпирической терапии рекомендуется применение следующих антибактериальных препаратов:*

- имипенем/циластатин (тиенам) 0,5–1,0 г внутривенно 3 раза в сутки;
- меропенем 0,5–1,0 г внутривенно 3 раза в сутки;
- цефепим 2,0 г 2 раза в сутки внутривенно + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки внутривенно;
- пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки + амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно;
- цефотаксим 2 г 3–4 раза в сутки внутривенно + клиндамицин 500 мг 4 раза в сутки внутривенно + амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно;
- цефтазидим 1,0–2 г 3 раза в сутки внутривенно или цефепим 1,0–2,0 г 2 раза в сутки внутривенно или тиенам или меропенем 0,5–1,0 г внутривенно + амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно.

### Рациональная антибактериальная терапия внегоспитальной пневмонии с учетом установленной этиологии заболевания

#### *Антибактериальная терапия пневмококковой пневмонии*

Пневмококк по-прежнему остается самым частым возбудителем внегоспитальной пневмонии.

#### Диагностические критерии пневмококковой пневмонии

1. Наибольшая частота именно этой этиологической формы внегоспитальной пневмонии.

2. Острое начало с озноба, лихорадки, боли в груди, кашля, одышки.
  3. Типичная динамика физикальных данных при исследовании легких: **начальная фаза:** притупленно-тимпанический перкурторный звук, жесткое дыхание с удлиненным выдохом, *crepitation indur.*, локальные влажные хрипы; **фаза опеченения** — усиление голосового дрожания, бронхофония, тупой перкурторный звук, бронхиальное дыхание, иногда шум трения плевры; **фаза разрешения** — нормализуется голосовое дрожание, исчезает бронхофония, появляются *crepitation redux*, везикулярное дыхание.
  4. Поражение целой доли или большей ее части, иногда двух долей, возможна тотальная пневмония (например, поражение всех трех долей правого легкого).
  5. Обнаружение в мазках мокроты, окрашенной по Граму, трамположительных lancetовидных диплококков (не менее 10 в поле зрения), образующих короткие цепочки.
  6. Нарастание титра антипневмококковых антител в парных сыворотках крови (т. е. титр антипневмококковых антител в сыворотке крови, взятой через 10–14 дней, в несколько раз превышает титры в сыворотке крови, взятой в начале заболевания).
  7. Определение пневмококкового антигена в моче больного иммунохроматографическим методом, при этом выявляется общий для всех серотипов пневмококковый полисахарид клеточной стенки. Исследование занимает около 15 мин, исследуется нецентрифугированная моча. По сравнению с обычными методами диагностики чувствительность метода выявления в моче пневмококкового антигена составляет 50–80 %, а специфичность — 90 % (Gutierrez и соавт., 2003).
  8. Положительная реакция Нейфельда — набухание капсулы пневмококка под влиянием антипневмококковой сыворотки (выявляется при фазовоконтрастной или обычной микроскопии).
3. **Амоксициллин** (активный метаболит ампициллина, лучше всасывающийся и лучше проникающий в легочную ткань и превышающий антибактериальную активность ампициллина в 5–7 раз), применяется внутрь по 0,5–1,0 г 3 раза в сутки.
  4. **Макролиды** (*азитромицин-сумамед* 0,5 г внутривенно капельно 1 раз в день или 0,5 г внутрь в первые сутки, затем по 0,25 г внутрь 1 раз в сутки; *кларитромицин* по 0,5 г 2 раза в сутки или внутривенно капельно; *спирамицин* 3 млн МЕ 2 раза в сутки внутрь или 1,5 млн МЕ 3 раза в сутки внутривенно капельно; эритромицин 0,6 г 3–4 раза в сутки внутривенно); *джозамицин* по 0,5 г внутрь 3 раза в сутки; *мидекамицин* по 0,4 г внутрь 3 раза в сутки.
  5. **Линкозамиды** — *линкомицин* по 0,6–1,2 г внутривенно капельно 2 раза в сутки или внутрь по 0,5 г 3 раза в сутки; *клиндамицин* по 0,3–0,45 г внутрь каждые 6 часов или внутривенно по 0,6–0,9 г каждые 6–8 часов.

#### Антибактериальная терапия пенициллинрезистентной пневмококковой пневмонии

По данным многоцентрового исследования ПЕ-ГАС-1, проведенного в различных регионах России в 2000–2001 г., резистентность пневмококка к пенициллину составляет около 9 %, при этом, как правило, она ассоциируется с резистентностью к цефалоспорином I–II поколений, макролидам, тетрациклинам, котримоксазолу. В то же время следует отметить, что резистентность пневмококка к макролидам встречается лишь в 6 % случаев. Высокую активность по отношению к пневмококку сохраняют цефалоспорины III–IV поколений (кроме цефтазидаима), ванкомицин, респираторные фторхинолоны, защищенный амоксициллин.

- **Цефалоспорины III поколения** — *цефотаксим* 1,0–2,0 г внутривенно каждые 4–8 часов; *цефоперазон/сульбактам* внутривенно 2,0 г 2 раза в сутки; *цефтриаксон* 1,0–2,0 г внутривенно 1 раз в сутки;
- **Цефалоспорины IV поколения** — *цефпиром (кейтен)* внутривенно струйно или капельно 2 раза в сутки или *моксикам (цефепим)* 2,0 г внутривенно 2 раза в сутки;
- **Амоксициллин/клавуланат (амоксиклав)** 1,2 г внутривенно 3 раза в сутки;
- **Карбапенемы:** *меропенем* 0,5–1,0 г внутримышечно или внутривенно 3 раза в сутки; *имипенем/циластат (тиенам)* 0,5–1,0 г внутривенно, внутримышечно 3 раза в сутки;

#### Рекомендуемые антибиотики

для лечения пневмококковой пневмонии

1. **Бензилпенициллин** — по 1–3 млн ед. внутримышечно или внутривенно каждые 4 часа.
2. **Ампициллин** 0,5–1,0 г внутрь или по 1,0 г внутривенно или внутримышечно каждые 6–8 часов. Можно применить *мегакар* (сочетание ампициллина и флулоксациллина, при этом активность ампициллина возрастает) по 0,25–0,5 г внутрь через каждые 6 часов.

- Гликопептиды: *ванкомицин* (эффективен в 100 % случаев) 0,5 г внутривенно капельно каждые 6 часов;
- Респираторные фторхинолоны: *левофлоксацин (таваник)* 0,5 г внутривенно или внутрь; *моксифлоксацин* 0,5 г внутривенно или внутрь; *гемифлоксацин* 320 мг внутрь 1 раз в сутки;
- Оксазолидиноны — *зивокс (линезолид)* 600 мг внутрь или в/в 2 раза в сутки.

#### Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной гемофильной палочкой

##### Диагностические критерии пневмонии, вызванной гемофильной палочкой

1. Развитие пневмонии чаще всего в следующих предрасположенных группах: представители низких социально-экономических слоев, живущих в плохих материально-бытовых условиях; дети до 6-летнего возраста, посещающие детские сады и ясли; больные с лимфопролиферативными заболеваниями и удаленной селезенкой; пациенты с нарушенным иммунитетом (состояние иммунодефицита различного генеза); представители черной расы.
2. Тяжелое течение у детей (нередко с развитием экссудативного плеврита), менее тяжелое течение у взрослых (однако иногда тяжелое течение с развитием экссудативного плеврита, перикардита, менингита, сепсиса).
3. Обнаружение в мазках мокроты, окрашенной по Граму, множества мелких грамотрицательных палочек.
4. Положительный результат посева мокроты на кровяной или шоколадный агар с добавлением крови кролика или лошади; колонии вырастают через 24 часа при температуре 37°C в присутствии 5 % CO<sub>2</sub>. Бактериоскопия препаратов, полученных из колоний, выявляет большое количество мелких грамотрицательных палочек.
5. Обнаружение капсульного антигена гемофильной палочки (полирибозофата) в крови и моче больного с помощью ИЭФ-тест-систем с моноклональными антителами к капсульному антигену.

Рекомендуемые антибиотики для лечения пневмонии, вызванной гемофильной палочкой

1. Аминопенициллины: *ампициллин* по 0,5–1,0 г внутрь или по 1,0 г внутривенно, внутримы-

шечно каждые 6–8 часов; предпочтительнее *амоксициллин* — внутрь по 0,5–1,0 г 3 раза в сутки.

2. При гемофильной палочке, устойчивой к аминопенициллинам, рекомендуются следующие антибиотикотерапии:
  - Защищенные аминопенициллины — *уназин (ампициллин/сулбактам)* внутривенно или внутримышечно по 1,5–3,0 г каждые 6 часов или внутрь по 0,375–0,75 г 2 раза в сутки; *аугментин, амоксиклав (амоксициллин/клавуланат)* 0,375–0,625 г внутрь 2–3 раза в сутки или по 1,2 г внутривенно 3–4 раза в сутки;
  - Цефалоспорины II поколения (обладают выраженной активностью в отношении грамотрицательной флоры): *цефмандол* 1,0–2,0 г внутривенно каждые 6 часов; *цефуроксим натрия (кетцеф)* или *цефуроксим аксетил (зинат)* 0,75–1,5 г внутривенно или внутримышечно каждые 8 часов;
  - Фторхинолоны: *ципрофлоксацин (ципробай)* 0,4 г внутривенно капельно 2 раза в сутки; *офлоксацин* — 0,4 г внутривенно капельно 2 раза в сутки или по 0,2–0,4 г внутрь 2 раза в сутки; *ломефлоксацин* 0,4 г 1 раз в день внутрь; *левофлоксацин (таваник)* 0,5 г 1 раз в день внутрь или внутривенно капельно;
  - Карбапенемы: *имипенем/циластатин (тименем)* или *меропенем* по 0,5–1,0 г внутривенно капельно 3 раза в сутки.

#### Антибактериальная терапия пневмоний, вызванных микоплазмой, легионеллами, хламидиями

Эти пневмонии можно объединить следующими тремя основными признаками:

- называются возбудителями (микоплазмами, легионеллами, хламидиями), относящимися к внутриклеточным патогенам (быстро распространяются в организме хозяина в связи с проникновением и реплицированием внутри клеток иммунной системы, циркулирующих в крови, в частности, в макрофагах) и способны к длительной персистенции;
- атипичное течение клинической картины;
- высокая эффективность лечения макролидами, тетрациклинами.

Пневмонии, вызванные микоплазмами и хламидиями, составляют от 8 до 30 % всех внегоспитальных пневмоний.

### Диагностические критерии микоплазменной пневмонии

Микоплазмы — особый вид микроорганизмов, они не имеют клеточной стенки, по морфологии и клеточной организации сходны с L-бактериями, по размерам приближаются к вирусам.

Из носоглотки и мочеполовых путей человека выделено 12 видов микоплазм, но патогенными являются *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureoplasma urealyticum*. Пневмонию вызывает *Mycoplasma pneumoniae*.

Диагностировать микоплазменную пневмонию можно на основании следующих критериев:

1. *Mycoplasma pneumoniae* — наиболее частая причина легочных инфекций в возрасте 5–35 лет.
2. Постепенное развитие слабости, ринита, фарингита в инкубационном периоде, который составляет в среднем около 3 недель.
3. Продолжительный, мучительный кашель вначале сухой, затем с отделением небольшого количества вязкой, слизистой мокроты.
4. Данные аускультации легких: жесткое дыхание, сухие рассеянные хрипы, реже — очаговая крепитация и мелкопузырчатые хрипы.
5. Данные рентгенографии легких: в 50 % случаев интерстициальные изменения, в 30 % случаев — очаговая, сегментарная инфильтрация.
6. Внеклеточные проявления: гемолитическая анемия, миокардит, перикардит, гепатит, кожные сыпи, лимфаденопатия, иногда спленомегалия.
7. Выявление микоплазменного антигена в смывах задней стенки глотки, бронхиальном секрете, в мазках из носоглотки, мокроты с помощью реакции иммунофлуоресценции.
8. Выявление микоплазменного антигена в сыроворотке крови больных с помощью реакции агрегат-гемагглютинации (минимальный диагностический титр 1 : 8) и иммуноферментного анализа (минимальный диагностический титр 1 : 200).
9. Обнаружение высоких титров антител к микоплазменному антигену в крови больных, причем диагностическое значение имеет нарастание титров в 4 и более раз при повторном исследовании (через 10–14 дней) по сравнению с первым. Определение антител производится реакциями связывания компонента, непрямой гемагглютинации, методом иммуноферментного анализа.
10. Определение специфических нуклеотидных последовательностей (ДНК микоплазмы) в мокроте больного методом полимеразной цепной реакции.

### Диагностические критерии легионеллезной пневмонии

В настоящее время известно более 30 видов легионелл, 19 из них вызывают развитие пневмонии у человека, но наиболее часто — это *Legionella pneumophila*.

Легионеллы являются грамтрицательными микроорганизмами, не входящими в состав физиологической флоры человека.

Легионеллы могут, хотя и сравнительно редко, вызывать развитие внегоспитальной пневмонии.

Диагноз легионеллезной пневмонии можно поставить на основании следующих критериев:

1. Характерный эпидемиологический анамнез — легионеллезная пневмония развивается у людей, работающих в душевых, ваннных комнатах, занятых обслуживанием бассейнов, канализационной сети, а также у лиц, работающих в помещениях с кондиционерами. Это связано с тем, что легионеллы обитают в водной среде, системах кондиционирования.
2. Частое развитие пневмонии на фоне хронического алкоголизма, у больных, страдающих сахарным диабетом и у лиц с иммунодефицитными состояниями.
3. Данные физического исследования легких: симптоматика очаговой пневмонии (очаг крепитации, мелкопузырчатых хрипов), часто осложненной плевритом (фибринозным, экссудативным).
4. Наличие Ноттингемских критериев (табл. 1.13).
5. Выделение легионелл при посеве мокроты, плевральной жидкости, бронхиального секрета, полученного при бронхоскопии на специальные среды, в частности, агар с экстрактом дрожжей и древесным углем или легионеллобактагар. Инкубацию проводят в среде (атмосфере), обогащенной 3 % CO<sub>2</sub>, при влажности около 65 %. Первые колонии появляются на 3–5 сутки, максимальный рост колоний отмечается на 8–10 сутки.
6. Выявление растворимого антигена *Legionella pneumophila* серогруппы 1 в моче иммуноферментным методом, который является высокочувствительным (> 95 %) и высокоспецифичным (> 80 %) тестом. Результат получается быстро, в ранние сроки заболевания. Существует иммунохроматографический экспресс-тест определения легионеллезного антигена в моче, позволяющий получить результат через 15 мин.
7. Четырехкратное и более нарастание уровня специфических антител к *L. pneumophila* сс-

Таблица 1.13. Ноттингемские диагностические критерии легионеллезной пневмонии

В первые 2 часа поступления больного	В последующие 2–4 суток
1. Предшествующее заболевание, протекающее с токсикозом и гипертермией (не менее 39°C в течение 4–5 дней)	1. Рентгенологическое подтверждение уплотнений в легких (несмотря на обычную терапию антибиотиками)
2. Кашель, диарея, нарушение сознания или сочетание этих признаков	2. Нарушение функции печени — уровень билирубина или аминотрансфераз в крови более чем в 2 раза превышает верхнюю границу нормы
3. Лимфоцитопения (количество лимфоцитов в крови менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ )	3. Гипоальбуминемия (содержание альбуминов в крови менее 25 г/л)
4. Гипонатриемия (уровень натрия в крови менее 130 ммоль/л)	

группы I при исследовании парных сывороток в реакциях непрямой иммунофлюоресценции или микроагглютинации. Нарастание титров отмечается не ранее 14–21 дня от начала болезни.

8. Определение специфических нуклеотидных последовательностей легионелл в мокроте, крови, моче с помощью ДНК-зондов и полимеразной цепной реакции с праймерами гена 5S или 16Sp РНК.

#### Диагностические критерии хламидийной пневмонии

В возникновении пневмоний играют роль 3 вида хламидий:

*Chlamydomphila pneumoniae* — вызывает пневмонию, бронхиты, фарингиты, синуситы, отиты;

*Chlamydomphila irachomatis* — возбудитель урогенитального хламидиоза и трахомы, вызывает пневмонию у новорожденных, у взрослых — чрезвычайно редко;

*Chlamydomphila psittaci* — возбудитель орнитоза (пситтакоза).

#### Диагностические критерии пневмонии, вызываемой *Chlamydomphila pneumoniae*

1. Молодой возраст больных (5–35 лет).
2. Наличие клиники выраженного фарингита, бронхита.
3. Упорный, продолжительный, малопродуктивный кашель.
4. Данные аускультативной картины легких: сухие, рассеянные хрипы, жесткое дыхание, реже — очаговая крепитация и мелкопузырчатые хрипы.
5. Данные рентгенологического исследования легких: преимущественно интерстициальные

изменения, реже — очаговая инфильтрация, возможен рентгенонегативный вариант.

6. Общий анализ крови: лейкопения, увеличение СОЭ.
7. Обнаружение грамотрицательных возбудителей при микроскопии мазков мокроты, окрашенных по Граму.
8. Обнаружение в крови видоспецифических антител методом микроиммунофлюоресценции или реакции связывания комплемента с нарастанием титров антител через 10–12 дней.
9. Выявление хламидийного антигена в мокроте и мазках из глотки методом прямой иммунофлюоресценции с использованием видовых и родовых специфичных моноклональных антител.
10. Определение нуклеотидных последовательностей хламидий в мазках из глотки или в мокроте (реже) методом полимеразной цепной реакции.

#### Диагностические критерии пневмонии, вызванной *Chlamydomphila psittaci*

1. Указания в анамнезе на профессиональный или бытовой контакт с птицами — голубями, попугаями, канарейками, утками, индейками (заболевание часто возникает у работников птицеферм, голубеводов, птицеводов, любителей домашних птиц).
2. Острое начало заболевания с выраженным синдромом интоксикации, лихорадкой, кашлем с последующим развитием пневмонии.
3. Отсутствие клинической симптоматики поражения верхних дыхательных путей.
4. Преимущественно интерстициальные изменения в легких при рентгенологическом исследовании.
5. Лейкопения в сочетании с увеличением СОЭ.

6. Определение в крови больных антител к *Chl. psittaci* в высоких титрах (1 : 64, 1 : 256 и выше) методом иммунофлюоресценции, реакции связывания комплемента.
7. Выявление антигена *Chl. psittaci* в мокроте больных методом иммунофлюоресценции.

Рекомендуемые препараты для лечения пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*

Препаратами выбора для лечения микоплазменной пневмонии являются макролиды, доксициклин, возможно применение респираторных фторхинолонов. Следует подчеркнуть, что все макролиды обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Они повышают активность Т-лимфоцитов-киллеров, накапливаются в нейтрофилах, макрофагах, усиливая их фагоцитарную активность и миграцию в очаг воспаления в легочной ткани. Установлено также, что макролиды усиливают синтез противовоспалительных цитокинов моноцитами, снижают образование провоспалительных простагландинов. Противовоспалительный эффект макролидов сопоставим с противовоспалительным эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов (С. В. Лукьянов, 2004).

Для лечения микоплазменной пневмонии применяются макролиды в следующих дозах:

- *азитромицин (сумамед)* — 0,5 г внутривенно капельно 1 раз в сутки 3–4 дня или внутрь 0,5 г 1 раз в день 1-й день, затем по 0,25 г 1 раз в день 4 дня;
- *кларитромицин* — 0,5 г 2 раза в сутки внутрь, максимальная суточная доза для взрослых — 2,0 г. Можно применять кларитромицин замедленного высвобождения *клайд SR* по 0,5 г 1 раз в день. При тяжелом течении микоплазменной пневмонии кларитромицин применяется внутривенно капельно 0,5 г 1–2 раза в сутки;
- *спирамицин (ровамицин)* — по 3 млн МЕ 2 раза в сутки или внутривенно капельно 1,5 млн МЕ 3 раза в сутки;
- *рокситромицин (рулид)* — по 0,15 г 2 раза в сутки внутрь;
- *эритромицин* — по 0,5 г каждые 6 ч внутрь или по 0,5–1,0 г внутривенно капельно каждые 6 часов;
- *джозамицин* — по 0,5 г внутрь 3 раза в сутки;
- *мидекамицин (макропен)* — по 0,4 г внутрь 3 раза в сутки.

Из группы тетрациклинов для лечения микоплазменной пневмонии применяется *доксициклин*

по 0,2 внутрь в 1–2 приема в течение суток (принимать с большим количеством жидкости или запивая молоком, можно принимать во время еды). В тяжелых случаях доксициклин вводится внутривенно капельно 0,2 г в сутки в 1–2 введения, после улучшения состояния следует переходить на прием доксициклина внутрь.

Для лечения микоплазменной пневмонии применяются также *фторхинолоны*. Они проникают в легочную ткань, в полиморфноядерные нейтрофилы, макрофаги, альвеолярные макрофаги, что имеет большое значение в лечении инфекции с внутриклеточной локализацией (такой инфекцией является *Mycoplasma pneumoniae*).

*Ципрофлоксацин (ципробай)* — внутривенно капельно 0,2–0,4 г, при тяжелой пневмонии 0,6–9,8 г 2 раза в сутки или внутрь по 0,25 г (при тяжелой пневмонии — 0,75 г) 2 раза в сутки.

*Офлоксацин* — применяется внутрь по 0,2–0,4 г 2 раза в день или внутривенно по 0,2–0,4 г 2 раза в день (при более тяжелом течении пневмонии).

Наиболее эффективны респираторные хинолоны.

*Левифлоксацин (таваник)* — внутривенно капельно по 0,5 г 1–2 раза в сутки, по мере улучшения состояния больного можно рекомендовать прием левифлоксацина внутрь по 0,5 г 1–2 раза в день. При нетяжелом течении микоплазменной пневмонии можно ограничиться приемом левифлоксацина внутрь.

*Моксифлоксацин (авелокс)* — внутрь по 0,4 г 1 раз в день.

С целью усиления антимикробного эффекта возможно комбинированное применение макролидов и фторхинолонов.

Рекомендуемые препараты для лечения хламидийной пневмонии

*Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae* являются возбудителями внегоспитальной пневмонии в 5–15 % случаев.

Лечение хламидийной пневмонии проводят теми же препаратами и в тех же дозах, что и пневмонии, обусловленной микоплазмой.

Рекомендуемые препараты для лечения легионеллезной пневмонии

Легионелла является причиной развития внегоспитальной пневмонии в 2–8 % случаев. Летальность при тяжелом течении легионеллезной пневмонии может достигать 16–30 % (Ю. К. Новиков, 2004). Наиболее эффективными препаратами для

лечения легионеллезной пневмонии являются антибиотиками, создающие высокую внутриклеточную концентрацию — макролиды, тетрациклины, фторхинолоны (особенно респираторные), рифампицин. При тяжелом течении легионеллезной пневмонии макролиды вводятся внутривенно в высоких дозах, а затем после улучшения состояния больные принимают препараты внутрь.

**Рифампицин** применяется внутрь в капсулах по 0,15 г; 0,3 г; 0,45 г за 1 час до еды в дозе 10–20 мг/кг/сут. в один прием. Суточная доза рифампицина не должна превышать 600 мг. При тяжелом течении легионеллезной пневмонии рифампицин вводится внутривенно капельно в дозе 0,45 г–0,6 г 1 раз в сутки. При комбинированной терапии макролидами и рифампицином эффективность антибактериальной терапии легионеллезной пневмонии возрастает.

Продолжительность лечения легионеллезной пневмонии составляет 14–21 день, при меньшей длительности лечения антибактериальными препаратами возникает риск рецидива заболевания.

#### Антибактериальная терапия пневмоний, вызванных клебсиеллой (грамотрицательной палочкой Фридлендера)

Клебсиелла (палочка Фридлендера) вызывает внегоспитальную пневмонию сравнительно редко — в 3–5 % случаев. Довольно часто она служит причиной госпитальной пневмонии.

#### Диагностические критерии пневмонии, вызванной клебсиеллой

1. Развитие пневмонии преимущественно у стариков, особенно у проживающих в домах престарелых; у ослабленных и страдающих сахарным диабетом больных; у лиц с сопутствующими сердечно-легочными заболеваниями (хроническая обструктивная болезнь легких, застойная сердечная недостаточность); у мужчин, страдающих хроническим алкоголизмом (у этой категории больных возрастает опасность развития бактериемии и риск летального исхода); у грудных детей.
2. Преимущественное поражение верхней доли легкого.
3. Тяжелое течение пневмонии.
4. Откашливание мокроты цвета смородинового желе с запахом пригорелого мяса.
5. Быстрое развитие деструкции легких и гнойного плеврита.

6. Обнаружение в мазках мокроты, окрашенной по Граму, грамотрицательных палочек.
7. Обнаружение специфических капсульных полисахаридов *Klebsiella pneumoniae* в крови, в моче, в цереброспинальной жидкости.
8. Посев мокроты на бромтимоловый, бромкрезоловый, пурпурный, глицериновый агар (через 24 часа вырастают колонии слизистой консистенции с петлеобразной структурой) с последующим серотипированием культуры на основании определения капсульного К-антигена.

Рекомендуемые препараты для лечения пневмонии, вызванной клебсиеллой

Препаратами выбора являются цефалоспорины III–IV поколения или ингибиторзащищенные пенициллины или фторхинолоны.

Наиболее часто применяются следующие цефалоспорины III поколения, обладающие выраженной активностью в отношении грамотрицательной флоры, в том числе клебсиеллы. В связи с тяжелым течением пневмонии, вызванной клебсиеллой, антибиотики вводят, как правило, внутривенно.

- **цефотаксим (клафоран)** — 2,0 г 3 раза в сутки внутривенно;
- **цефтриаксон (лонгицеф)** — 2,0 г 1 раз в сутки внутривенно;
- **цефоперазон (цефобид)** — 2,0–3,0 г 2–3 раза в сутки внутривенно;
- **цефтазидим (фортум)** — 2,0 г 3 раза в сутки внутривенно.

Цефалоспорины IV поколения имеют наиболее широкий спектр активности (высокая активность против бактериоидов и других анаэробов грамположительной и грамотрицательной флоры, синегнойной палочки), причем устойчивость возбудителей — представителей грамотрицательной флоры наблюдается значительно реже по сравнению с цефалоспоридами III поколения.

- **цефепим (моксикам)** — 2,0 г 2–3 раза в сутки внутривенно;
- **цефпиром (кейтен)** — 2,0 г 2–3 раза в сутки внутривенно.

Ингибиторзащищенные пенициллины:

- **амоксциллин/клавуланат (амоксиклав, аугментин)** — 1,2 г 3–4 раза в сутки внутривенно;
- **ампициллин/сульбактам (уназин)** — 1,5 г 3–4 раза в сутки внутривенно.

Для лечения пневмонии, вызываемой клебсиеллой, могут применяться также фторхинолоны (дозы препаратов аналогичны тем, которые указаны в разделе «Рекомендуемые препараты для лечения пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*»).



причем предпочтение отдается респираторным фторхинолонам (левофлоксацину, моксифлоксацину).

В качестве альтернативной антибактериальной терапии при пневмонии, вызванной палочкой Фришлендера (клебсиеллой), рекомендуются карбапенемы (при тяжелом течении в сочетании с аминогликозидами).

**Антибиотики карбапенемы:**

- *имипенем/циластатин (тиенам)* по 0,5–1,0 г внутривенно капельно 3 раза в сутки;
- *меропенем* — по 0,5–1,0 г внутривенно капельно 3 раза в сутки.

Аминогликозиды (не должны применяться в режиме монотерапии, а в комбинации с карбапенемами):

- *гентамицин* — 3,0–5,0 мг/кг/сутки в 1–2 введения внутримышечно или внутривенно капельно;
- *тобрамицин* — 3,0–5,0 мг/кг/сутки внутримышечно или внутривенно капельно в 1–2 введения;
- *нетилмицин (нетромицин)* — 4,0–7,5 мг/кг/сутки в 1–2 введения внутримышечно или внутривенно капельно;
- *амикацин* — 18–20 мг/кг/сутки внутривенно капельно в 1–2 введения.

Рекомендуемые антибиотики при пневмонии, вызванной клебсиеллой, резистентной к цефалоспорином III–IV поколений (т. е. клебсиеллой, вырабатывающей β-лактамазу расширенного спектра действия)

Применяются карбапенемы (тиснам, меропенем — см. выше) или в качестве альтернативной терапии респираторные фторхинолоны (*левофлоксацин 0,5–0,75 г 1 раз в сутки внутривенно капельно или моксифлоксацин 0,4 г 1 раз в сутки внутривенно капельно*) или защищенный цефалоспорином *цефоперазон/сульбактам 2,0–4,0 г 2–3 раза в сутки внутривенно капельно*.

При тяжелом течении заболевания к указанным антибиотикам целесообразно добавить аминогликозиды в указанных выше дозах.

#### *Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной моракселлой*

Средством выбора являются аминопенициллины (амоксициллин, амоксициллин — дозировки препаратов указаны выше). При пневмониях, вызванных аминопенициллин-устойчивыми моракселлами, продуцирующими бета-лактамазу, рекомендуются:

- ингибитор-защищенные аминопенициллины (уназин, аугментин, амоксиклав);
- цефалоспорины II поколения: цефамандол 1,0–2,0 г в/в каждые 6 часов; цефуроксим 0,75–1,5 г в/в или в/м каждые 8 часов;
- фторхинолоны: ципрофлоксацин 0,4 г в/в каждые 12 часов или 0,5–0,75 г внутрь 2 раза в сутки; офлоксацин в/в 0,4 г 2 раза в сутки или 0,2–0,3 г внутрь 2 раза в сутки;
- макролиды (см. выше).

#### Антибактериальная терапия госпитальной пневмонии

*Госпитальная (нозокомиальная) пневмония* — заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких спустя 48 ч и более после госпитализации с клиническими данными, подтверждающими их инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота, лейкоцитоз) при исключении инфекций, которые находились в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар («Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике нозокомиальной пневмонии у взрослых», А. Г. Чучалин и соавт., 2005).

**Таблица 1.14.** Классификация госпитальной пневмонии

Срок развития и особенности течения госпитальной пневмонии	Степень тяжести пневмонии	Риск наличия полирезистентных возбудителей
1. Ранняя пневмония — возникает в течение первых 5 дней с момента госпитализации	1. Легкая	1. Факторы риска наличия полирезистентных возбудителей отсутствуют
• Более благоприятный прогноз	2. Средней тяжести	2. Факторы риска наличия полирезистентных возбудителей присутствуют
• Возбудитель чувствителен к традиционным антибактериальным препаратам	3. Тяжелая	
2. Поздняя пневмония — возникает не ранее 6 дня госпитализации		
• Менее благоприятный прогноз		
• Высокий риск полирезистентных возбудителей		

### Этиология госпитальной пневмонии

Наиболее частыми возбудителями госпитальной пневмонии являются аэробные грамотрицательные бактерии (синегнойная палочка — *Pseudomonas aeruginosa*; кишечная палочка — *Esherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Serratia marcescens*) и грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus* — метициллинчувствительные и метициллинрезистентные штаммы).

Редкими возбудителями госпитальной пневмонии являются анаэробы, легионеллы (особенно у пациентов с иммунодефицитными состояниями), пневмококки, вирусы, грибы (последние могут вызвать пневмонию при иммунодефицитных состояниях любого генеза).

Этиологической значимости при госпитальной пневмонии не имеют *Str. viridans*, *Enterococcus spp.*, *Neisseria spp.*, коагулазонегативные стафилококки.

Очень часто госпитальная пневмония имеет полимикробную этиологию.

### Классификация госпитальной пневмонии

Для организации правильного лечения госпитальной пневмонии огромное значение имеет классификация госпитальной пневмонии.

В настоящее время наиболее часто используется классификация, которая учитывает сроки развития пневмонии, тяжесть течения, наличие или отсутствие факторов риска полирезистентных возбудителей к антибактериальным препаратам.

Классификация госпитальной пневмонии представлена в табл. 1.14

Основные факторы риска наличия микроорганизмов, полирезистентных к антибактериальным средствам

- Антибактериальная терапия в предшествующие 90 дней (до госпитализации);
- длительность госпитализации > 5 дней;
- высокая распространенность резистентных к антибактериальным средствам возбудителей в конкретных отделениях стационаров;
- госпитализация в течение > 2 дней за предшествующие 90 дней;
- пребывание пациента до госпитализации в домах престарелых, инвалидов и др.;
- проведение инфузионной терапии на дому;
- хронический гемодиализ в течение предшествующих 30 дней;

- лечение ран, трофических язв в домашних условиях;
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным полирезистентным возбудителем;
- наличие иммунодефицитного состояния или проведение иммуносупрессивной терапии;
- наличие у больного бронхоэктазов, муковисцидоза;
- состояние после абдоминальных или торако-абдоминальных вмешательств;
- длительный прием глюкокортикоидов;
- факт аспирации содержимого желудка.

### Эмпирическая антибактериальная терапия госпитальной пневмонии

(согласно «Практическим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике нозокомиальной пневмонии у взрослых», А. Г. Чучалин и соавт., 2005)

При лечении пациентов с госпитальной пневмонией необходимо соблюдать два важнейших правила:

- обеспечить адекватную антибактериальную терапию;
- сократить нерациональное и избыточное применение антибактериальных препаратов.

Эффективная антибактериальная терапия при госпитальной пневмонии должна быть назначена незамедлительно.

При выборе антибактериальных препаратов следует учитывать вид флоры, наиболее часто вызывающей госпитальную пневмонию, и эффективность различных антибиотиков в отношении представителей этой флоры.

**Пенициллины.** В настоящее время можно утверждать, что обычные препараты пенициллина неэффективны при госпитальной пневмонии, которая, как было указано выше, вызывается преимущественно грамотрицательными возбудителями. При пневмонии, вызванной стафилококком, может оказаться эффективным оксациллин, однако он неэффективен, если речь идет о штаммах стафилококка метициллинрезистентного.

**Ингибиторзащищенные пенициллины.** Основными препаратами этой группы, используемыми для лечения госпитальной пневмонии, являются амоксициллин/клавуланат (амоксиклав), ампициллин/сульбактам (аугментин), тикарциллин/клавуланат и пиперациллин/тазобактам. Эти препараты активны в отношении пневмококка, анаэробов; тикарциллин/клавуланат и пиперациллин/тазобактам эффективны при синегнойной инфекции, последний препарат активен также в отношении *Enterobacter spp.*

Однако ингибиторзащищенные пенициллины не эффективны при стафилококковой инфекции метициллинрезистентной, а также при легионеллезной пневмонии.

**Цефалоспорины.** Для лечения госпитальной пневмонии применяются только цефалоспорины III и IV поколений. Это объясняется высокой активностью цефалоспоринов III поколения в отношении преимущественно грамотрицательной флоры и весьма широким антибактериальным спектром цефалоспоринов IV поколения.

Учитывая важнейшую роль синегнойной палочки в развитии госпитальной пневмонии, важно отметить антисинегнойную активность некоторых цефалоспоринов. Из препаратов III поколения активны против синегнойной палочки присуща цефтазидиму (фортум), цефоперазону (цефобиду), цефоперазону/сульбактаму. Цефалоспорины IV поколения эффективны в отношении синегнойной палочки (прежде всего цефепим-моксикам), бактероидов и других анаэробов.

Цефалоспорины неэффективны в отношении легионелл.

**Ингибиторзащищенный цефалоспорин** — цефоперазон/сульбактам высокоэффективен при грамположительной и грамотрицательной флоре (в том числе при сингнойной инфекции), а также при инфекции, продуцирующей  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра, анаэробной флоре и *Acinetobacter*.

**Карбапенемы.** Тienам и меропенем имеют широкий спектр, эффективны против грамположительных, грамотрицательных инфекций (в том числе против синегнойной палочки), *Acinetobacter*, *Enterobacteriaceae*, анаэробов.

Важно также то, что при тяжелом течении госпитальной пневмонии карбапенемы можно комбинировать с фторхинолонами, амикацином, линезолидом.

**Азтреонам** — эффективен только при грамотрицательной инфекции, в том числе при синегнойной инфекции.

**Аминогликозиды.** В лечении госпитальной пневмонии в настоящее время применяется практически только амикацин, потому что грамотрицательные бактерии к нему еще не резистентны по сравнению с другими аминогликозидами. Достоинством аминогликозидов является возможность применения всей суточной дозы в виде однократного внутривенного капельного введения. Разумеется, при лечении аминогликозидами следует помнить о их возможном нефро- и ототоксическом действии.

**Фторхинолоны.** Для лечения госпитальной пневмонии наиболее обосновано применение

нового респираторного фторхинолона — левофлоксацина (таваника), обладающего высокой активностью в отношении грамотрицательной флоры, синегнойной палочки, легионеллы, пневмококка, других грамположительных инфекций, стафилококка (за исключением метициллинрезистентных штаммов), микоплазм, хламидий. По антибактериальной активности в отношении указанных микроорганизмов левофлоксацин превосходит «ранний» фторхинолон цiproфлоксацин.

Следует отметить новый респираторный фторхинолон *моксифлоксацин (авелокс)*, который по сравнению со всеми другими фторхинолонами наиболее эффективен при пневмонии, вызванной пневмококком и стафилококком, но почти не эффективен при синегнойной инфекции.

**Макролиды.** В настоящее время макролидные антибиотики применяются при госпитальной пневмонии преимущественно тогда, когда госпитальная пневмония обусловлена легионеллами, и диагноз легионеллезной пневмонии верифицирован, а также при микоплазменной и хламидийной пневмонии (но обычно это внегоспитальные пневмонии), и пневмонии, вызванной гемофильной палочкой.

Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumonia*, *Enterobacter*, *Proteus spp.*), а также синегнойная палочка, ацинетобактер устойчивы ко всем макролидам, что следует учитывать при лечении больных госпитальной пневмонией (она нередко вызывается именно этими возбудителями), и макролиды в этом случае будут неэффективны).

**Ванкомицин** — при госпитальной пневмонии применяется лишь тогда, когда она вызвана грамположительными аэробными и анаэробными микроорганизмами (пневмококками; стрептококками; энтерококками; стафилококками, в том числе метициллинрезистентными; пептострептококками; клостридиями). Грамотрицательные микроорганизмы устойчивы к ванкомицину.

**Оксалиндионы.** Единственным представителем антибиотиков этой группы, используемым в клинической практике, является линезолид (зивокс). Этот препарат применяется у больных госпитальной пневмонией в той ситуации, когда возбудителями пневмонии являются грамположительные инфекции, в том числе метициллинрезистентные стафилококки и ванкомицинрезистентные энтерококки.

В начале лечения госпитальной пневмонии антибиотики применяются, как правило, внутривенно, однако в дальнейшем при значительном улучшении состояния больного возможен

переход на прием эффективного препарата внутрь. Эффективность лечения оценивается через 48–72 часа после начала лечения. В последующем после уточнения этиологии пневмонии возможна модификация лечения и даже сужение ее спектра с учетом данных бакисследования (дескалация терапии).

В таблице 1.15 представлены оптимальные дозы для внутривенного введения антибиотиков, применяемых при лечении госпитальной пневмонии.

При ранней госпитальной пневмонии, которая развивается, как правило, у больных без факторов риска наличия полирезистентных воз-

будителей, эффективной является монотерапия приведенными в таблице 16 препаратами с учетом возможной этиологической роли того или иного возбудителя.

При поздней госпитальной пневмонии и у пациентов с наличием факторов риска полирезистентности возбудителя следует проводить комбинированную антибактериальную терапию.

В таблицах 1.16 и 1.17 представлены схемы эмпирической антибактериальной терапии госпитальной пневмонии. (Hospital-acquired Pneumonia Guideline Committee of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with

**Таблица 1.15.** Оптимальные дозы для внутривенного введения антибиотиков при госпитальной пневмонии

Антибиотики	Доза препарата, вводимого внутривенно
1. Цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности <ul style="list-style-type: none"> <li>● Цефотаксим (клафоран)</li> <li>● Цефтриаксон (лонгацеф)</li> </ul>	1,0–2,0 г 3 раза в сутки 1,0–2,0 г 1 раз в сутки
2. Цефалоспорины III и IV поколений с антисинегнойной активностью <ul style="list-style-type: none"> <li>● Цефепим (моксикам)</li> <li>● Цефтазидим (фортум)</li> <li>● Цефоперазон (цефобид)</li> </ul>	2,0 г 2–3 раза в сутки 2,0 г 3 раза в сутки 2,0–3,0 г 2–3 раза в сутки
3. Карбапенемы <ul style="list-style-type: none"> <li>● Имипенем/циластатин (тиенам)</li> <li>● Меропенем</li> <li>● Эртапенем (не активен в отношении синегнойной палочки и ацинетобактер)</li> </ul>	0,5 г 4 раза в сутки или 1,0 г 3 раза в сутки 1,0 г 3 раза в сутки 1,0 г 1 раз в сутки
4. Ингибиторзащищенные β-лактамы антибиотики <ul style="list-style-type: none"> <li>● Амоксициллин/клавуланат (амоксиклав)</li> <li>● Ампициллин/сульбактам (уназин)</li> <li>● Пиперациллин/тазобактам</li> <li>● Тикарциллин/клавуланат</li> <li>● Цефоперазон/сульбактам</li> </ul>	1,2 г 3–4 раза в сутки 1,5 г 3–4 раза в сутки 4,5 г 4 раза в сутки 3,1 г 3–4 раза в сутки 2,0 г–4,0 г 2–3 раза в сутки
5. Другие β-лактамы антибиотики <ul style="list-style-type: none"> <li>● Азтреонам</li> </ul>	1,0–2,0 г 3–4 раза в сутки
6. Аминогликозиды <ul style="list-style-type: none"> <li>● Амикацин</li> <li>● Гентамицин</li> <li>● Тобрамицин</li> </ul>	20 мг/кг/сут. в 1–2 введения 7 мг/кг/сут. в 1–2 введения 7 мг/кг/сут. в 1–2 введения
7. Фторхинолоны без антисинегнойной активности <ul style="list-style-type: none"> <li>● Максифлоксацин (авелокс)</li> </ul>	400 мг 1 раз в сутки
8. Фторхинолоны с антисинегнойной активностью <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ципрофлоксацин</li> <li>● Левофлоксацин (таваник)</li> </ul>	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки 500–750 мг 1 раз в сутки
9. Препараты с активностью против метициллинрезистентных стафилококков <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ванкомицин</li> <li>● Линезолид (живокс)</li> </ul>	15 мг/кг 2 раза в сутки 600 мг в разе в сутки

**Таблица 1.16.** Эмпирическая антибактериальная терапия ранней ( $\leq 5$  дней) госпитальной пневмонии любой степени тяжести без факторов риска наличия полирезистентных возбудителей

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>S. pneumoniae</i></li> <li>● <i>H. influenzae</i></li> <li>● <i>S. aureus</i> (метициллинчувствительный)</li> <li>● Энтеробактерии               <ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>E. coli</i></li> <li>● <i>K. pneumoniae</i></li> <li>● <i>Enterobacter spp.</i></li> <li>● <i>Proteus spp.</i></li> <li>● <i>Serratia marcescens</i></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Цефалоспорины без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим), или</li> <li>● <math>\beta</math>-лактамы без антисинегнойной активности (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам), или</li> <li>● фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, цiproфлоксацин), или</li> <li>● карбапенем без антисинегнойной активности (зrтрапенем)</li> </ul>

**Таблица 1.17.** Эмпирическая антибактериальная терапия поздней ( $> 5$  дней) госпитальной пневмонии любой степени тяжести или госпитальной пневмонии у пациентов с факторами риска наличия полирезистентных возбудителей

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>P. aeruginosa</i></li> <li>● <i>K. pneumoniae</i>* (штаммы, продуцирующие <math>\beta</math>-лактамазы расширенного спектра действия)</li> <li>● <i>Acinetobacter spp.</i>*</li> <li>● <i>Legionella pneumophila</i>**</li> <li>● <i>Staph. aureus</i> метициллинрезистентный</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефепим, цефтазидим, цефоперазон) + фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин или левофлоксацин), или</li> <li>● карбапенем с антисинегнойной активностью (имипенем/циластатин, меропенем) + фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин), или</li> <li>● <math>\beta</math>-лактамы с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат) + фторхинолон с синегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин), или</li> <li>● амикацин + линезолид или ванкомицин</li> </ul>

**Примечание:**

\* При наличии штамма *K. pneumoniae*, продуцирующего  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра, или подозрении на *Acinetobacter* препаратом выбора является карбапенем, цефоперазон/сульбактам.

\*\* При подозрении на *L. pneumophila* комбинированная терапия должна включать макролид (азитромицин) или фторхинолон (ципрофлоксацин или левофлоксацин).

hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2005; 171 : 388–416)

**Антибактериальная терапия пневмонии, развившейся в отделении интенсивной терапии и реанимации**

Основными этиологическими факторами пневмоний в отделении интенсивной терапии и реанимации являются *Pseudomonas aeruginosa* (30 %), *Staph. aureus* (30 %), *Enterobacter spp.* (20–40 %), *Str. epidermidis* (20 %), *Acinetobacter spp.* (до 10 %). Могут встречаться и такие возбудители, как *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* Пневмония, развившаяся в отделении интенсивной терапии и реанимации, обычно характери-

зуется тяжелым течением. Назначают антибактериальные препараты с учетом роли возможных этиологических факторов, указанных выше.

Различают ранние и поздние пневмонии, связанные с искусственной вентиляцией легких (вентиляторно-ассоциированные пневмонии — ВАП). Ранними считают пневмонии, развившиеся в первые 4–5 дней искусственной вентиляции легких, поздние ВАП развиваются после 5 дня ИВЛ. Ранние ВАП чаще всего вызываются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Staph. aureus*, анаэробами (у больных после абдоминальных вмешательств, при наличии факторов аспирации содержимого желудочно-кишечного тракта), грамотрицательными микроорганизмами. Основными возбудителями поздних ВАП являются

*Pseudomonas aeruginosa* (около 50 % случаев), *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter* и другие грамотрицательные микроорганизмы, грибы. Антибактериальная тера-

пия ВАП проводится с учетом возможных этиологических факторов. Существуют различные схемы антибактериального лечения ВАП. Приводим режимы антибактериальной терапии

**Таблица 1.18.** Эмпирическая антибактериальная терапия ранней вентиляторно-ассоциированной пневмонии

Вентиляторно-ассоциированная пневмония	Монотерапия (препараты вводятся внутривенно)	Комбинированная терапия (препараты вводятся внутривенно)
Ранняя ВАП	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ингибиторзащищенные пенициллины</li> <li>– Пиперациллин/тазобактам 2,25 г — 4,5 г 3–4 раза в сутки</li> <li>– Тикарциллин/клавуланат 3,1 г 3–4 раза в сутки</li> <li>● Цефтриаксон 1,0–2,0 г 1 раз в сутки</li> <li>● Цефоперазон/сульбактам 2,0–4,0 г 2–3 раза в сутки</li> <li>● Левофлоксацин 0,5–0,75 г 1 раз в сутки</li> <li>● Моксифлоксацин 0,4 г 1 раз в день</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Цефотаксим (клафоран) в/в по 1,0–2,0 г 3 раза в сутки + амикацин 15–20 мг/кг/сутки в 1–2 введения</li> <li>● Цефтриаксон 1,0–2,0 г 1 раз в сутки + амикацин 15–20 мг/кг/сутки в 1–2 введения</li> <li>● Цефоперазон 2,0–3,0 г 2–3 раза в сутки + амикацин 15–20 мг/кг/сутки в 1–2 введения</li> <li>● Цефоперазон/сульбактам 2,0–4,0 г 2–3 раза в сутки + амикацин 15–20 мг/кг/сутки в 1–2 введения</li> </ul>
Ранняя ВАП у пациентов с множественными факторами риска	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Цефепим (моксикам, максидеф) 2,0 г 3 раза в сутки</li> <li>● Меропенем 1,0 г 3 раза в сутки</li> <li>● Левофлоксацин 0,5 г–0,75 г 1 раз в сутки</li> <li>● Моксифлоксацин 0,4 г 1 раз в сутки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Цефтазидим (фортум) 2,0 г 3 раза в сутки + амикацин 15–20 мг/кг/сутки в 1–2 введения</li> <li>● Цефепим (моксикам) 2,0 г 3 раза в сутки + амикацин 15–20 мг/кг/сутки в 1–2 введения</li> </ul>

**Примечания:**

1. Предпочтение отдается комбинированной терапии.
2. При развитии ВАП у больных после абдоминальных и торакоабдоминальных операций к указанным комбинациям цефалоспоринов и амикацина следует добавлять антиазотропные препараты метронидазол или клиндамицин.
3. Факторы риска: абдоминальные или торакоабдоминальные операции, аспирация содержимого желудочно-кишечного тракта, длительный прием глюкокортикоидов, нейтропения, предшествующая антибактериальная терапия, бронхоэктазы, муковисцидоз.

**Таблица 1.19.** Эмпирическая терапия поздней вентиляторно-ассоциированной пневмонии

Монотерапия (препараты вводятся внутривенно)	Комбинированная (препараты вводятся внутривенно)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Цефепим (моксикам) 2,0 г 3 раза в сутки</li> <li>● Меропенем 1,0 г 3 раза в сутки</li> <li>● Пиперациллин/тазобактам 2,25 г–4,5 г 3–4 раза в сутки</li> <li>● Левофлоксацин 0,5–0,75 г 1 раз в сутки</li> <li>● Моксифлоксацин 0,4 г 1 раз в сутки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Цефтазидим (фортум) 2,0 г 3 раза в сутки + амикацин 15–20 мг/кг/сут. в 1–2 введения</li> <li>● Цефепим (моксикам) 2,0 г 3 раза в сутки + амикацин или левофлоксацин 0,5 г 1 раз в сутки или азтреонам 1,0–2,0 г 3–4 раза в сутки</li> <li>● Меропенем + левофлоксацин или азтреонам или амикацин</li> <li>● Цефепим (моксикам) 2,0 г 3 раза в сутки + ванкомицин 15 мг/кг 2 раза в сутки</li> <li>● Меропенем 1,0 г 3 раза в сутки + ванкомицин 15 мг/кг 2 раза в сутки</li> </ul>

**Примечания:**

1. Предпочтительна комбинированная терапия;
2. При развитии ВАП у больных после абдоминальной или торакоабдоминальной операции к указанным комбинациям цефалоспоринов и амикацина следует добавить антиазотропный препарат метронидазол;
3. Ванкомицин назначается при высокой вероятности инфицирования метициллинрезистентным золотистым стафилококком.

ВАП, составленные на основании отечественных и зарубежных данных (табл. 1.18, 1.19).

### Антибактериальная терапия аспирационной пневмонии

Основными возбудителями аспирационной пневмонии являются:

Анаэробные бактерии

- *Fusobacterium nucleatum*
- *Fusobacterium necrophorum*
- *Bacteroides spp.*
- *Porphyromonas spp.*
- *Veilonella parvula*
- *Prevotella malanogenica*
- *Streptococcus intermedius*

Аэробные бактерии

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus viridans*
- *Haemophilus influenzae* (особенно *mun b*)
- *Eikenella corrodens*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Escherichia coli*
- *Enterobacter cloacae*
- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa*.

Аспирационные пневмонии протекают, как правило, тяжело, часто осложняются развитием абсцесса, эмпиемы плевры, иногда даже гангрены легкого. Летальность достигает 22–25 %. Рекомендации по эмпирической терапии аспирационной пневмонии изложены в табл. 1.20.

Антибактериальная терапия пневмонии на фоне сахарного диабета или комы различной этиологии

При лечении пневмоний у этой категории больных рекомендуется использовать цефалоспорины III поколения (*цефотаксим* 2,0 г 3 раза в сутки внутривенно, *цефтриаксон* 2,0 г 1 раз в сутки внутривенно, *цефоперазон* 2,0–3,0 г 2–3 раза в сутки внутривенно, *цефтазидим* 2,0 г 3 раза в день внутривенно) или IV поколения (*цефепим* или *цефпиром* 2,0 г 2 раза в сутки внутривенно) или *меропенем* 1,0 г 3 раза в сутки внутривенно в комбинации с ванкомицином 15 мг/кг 2 раза в сутки.

Антибактериальная терапия пневмонии на фоне лейкопении и нейтропении

Лейкопения и нейтропения встречаются у больных злокачественными опухолями, получавшими цитостатическую терапию, а также у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию по различным другим показаниям (трансплантация органов, системные заболевания соединительной ткани и другие). Нейтропении могут также возникать при лечении мерказолилом, противосудорожными препаратами, а также под влиянием вирусных (грипп, корь, краснуха, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, вирус иммунодефицита человека), бактериальных (брюшной тиф, паратиф, бруцеллез и др.) инфекций. Пневмонии, возникающие

Таблица 1.20. Эмпирическая антибактериальная терапия аспирационной пневмонии

Монотерапия (препараты вводятся внутривенно)	Комбинированная терапия (препараты вводятся внутривенно)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Цефоперазон/сульбактам (сульперацеф) 2,0–4,0 г 2–3 раза в сутки</li> <li>● Ингибиторзащищенные пенициллины               <ul style="list-style-type: none"> <li>- амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 раза в сутки</li> <li>- пиперациллин/тазобактам 2,25 г–4,5 г 3–4 раза в сутки</li> <li>- тикарциллин/клавуланат 3,1 г 3–4 раза в день</li> </ul> </li> <li>● Моксифлоксацин 0,4 г 1 раз в сутки</li> <li>● Левофлоксацин 0,5 г — 0,75 г 1 раз в сутки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Цефтазидим (фортум) 2,0 г 3 раза в сутки + клиндамицин 0,3–0,6 г каждые 8 часов</li> <li>● Цефепим (моксикам) 2,0 г 2–3 раза в сутки + клиндамицин 0,6–0,9 г 3 раза в сутки или метронидазол 500 мг 3 раза в сутки</li> <li>● Клиндамицин 0,6 г 3 раза в сутки + азтреонам 1,0–2,0 г 3–4 раза в сутки</li> <li>● Цефепим 2,0 г 2–3 раза в сутки + ванкомицин 15 мг/кг 2 раза в сутки</li> <li>● Меропенем 1,0 г 3 раза в сутки + ванкомицин 15 мг/кг 2 раза в сутки</li> </ul>

#### Примечания:

1. Предпочтение отдается комбинированной терапии
2. Ванкомицин применяется обычно при высоком риске инфекции, вызванной метициллинрезистентным стафилококком золотистым по данным микробиологического мониторинга (отделения, стационара).

на фоне лейкопении и нейтропении, часто вызываются коагулазонегативными стафилококками, зелеными стрептококками, энтерококками, гемофильной палочкой, нередко синегнойной палочкой, легионеллами, а также грибами (кандидами, аспергиллами).

Пациентам с количеством лейкоцитов < 1000, но > 100 в 1 мкл целесообразно назначать для лечения пневмонии в качестве антибактериальных препаратов выбора *цефтазидим (фортум)* или *цефоперазон/сульбактам*, или *имипенем/циластатин (тиенам)*, или *меропенем*. При отсутствии эффекта добавляется *ванкомицин* (возможно применение в комбинации с амикацином). Как правило, возникает необходимость дополнительно применить также антикандидозные средства. Наиболее активным препаратом в отношении *Candida spp.* является *флуконазол (дифлюкан, микосист)*, который применяется внутривенно капельно в дозе 0,1–0,6 г 1 раз в сутки.

При пневмонии у пациентов с количеством лейкоцитов < 100 в 1 мкл назначаются в качестве препаратов выбора *пиперациллин/тазобактам* или *цефепим (моксикам) + амикацин*, а при отсутствии эффекта дополнительно применяется *ванкомицин*. Кроме того, в качестве активного противогрибкового препарата в комплексную антибактериальную терапию включается *флуконазол*.

Дозы вышеуказанных препаратов указаны ранее.

## Рациональная антибактериальная терапия госпитальной пневмонии с учетом установленной этиологии заболевания

### Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной синегнойной палочкой

Диагностические критерии пневмонии, вызванной синегнойной палочкой

1. Типичное тяжелое течение пневмонии.
2. Быстрое появление тяжелых осложнений: абсцедирование, эмпиема плевры, септиколемия.
3. Наличие у больного обширных ожогов, гнойных ран, инфекций мочевыводящих путей.
4. Неэффективность традиционной антибактериальной пневмонии.
5. Выявление при микроскопии мазков мокроты, окрашенной по Граму, грамотрицательных палочек с закругленными концами.

6. Высеивание синегнойной палочки из мокроты, плевральной жидкости, отделяемого мокроты. Посев производится на обычный агар, колонии вырастают уже через 24 часа в термостате при  $t$  37 °C. Характерно окрашивание агара в синевато-зеленый цвет.
7. Высокие титры антител к синегнойной палочке в крови больного (до 1 : 12500–1 : 25000).

Антибактериальные препараты, эффективные в отношении синегнойной палочки

- Цефалоспорины III поколения — цефтазидим (фортум), цефоперазон (цефобид), цефоперазон/сульбактам
- Цефалоспорины IV поколения — цефепим (моксикам), цефиром (кейтен)
- Защищенные карбоксипенициллины — тикарциллин/клавуланат (тиментин)
- Защищенные уреидопенициллины — пиперациллин/тазобактам
- Монобактамы — азтреонам
- Аминогликозиды — гентамицин (Внимание! В настоящее время многие штаммы синегнойной палочки к гентамицину резистентны), тобрамицин, нетилмицин, амикацин
- Карбапенемы — (имипенем/циластатин — тиенам, меропенем)
- Фторхинолоны — ципрофлоксацин (ципробай), левофлоксацин, спарфлоксацин.

Как правило, для лечения пневмонии, вызванной синегнойной палочкой, применяются два антибиотика одновременно из вышеперечисленных препаратов.

Схемы выбора лечения пневмонии, вызванной синегнойной палочкой (препараты вводятся внутривенно, применяются сразу 2 препарата

- Цефалоспорины III–IV поколений — цефтазидим (фортум) — 2,0 г 3 раза в сутки или цефоперазон (цефобид) 2,0–3,0 г 2–3 раза в сутки, или цефоперазон/сульбактам 2–4 г 2–3 раза в сутки, или цефепим (моксикам) 2,0 г 2–3 раза в сутки, или цефиром (кейтен) 2,0 г 2–3 раза в сутки +
- Аминогликозиды (гентамицин 5 мг/кг/сутки в 1–2 введения или тобрамицин 5 мг/кг/сутки в 1–2 введения, или нетилмицин 4–7,5 мг/кг/сутки в 1–2 введения, или амикацин 15–20 мг/кг/сутки в 1–2 введения) или фторхинолоны (ципрофлоксацин 600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки, или левофлоксацин 500–700 мг 1 раз в сутки).



Схема альтернативной антибактериальной терапии пневмонии, вызванной синегнойной палочкой

- Фторхинолоны (ципрофлоксацин или левофлоксацин в указанных выше дозах) или карбапенемы (имипенем/циластатин — тиснам или меропенем 1,0 г 3 раза в сутки) +
- Аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, амикацин в вышеуказанных дозах) или
- Монобактамный антибиотик азтреонам 1,0–2,0 г каждые 8–12 часов + аминогликозиды.

### Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной кишечной палочкой

Рекомендуемые антибиотики для лечения пневмонии, вызванной кишечной палочкой

Кишечная палочка относится к энтеробактериям (*Enterobacteriaceae*), к которым принадлежат также *Klebsiella spp.*, *Proteus*, *Enterobacter*. Характерной особенностью этих грамотрицательных бактерий является способность продуцировать β-лактамазы расширенного спектра действия, которые могут гидролизовать цефалоспорины широкого спектра действия. β-Лактамазы расширенного спектра действия локализируются на плазмиде и способны гидролизовать большинство β-лактамных антибиотиков — пенициллины, цефалоспорины I, II, III и частично IV поколений и монобактамный антибиотик азтреонам, обуславливая резистентность к этим антибиотикам. Кроме того, энтеробактерии, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия, нередко резистентны к аминогликозидам и фторхинолонам.

По данным Vabini и соавт. (2000), 25 % штаммов *Klebsiella spp.* являются продуцентами β-лактамаз расширенного спектра, а Fluit и соавт. (2000) приводят частоту 21–58 %. С. В. Сидоренко (2000) установил, что в отделениях интенсивной терапии г. Москвы частота продукции β-лактамаз расширенного спектра составляет у *Klebsiella spp.* 0,93 %, у *E. coli* — 8–48 %. С. В. Яковлев (2005) проанализировал 62 случая госпитальной пневмонии, вызванной грамотрицательной флорой, и обнаружил продукцию β-лактамаз расширенного спектра при инфицировании *Klebsiella spp.* — в 18 %, *E. coli* — в 7 % случаев.

Антибиотики, применяемые для лечения госпитальной пневмонии, вызванной *E. coli*, не продуцирующей β-лактамазы расширенного спектра (вводятся внутривенно)

#### Препараты выбора

Цефалоспорины III поколения

- Цефотаксим (клафоран) — 1,0–2,0 г 3 раза в сутки
- Цефоперазон (цефобид) — 2,0–3,0 г 2–3 раза в сутки
- Цефтазидим (фортум) — 2,0 г 3 раза в сутки
- Цефтриаксон (лонгаксеф) — 1,0–2,0 г 1 раз в сутки

Цефалоспорины IV поколения

- Цефепим (моксикам) — 2,0 г 2–3 раза в сутки
- Цефпиром (ксйтен) — 2,0 г 2–3 раза в сутки или

Ингибиторзащищенные пенициллины

- Амоксициллин/клавуланат — 1,2 г 3–4 раза в сутки
- Амипициллин/сульбактам — 1,5 г 3–4 раза в сутки
- Тикарциллин/клавуланат — 3,1 г 3–4 раза в сутки
- Пиперациллин/тазобактам — 2,25 г–4,5 г 3–4 раза в сутки

или

Фторхинолоны

- Ципрофлоксацин (ципробай) — 600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки
- Левофлоксацин (таваник) — 500 мг–750 мг 1 раз в сутки

Альтернативная терапия

Карбапенемы

- Имипенем/циластатин (тиснам) или меропенем 1,0 г 3 раза в сутки

Антибиотики, применяемые для лечения госпитальной пневмонии, вызываемой *E. coli*, продуцирующей β-лактамазы расширенного спектра

#### Препараты выбора

Карбапенемы

- Имипенем/циластатин (тиснам) или меропенем (доза 1,0 г 3 раза в сутки)

Альтернативная терапия

- Фторхинолоны (ципрофлоксацин 600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки; левофлоксацин 500–750 мг 1 раз в сутки) или Цефоперазон/сульбактам 2,0–4,0 2–3 раза в сутки +

- Аминогликозиды (гентамицин или тобрамицин 5 мг/кг/сутки в 1–2 введения или нетилмицин 4–7,5 мг/кг/сутки в 1–2 введения или амикацин 15–20 мг/кг/сутки в 1–2 введения).

**Антибактериальная терапия госпитальной пневмонии, вызванной *Enterobacter morganella*, *Serratia***

(препараты вводятся внутривенно)

**Препараты выбора**

- Цефалоспорины IV поколения: цефепим (моксикам) 2,0 г 2–3 раза в сутки

**Альтернативная терапия**

- Карбапенемы (имипенем/циластатин — тиенам или меропенем 1,0 г 3 раза в сутки +
- Аминогликозиды (гентамицин или тобрамицин 5 мг/кг/сутки в 1–2 введения или нетилмицин 4–7,5 мг/кг/сутки в 1–2 введения или амикацин 15–20 мг/кг/сутки в 1–2 введения).

В качестве альтернативной терапии можно рекомендовать также сочетание

- Фторхинолоны (ципрофлоксацин 600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки или левофлоксацин или спарфлоксацин 500 мг 750 мг 1 раз в сутки) +
- Аминогликозиды (дозы указаны выше).

**Антибактериальная терапия пневмонии, вызванной *Acinetobacter***

*Acinetobacter* считается маловирулентным возбудителем и чаще всего вызывает пневмонию у ослабленных больных и у пациентов с иммунодефицитными состояниями. В этом случае *Acinetobacter* является своего рода суперинфекцией и может вызвать госпитальную пневмонию. Характерной особенностью *Acinetobacter* является развитие устойчивости к антибиотикам на фоне лечения.

**Препараты выбора** (вводятся внутривенно)

- Цефоперазон/сульбактам 2,0–4,0 г 2–3 раза в сутки или  
Карбапенемы (имипенем/циластатин — тиенам 0,5 г 4 раза в сутки или 1,0 г 3 раза в сутки или меропенем 1,0 г 3 раза в сутки) + аминогликозиды (гентамицин или тобрамицин 5 мг/кг/сутки в 1–2 введения или нетилмицин 4–7,5 мг/кг/сутки в 1–2 введения или амикацин 15–20 мг/кг/сутки в 1–2 введения)
- Эффективен также ампициллин/сульбактам.

**Альтернативная терапия**

- Цефалоспорины IV поколения (цефепим/моксикам) 2,0 г 2–3 раза в сутки или цефало-

спорин III поколения цефтазидим (фортум) 2,0 г 3 раза в сутки или фторхинолоны (ципрофлоксацин 600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки или левофлоксацин 500–750 мг 1 раз в сутки) +

- Аминогликозиды (гентамицин или тобрамицин 5 мг/кг/сутки в 1–2 введения или нетилмицин 4–7,5 мг/кг/сутки в 1–2 введения или амикацин 15–20 мг/кг/сутки в 1–2 введения).

**Лечение стафилококковой пневмонии**

Стафилококк — возбудитель госпитальной пневмонии. Среди всех стафилококков наибольшее значение имеет *Staph. aureus*. У здоровых людей он обнаруживается чаще всего на коже, слизистых оболочках верхних дыхательных путей, чаще всего носа. *Staph. aureus* является частой причиной пневмонии у больных, находящихся на ИВЛ.

Основными механизмами резистентности стафилококка к антибактериальным препаратам является его способность синтезировать β-лактамазы, разрушающие природные и некоторые полусинтетические пенициллины (ампициллин, карбенициллин, пиперацillin, азлоциллин). Следует отметить, что при этом параллельно отмечается устойчивость к макролидным антибиотикам, тетрациклинам, хлорамфениколу. В то же время пенициллиназоустойчивые пенициллины (оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин) и ингибиторзацилинные пенициллины (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) активно противостоят β-лактамазам и эффективны при стафилококковой инфекции.

Как указывает С. В. Яковлев (2005), в настоящее время более 90 % штаммов *Staph. aureus* продуцируют β-лактамазы, поэтому, если доказана стафилококковая природа пневмонии, не следует использовать бензилпенициллин и не защищенные полусинтетические пенициллины.

К сожалению, часто встречается и другой механизм резистентности стафилококка к антибактериальным препаратам — продукция измененного пенициллинсвязывающего белка (PSP2a). В этом случае штаммы стафилококка устойчивы к оксациллину и метициллину (поэтому называются метициллинрезистентными — MRSA), а также ко всем остальным β-лактамам (незащищенным и защищенным) антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам). При этом часто параллельно наблюдается резистентность к аминогликозидам, макролидам, тетрациклинам, возможна частичная резистентность к фторхинолонам.

Linares (2001) приводит следующие факторы риска развития госпитальной пневмонии, вызванной метициллинрезистентными стафилококками:

- предшествующая госпитализация
- предшествующая антибактериальная терапия
- нахождение в отделении интенсивной терапии и реанимации
- ИВЛ
- внутрисосудистые катетеры
- назофарингеальное носительство MRSA
- контакт с пациентом, инфицированным MRSA

При инфицировании метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка эффективными антибактериальными препаратами являются ванкомицин, линезолид, рифампицин, фузидин, ко-тримоксазол.

#### Диагностические критерии стафилококковой пневмонии

1. Как правило, госпитальная пневмония.
2. Чаше развивается у грудных детей, пожилых людей, у ослабленных пациентов, у страдающих муковисцидозом, у больных с ослабленным иммунитетом, у инъекционных наркоманов, у лиц, недавно перенесших вирусную инфекцию, у больных, находящихся в ОИТ, на ИВЛ.
3. Всегда тяжелое течение с лихорадкой, ознобами, интоксикацией, одышкой.
4. Большая склонность к развитию деструктивных процессов в легких и эмпиемы плевры.
5. Рентгенологическая картина в легких соответствует клинической форме: воздушные полости деструкции (буллезная форма); полости с горизонтальным уровнем жидкости (абсцедирующая форма); затемнение на ограниченном участке различной величины (стафилококковый инфильтрат); множественные буллы и абсцессы (метастатическая стафилококковая деструкция).
6. Обнаружение в мазках мокроты, окрашенной по Граму, грамположительных кокков в виде виноградных гроздей.
7. Высевание стафилококка из крови, плеврального экссудата.
8. Положительные серологические тесты (рост титра антиоксина, рост агглютининов к штамму стафилококка).

Рекомендуемые антибактериальные препараты для лечения стафилококковой пневмонии

Пневмония, вызванная метициллинчувствительными штаммами *Staph. aureus* (MSSA)

#### Препараты выбора

- Оксациллин 4-12, 0 г/сутки в 4-6 введений внутривенно или
- Цефазолин (цефалоспорин I поколения) внутримышечно или внутривенно по 2,0-6,0/сутки в 2-3 введения или
- Амоксициллин/клавуланат (амоксиклав) внутривенно по 1,2 г 3-4 раза в сутки

#### Альтернативная терапия

- Фторхинолоны внутривенно (ципрофлоксацин 600 мг 2 раза в сутки или по 400 мг 3 раза в сутки; левофлоксацин 500-750 мг 1 раз в сутки; моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки) или
- Кладанамицин (антибиотик из группы линкозамидов) внутривенно 0,3-0,9 г каждые 8 часов.

Пневмония, вызванная метициллинрезистентными штаммами *Staph. aureus*/MRSA

#### Препарат выбора

- Линезолид (зивокс) — антибиотик из группы оксазолидинонов — внутривенно 600 мг 2 раза в сутки

#### Альтернативная терапия

- Ванкомицин (антибиотик из группы гликопептидов) внутривенно 15 мг/кг 2 раза в сутки или ко-тримоксазол (тримстоприм/сульфаметоксазол) внутривенно 8-10 мг/кг/сутки в 2-3 введения (вводит капельно на изотоническом растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы в течение 1,5-2 часов) +
- Рифампицин 0,45-0,6 г/сутки в 1 введение внутривенно капельно или фторхинолоны (ципрофлоксацин 600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки внутривенно; левофлоксацин 500-750 мг 1 раз в день внутривенно; моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки внутривенно).

С. С. Яковлев (2005) предлагает пользоваться следующей программой лечения стафилококковых инфекций (табл. 1.21).

В последние годы активно изучается возможность применения для лечения стафилококковой

Таблица 1.21. Программа антибактериальной терапии инфекций, вызванных *Staph. aureus*

Чувствительные штаммы	Устойчивые штаммы (MRSA)
Препарат выбора: ● Оксациллин	Тяжелая инфекция ● Ванкомицин ● Линезолид
Альтернативные средства: ● Цефазолин, цефуросим	Легкая или умеренная инфекция (с учетом данных чувствительности) ● Рифампицин + ко-тримоксазол ● Фузидин + ко-тримоксазол ● Ципрофлоксацин + рифампицин
При аллергии к β-лактамам: ● Линкомицин ● Клиндамицин	

инфекции нового класса антибиотиков — *стрептограмминов*. Механизм антибактериального действия стрептограмминов заключается в блокаде трансляции мРНК, необходимой для синтеза белков. Наиболее известен стрептограмин *хинупристин/дальфопристин*, состоящий из двух компонентов: дальфопристина — стрептограмина А и хинупристина — стрептограмина В. Препарат высокоактивен в отношении резистентной к антибактериальной терапии грамположительной флоры, в том числе пневмококков и стафилококков, применяется в дозе 7,5 мг/кг через 6–8 часов внутривенно с использованием катетера в центральной вене (В. Б. Белобородов, 2004). Препарат не зарегистрирован в России и в Республике Беларусь.

#### Лечение стрептококковой пневмонии

Лечится так же, как пневмококковая пневмония. Редкая форма стрептококковой пневмонии, вызванная *Sir. faecalis*, требует назначения пенициллинов широкого спектра действия (ампициллин, амоксициллин и др.). При наличии устойчивости или аллергии к пенициллину показаны ванкомицин или его сочетание с аминогликозидами.

Ванкомицин вводят внутривенно в изотоническом растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы в концентрации 2,5–5 мг/мл (капельно в течение 20–40 мин). Назначают по 15 мг/кг 2 раза в сутки.

Высокоэффективно лечение гликопептидом — *тейкопланином* внутримышечно и внутривенно по 3–6 мг/кг в сутки (на 1–2 введения).

#### Лечение пневмонии, вызванной *нейссериями*, *моракселлами*

Отмечен рост числа штаммов, резистентных к пенициллинам вследствие выработки β-лактамазы. Рекомендуется лечение сочетанием амоксициллина с клавулановой кислотой (аугментин, амоксиклав), могут быть эффективны макроли-

ды, *фторхинолоны*, *цефалоспорины II поколения* (*цефамандол*, *цефуросим*).

#### Лечение актиномикоза легких

Назначают препарат первого ряда — *пенициллин* внутривенно в дозе 10 000 000–20 000 000 ЕД в сутки с переходом затем на внутримышечное введение в течение 4–6 недель.

Эффективны также тиенам, цефтриаксон.

#### Лечение аспергиллеза легких

Применяется противогрибковый препарат *амфотерицин В* внутривенно, препарат вводят капельно ежедневно в дозе 1 мг/кг.

Следует обязательно соблюдать основное правило введения лечебной дозы: ее разводят в 400 мл 5 % раствора глюкозы (несовместим с 0,9 % раствором натрия хлорида) и вводят со скоростью 0,2–0,4 мг/кг/час. Длительность лечения колеблется от 2 до 8 недель.

При лечении амфотерицином возможны побочные эффекты:

- со стороны желудочно-кишечного тракта — отсутствие аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, проходящее повышение содержания в крови аланиновой аминотрансферазы;
- со стороны центральной нервной системы — головная боль, полинейропатия, в редких случаях даже эпилептиформные судороги;
- расстройства слуха, зрения;
- лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия;
- артралгии;
- аллергические реакции (кожные зудящие сыпи, отек Квинке, бронхоспазм);
- со стороны органов кровообращения — повышение или снижение артериального давления, нарушения сердечного ритма, диффузные изменения ЭКГ.

Перечисленные побочные эффекты наблюдаются, разумеется, не у каждого больного, но свидетельству-

от о необходимости соблюдения дозировок и капельного введения препарата. В ходе лечения, особенно продолжительного, необходимо контролировать функцию почек (проводить общий анализ мочи и исследовать содержание в крови креатинина). Риск поражения почек и развития острой почечной недостаточности возрастает у больных, получивших в общей сложности более 3 г препарата.

### Лечение кандидомикоза легких

Проводится лечение противогрибковым препаратом *амфотерицином В*. Методика лечения аналогична методике лечения аспергиллеза легких. Амфотерицин В оказывает фунгицидное или фунгистатическое действие. Препарат связывается с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки.

Высокоэффективным в лечении кандидомикоза легких является *флуконазол (микосист, дифлюкан)*. Механизм антигрибкового действия связан с ингибированием цитохром-Р-450-зависимой 14 $\alpha$ -деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент грибковой мембраны, в итоге развивается фунгистатический эффект.

Флуконазол вводится внутривенно капельно в дозе 0,1–0,6 г/сутки в 1 введение.

### Лечение цитомегаловирусной пневмонии

Применяется *ацикловир* внутривенно капельно в течение не менее 1 ч 3 раза в день. Суточная доза — 7,5–15 мг/кг. Лечение длится 14–30 дней. Поддерживающая терапия — 2,5 мг/кг 2–5 раз каждую неделю.

### Лечение герпес-вирусной инфекции

Назначают *ацикловир* внутривенно от 5 до 12,5 мг/кг каждые 8 ч (15–37,5 мг/кг в сутки) или *видарабин* внутривенно 10–20 мг/кг в сутки в течение 7–10 дней.

### Лечение пневмоцистной пневмонии

Пневмоцистная пневмония наблюдается обычно при иммунодефицитных состояниях, как правило, при синдроме приобретенного иммунодефицита у больных с ВИЧ-инфекцией и вызывается разновидностью грибковой инфекции *Pneumocystis carinii*.

Основные современные методы лечения пневмоцистной пневмонии приведены в табл. 1.22 (П. Г. Рытик, 1996).

Одним из лучших препаратов для лечения пневмоцистной пневмонии является *триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)*. Пре-

Таблица 1.22. Лечение пневмоцистной пневмонии

Препарат	Дозировка, схема лечения	Возможные побочные эффекты
Бактрим, бисептол (Trimethoprim-sulfamethoxazole) (Ко-тримоксазол)	Дневная доза 15 мг/кг, внутрь или внутривенно. Курс лечения 14–21 день	Тошнота, рвота, лекарственная сыпь, анемия, нейтропения, гепатит, синдром Стивена-Джонсона
Триметоприм (Trimethoprim) + дапсон (Dapsone)	Дневная доза: триметоприм 15 мг/кг внутрь, дапсон — 100 мг внутрь. Курс лечения 14–21 день	Тошнота, лекарственная сыпь, гемолитическая анемия, метгемоглобинемия
Пентамидин (Pentamidine)	Дневная доза 3–4 мг/кг внутривенно, курс лечения 14–21 день	Гипотензия, гипогликемия, анемия, панкреатит, гепатит
Примакин (Primaquine) + клиндамицин (Clindamycinum)	Дневная доза: примакин 15–30 мг внутрь, клиндамицин 1800 мг (в три приема) внутрь. Курс лечения 14–21 день	Гемолитическая анемия, метгемоглобинемия, нейтропения, колит
Атоваквон (Atovaquone)	Разовая доза 750 мг внутрь 3 раза в день. Курс лечения 14–21 день	Лекарственная сыпь, подъем уровня аминотрансферазы, анемия, нейтропения
Триметрексат (Trimetrexate)	Применяется в случае неэффективности всех других препаратов. Дневная доза 45 мг/м <sup>2</sup> внутривенно вместе с кальция фолинатом. Курс лечения 21 день	Лейкопения, лекарственная сыпь

## Патогенетическое лечение

### Восстановление дренажной функции бронхов

парат является по химической структуре аналогом парааминобензойной кислоты и конкурентно ингибирует фермент, ответственный за синтез дигидрофолиевой кислоты, которая является важнейшим фактором жизнедеятельности микроорганизмов. Ко-тримоксазол оказывает бактериостатический и фунгистатический эффект. Эффективность ко-тримоксазола при пневмоцистной пневмонии достигает 90 %. Улучшение наступает к концу первой недели лечения. Однако в связи с массовой гибелью пневмоцист воспалительная реакция может резко усилиться, вследствие чего состояние больного может ухудшиться. Для купирования воспалительной реакции назначаются глюкокортикоидные препараты.

Принято считать, что глюкокортикоиды вообще показаны всем больным с тяжелым течением пневмоцистной пневмонии. Лечение глюкокортикоидами снижает летальность и необходимость ИВЛ, продолжительность глюкокортикоидной терапии около 20–22 дней.

При лечении триметоприм/сульфаметоксазолом следует учитывать возможность развития побочных эффектов (они представлены в табл. 1.22). При непереносимости триметоприма/сульфаметоксазола применяется лечение *пентамидином* внутривенно. Эффективность лечения пентамидином сопоставима с эффективностью триметоприм/сульфаметоксазола, но пентамидин может вызвать более тяжелые побочные явления: острый панкреатит, поражение почек, гипо- или гипергликемию (возможно даже развитие сахарного диабета).

*Комбинация триметоприм и дапсон* также эффективна, как и лечение триметопримом/сульфаметоксазолом, но побочные эффекты наблюдаются реже. Основной побочный эффект дапсона — метгемоглобинемия.

Эффективность лечения пневмоцистной пневмонии комбинацией примакина и клиндамицина составляет 80–86 %. Основной побочный эффект этой комбинации — метгемоглобинемия.

Препарат *атоваквон* является аналогом убинона и подавляет перенос электронов в дыхательной цепи, нарушает синтез АТФ и пиримидиновых оснований у пневмоциста. Менее эффективен, чем триметоприм/сульфаметоксазол, но реже вызывает побочные эффекты.

*Триметрексат* является ингибитором дигидрофолатредуктазы, применяется в комбинации с фолинатом кальция и эффективен у 70–75 % больных пневмоцистной пневмонией.

Восстановление дренажной функции бронхов способствует быстрейшему рассасыванию воспалительного инфильтрата в легких. С этой целью назначают отхаркивающие средства и муколитики. К этим средствам прибегают, когда кашель становится «влажным». Хорошим эффектом обладают отхаркивающие средства рвотно-рефлекторного типа растительного происхождения (трава термопсиса, корень истода, корень алтея, мукалтин, девясил высокий, солодка голая и др.) и муколитики (лекарственные средства, влияющие на реологию мокроты — уменьшающие ее образование и вязкость, ускоряющие транспорт слизи). Среди муколитиков особого внимания заслуживают препараты ацетилцистеина и карбоцистеина, бромгексина, амброксола (лазолвана).

*Ацетилцистеин* (производное L-цистеина) разрушает дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, благодаря чему мокрота становится менее вязкой. Кроме того, ацетилцистеин уменьшает способность микроорганизмов колонизироваться на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей и бронхов. Ацетилцистеин является также антиоксидантом, блокируя свободные радикалы и реактивные кислородные метаболиты, в определенной степени он проявляет также противовоспалительное действие. Ацетилцистеин применяется внутрь в виде гранул или шипучих таблеток по 200 мг 2–3 раза в сутки. Ацетилцистеин выпускается также в виде препарата *флуимуцил* (в таблетках по 600 мг для приготовления шипучего раствора 2 раза в сутки и в ампулах по 3 мл 10 % раствора для введения внутривенно или внутримышечно 1–2 раза в день).

Можно применять также особую форму флуимуцила — *флуимуцил-антибиотик ИТ* (тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат). Препарат сочетает вышеуказанные свойства флуимуцила и антибактериальный эффект, выпускается во флаконах, содержащих лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций:

- тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат — 819 мг (эквивалентно 500 мг тиамфеникола);
- динатрия эдетат — 2,5 мг.

Содержимое флакона растворяется 4 мл воды для инъекций (ампулы с водой прилагаются). Препарат вводится внутримышечно по 500 мг 2 раза в день, можно применять также в виде ингаляций по 500 мг 1 раз в день.

**Карбоцистеин** активирует силовую трансферазу — фермент бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, вследствие чего нормализуется соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета, и он становится менее вязким и менее густым. Кроме того, он способствует регенерации слизистой оболочки бронхов и восстанавливает секрецию в бронхах IgA — основного фактора антимикробной защиты. Карбоцистеин применяется внутрь в капсулах по 750 мг (2 капсулы по 375 мг) 3 раза в сутки, после получения эффекта по 375 мг 3 раза в день.

**Бромгексин** и **амброксол** (*лазолван*) вызывают деполимеризацию и разрушение кислых мукополисахаридов мокроты, уменьшая ее вязкость; кроме того, обладают противовоспалительным эффектом (вследствие угнетения и продукции лейкотриенов и провоспалительных цитокинов), повышают продукцию IgA и синтез сурфактанта.

Бромгексин применяется внутрь в драже по 8 мг по 2 драже 3–4 раза в день или внутривенно, внутримышечно, подкожно по 4 мг 2–3 раза в сутки.

Амброксол является активным метаболитом бромгексина (последний, принятый внутрь, превращается в амброксол).

Амброксол (*лазолван*) применяется внутрь в таблетках по 30 мг 3 раза в сутки в первые 3 дня, затем по 30 мг 2 раза в сутки. Можно также применять амброксол в виде сиропа по 10 мл 3 раза в день в течение 3 дней, затем по 5 мл 3 раза в день.

В тяжелых случаях, в частности, для лечения респираторного дистресс-синдрома амброксол вводят внутривенно капельно 15 мг в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида 2–3 раза в день.

При тяжелой пневмонии, резко нарушенной дренажной функции бронхов или абсцедировании проводят санационные бронхоскопии флуимуцил-антибиотиком ИТ (500 мг в 1–2 мл воды 1 раз в день), 1 % раствором диоксидина или 1 % раствором фурагина. Такие мероприятия выполняются в отделении или блоке интенсивной терапии.

Подробно об отхаркивающих средствах см. гл. «Лечение хронической обструктивной болезни легких».

## Нормализация тонуса бронхиальной мускулатуры

Нередко у больных острой пневмонией наблюдается выраженный бронхоспазм, что нарушает вентиляционную функцию легких, способствует развитию гипоксемии, задерживает рассасывание воспалительного очага.

Для снятия бронхоспазма применяются бронходилататоры. Наиболее часто используется **эуфиллин** внутривенно капельно, в свечах, иногда внутрь. В последние годы широко используются препараты теофиллина пролонгированного действия.

Для купирования приступа удушья могут использоваться также селективные стимуляторы  $\beta_2$ -адренорецепторов в виде дозированных аэрозолей (*беротек, вентолин, сальбутамол* и др.)<sup>1)</sup> некоторые  $\beta_2$ -стимуляторы могут применяться также внутрь (*алупент* и др.).

Подробно о бронходилататорах см. гл. «Лечение бронхиальной астмы».

## Иммуномодулирующая терапия

Большую роль в развитии острой пневмонии играет функциональное состояние иммунной системы организма. Нарушение иммунологической реактивности является одной из ведущих причин затяжного течения острой пневмонии. Как правило, пневмония, особенно острая, протекает на фоне вторичного иммунодефицита со снижением активности НК-клеток (натуральных киллеров), нарушением активности Т-супрессоров, Т-хелперов, снижением фагоцитарной функции нейтрофилов.

Антибактериальные средства, применяемые при пневмонии, также оказывают влияние на состояние иммунной системы организма и на неспецифические защитные механизмы.

Большинство  $\beta$ -лактамовых антибиотиков существенно усиливают фагоцитоз. В последние годы выявлены иммуномодулирующие свойства цефалоспоринов. Особенно эффективен в этом отношении **цефазидим** (*модивид*), который обладает иммуностимулирующей способностью. Подобный эффект присутствует у **цефаклора**.

Макролиды снижают устойчивость бактерий к действию бактерицидных факторов нейтрофилов, обладают иммуномодулирующим эффектом. Установлено, что клиндамицин и рифампицин стимулируют фагоцитоз. Фторхинолоны усиливают продукцию интерлейкина-1 и интерлейкина-2, фагоцитоз, синтез антител классов IgG и IgM к бактериальным антигенам.

При пневмонии иммунотерапия (иммунокоррекция) проводится на фоне этиологического (антибактериального) лечения. Целесообразно предварительно произвести лабораторные иммунологические исследования для оценки состояния гуморального звена (определение содержания в крови IgA, M, G, E, циркулирующих иммунных комплексов), Т-клеточного звена (определение количества и

функциональной активности субпопуляций Т-лимфоцитов), В-клеточного звена (определение количества В-лимфоцитов) иммунной системы, состояние системы фагоцитоза (по поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов, НСТ-тесту, по уровню в лейкоцитах катионных белков.) Важно также провести исследование интерфероновой статуса (определение содержания в крови интерферонов, а также способности лейкоцитов к стимулированной продукции интерферона- $\gamma$ ). При возможности желательны определять содержание в крови основных провоспалительных цитокинов — интерлейкина 1 $\alpha$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-6

Иммунотерапия (иммунокоррекция) у больных пневмонией проводится обычно при тяжелом затяжном ее течении или при угрозе развития и при развитии осложнений (сепсиса, абсцедирования). Обычно проводится заместительная иммунотерапия, включая следующие методы:

- введение иммуноглобулинов внутривенно;
- тимомиметики в щадящем режиме;
- интерфероны;
- другие цитокины (интерлейкин-2 или ронколейкин, беталейкин и др.).

Кроме того, применяется детоксикационная терапия (энтеросорбция, плазмаферез, гемосорбция, внутривенное капельное введение детоксицирующих и плазмозамещающих растворов).

В настоящее время принято считать, что детоксикация является первоначальным этапом в проведении иммунотерапии при осложненном течении пневмонии, так как она способствует своеобразному «разблокированию» компонентов иммунной системы и, следовательно, адекватно ее функционированию.

### Применение тимомиметиков, преимущественно влияющих на Т-звено системы иммунитета

Показания к назначению при пневмонии: наличие лимфопении, уменьшение числа общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов в сочетании со снижением функции фагоцитов.

#### Рекомендуемые тимомиметики

**Т-активин** — пептид из экстрактов тимуса крупного рогатого скота, вводится подкожно или внутримышечно в дозе 1–2 мкг/кг (1–2 мл) 1 раз в сутки в течение 10 дней.

**Тималин** — пептид из экстрактов тимуса крупного рогатого скота, вводится внутримышечно по 5–20 мг/сутки в течение 10 дней.

**Тимостимулин** — пептид из экстрактов крупного рогатого скота, вводится внутримышечно в дозе 1 мг/кг/сут. в течение 10 дней.

**Тимоген** — синтетический дипептид-глутамилтриптофан, применяется внутримышечно по 100 мкг (1 мл) 1 раз в день в течение 10 дней.

**Иммунофан** — синтетический гексапептид, применяется подкожно или внутримышечно 0,05 мг 1 раз в сутки 5 дней, затем через день еще 5–10 инъекций.

**Тимусамин** — комплекс белков и нуклеопротеинов, выделенных из тимуса крупного рогатого скота, применяется внутрь за 20–30 минут до еды по 10–20 мг 3 раза в день в течение 10–15 дней.

Указанные препараты могут применяться повторно (курсами) в зависимости от показателей иммунограммы.

Под влиянием тимомиметиков нормализуются показатели Т-лимфоцитов, фагоцитоза, В-лимфоцитов.

#### Показания к внутривенному введению иммуноглобулинов при пневмонии

- тяжелое течение пневмонии;
- угроза или развитие септического состояния;
- наличие тяжелых фоновых заболеваний: декомпенсированного сахарного диабета и выраженных его осложнений; сердечной, легочной недостаточности;
- тяжелая стафилококковая деструкция легкого;
- антибиотикорезистентность;
- снижение содержания в крови IgG до 1000–900 мг% и ниже;
- отсутствие прироста специфических IgG при пневмониях, вызванных *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* и положительной клинической динамики на фоне антибактериальной терапии;
- затяжное течение пневмонии.

Как правило, применяется иммуноглобулин человеческого нормальный (активное вещество иммуноглобулин G из донорской крови) в виде препаратов *сандоглобулин*, *иммуновенин*, *октагам* внутривенно капельно 25–75 мл (1,25–3,75 г протеина плазмы) ежедневно или через 1–2 суток, на курс от 10 до 15 г и более.

В качестве иммуномодулирующих средств применяются также препараты интерферонов.



### Показания к применению интерферонов при пневмонии

- угроза септических осложнений при тяжелой пневмонии;
- пневмония, вызванная внутриклеточными патогенами — хламидией, микоплазмой, легионеллой.

Интерфероны — эндогенные низкомолекулярные белки с молекулярной массой от 15000 до 25000, обладающие противовирусными, иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами. Известны  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерфероны.

$\alpha$ -Интерферон продуцируется В-лимфоцитами и лимфобластами,  $\beta$ -интерферон — фибробластами,  $\gamma$ -интерферон — Т-лимфоцитами.

Методом генной инженерии получен препарат *реаферон* — рекомбинантный интерферон  $\alpha$ -2b, который вводят внутримышечно (содержимое 1 ампулы растворяют в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида) по 1 000 000–3 000 000 МЕ 1–2 раза в день ежедневно или через день в течение 10–12 дней. Препарат высокоэффективен, не токсичен, сочетание реаферона с антибиотиками повышает их эффективность. Наилучшие результаты достигаются при одновременном применении интерферона с антибиотиками.

### Применение интерлейкинов при пневмонии

Интерлейкины — это секреторные регуляторные белки, которые синтезируются клетками иммунной системы и обеспечивают взаимодействие иммунокомпетентных клеток между собой, а также их взаимосвязи с другими клетками организма. С помощью интерлейкинов активируются определенные клетки иммунной системы, осуществляется регуляция воспалительных реакций. В настоящее время для лечения пневмонии применяется рекомбинантный интерлейкин-2 в виде препарата *ронколейкин*. Как известно, основными эндогенными продуцентами интерлейкина-2 являются активированные Т-лимфоциты-хелперы (Th1CD4+ лимфоциты).

*Интерлейкин-2* является фактором роста для всех субпопуляций Т-лимфоцитов, может повышать синтез IgM, IgG, IgA плазматическими клетками, усиливает активность натуральных киллеров и моноцитов, обладает противовоспалительным эффектом.

Основными показаниями к применению *интерлейкина-2* (*ронколейкина*) при пневмонии являются:

- тяжелое течение пневмонии;
- угроза или наличие септических осложнений;
- отсутствие эффекта от проводимой антибактериальной терапии;
- «атипичные» пневмонии, вызванные хламидиями, микоплазмой, легионеллой;
- выраженная супрессия Т-клеточного звена иммунитета (уменьшение количества лимфоцитов и их субпопуляций), не корригируемая тимомиметиками.

### Методика лечения

*Ронколейкин* выпускается в ампулах, содержащих лиофильновысушенный препарат по 0,25 мг (250 000 МЕ); 0,5 мг (500 000 МЕ); 1 мг (1 000 000 МЕ) для инъекций. *Ронколейкин* вводят внутривенно капельно по 0,5 мг (500 000 МЕ) на 7 сутки заболевания (или ранее), последующие инфузии проводят с интервалом в 48–72 часа. Курс составляет 2–5 инфузий на фоне антибактериальной и дезинтоксикационной терапии. Возможны побочные эффекты: умеренное повышение температуры тела (на 0,5–1,0 °С, легкий озноб, потливость).

### Применение стимуляторов фагоцитоза и антителообразования

Стимуляция фагоцитоза и повышение синтеза защитных иммуноглобулинов (в первую очередь IgA) способствует скорейшему разрешению пневмонии и выздоровлению больного.

Основные показания к назначению стимуляторов фагоцитоза и антителообразования при пневмонии

- тяжелое течение пневмонии и медленное ее разрешение;
  - низкий уровень иммуноглобулинов в крови и гипореактивность фагоцитоза, выявленная специальными лабораторными методами.
- Рекомендуется применение следующих стимуляторов фагоцитоза и антителообразования:
- *натрия нуклеинат* (гидролизат дрожжевой РНК) — применяется внутрь по 2–3,0 г в сутки в течение 3–4 недель (при отсутствии аллергических реакций на дрожжи);
  - *полиоксидоний* (синтетический сополимер этиленпиперазина и бромид аэтилпиперазина) — вводится внутримышечно или внутривенно капельно по 6–12 мг в сутки в течение 3–5 суток, затем по 6–12 мг через день;

- *гепон* (синтетический тетрадепептид) — применяется внутрь по 5–10 мг 1 раз в сутки в течение 3–4 недель;
- *деринат* (натриевая соль ДНК из молок осетровых рыб) — вводится внутримышечно по 30–75 мг через 48–72 часа, курс лечения составляет 5–10 инъекций;
- *ликопид* (синтетический мурамилдипептид) — применяется под язык по 1 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

### Применение иммунокорректоров широкого спектра действия

Препараты этой группы характеризуются разносторонним иммунокорригирующим действием, они нормализуют деятельность клеточного, гуморального звена системы иммунитета, фагоцитоз, стимулируют продукцию интерферонов. В определенной мере выделение этой группы иммунокорректоров условно, так как и другие иммунокорректоры также могут оказывать корригирующее влияние одновременно на различные компоненты иммунной системы.

Показаниями к назначению иммунокорректоров широкого спектра действия является тяжелое и затяжное течение пневмонии.

Имунокорректорами широкого спектра действия являются *деринат*, *гепон* (см. выше), *иммунал*. Иммунал является соком травы эхинацеи пурпурной и применяется внутрь по 20–40 капель 3 раза в сутки в течение 3–4 недель.

Слабо выраженным иммунокорригирующим действием обладают также *адаптогены*. Их целесообразно применять в комплексной терапии любого варианта пневмонии. Применяется *экстракт элеутерококка* по 1 чайной ложке 2–3 раза в день, *настойка женьшеня* по 20–30 капель 3 раза в день, *настойка лимонника китайского* по 30–40 капель 3 раза в день, *пантокрил* по 30 капель 3 раза в день. Адаптогены целесообразно применять в течение всего времени болезни.

В комплексной терапии острой пневмонии, особенно при затяжном ее течении, возможно использование и таких иммуномодулирующих методов, как *лазерное* и *ультрафиолетовое облучение крови*. Последний метод обладает также бактерицидным эффектом. Использование этих методов особенно целесообразно при необходимости быстрого воздействия на иммунный статус.

Положительное влияние на иммунную систему оказывают *поливитаминные комплексы*.

### Антиоксидантная терапия

Активация процессов перекисного окисления с образованием избытка свободных радикалов имеет важное патогенетическое значение в развитии острой пневмонии, так как приводит к повреждению мембран бронхопультмональной системы. Коррекция мембранных нарушений производится с помощью экзогенного антиоксиданта — витамина Е.

*Витамин Е* можно принимать внутрь по 1 капсуле 2–3 раза в день на протяжении 2–3 недель или вводить внутримышечно его масляный раствор по 1 мл в день.

С этой же целью в комплексную терапию острой пневмонии целесообразно включать *эссенциале* в капсулах по 2 капсулы 3 раза в день в течение всего периода заболевания. Препарат содержит эссенциальные фосфолипиды, входящие в состав клеточных мембран, витамин Е, другие витамины (пиридоксин, цианкобаламин, никотинамид, пантотеновая кислота). Препарат обладает мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием. Антиоксидантом является также флуимуцил (см. выше).

### Улучшение функции системы местной бронхопультмональной защиты

Нарушение функции системы местной бронхопультмональной защиты имеет важное значение в патогенезе острой пневмонии. Местная бронхопультмональная защитная система включает в себя нормальную функцию мерцательного эпителия, продукцию сурфактанта, лизоцима, интерферона, защитного иммуноглобулина А, нормальное функционирование альвеолярных макрофагов и бронхопультмональной иммунной системы, представленной всеми субпопуляциями Т-лимфоцитов, большим количеством натуральных киллеров, а также В-лимфоцитами. При острой пневмонии функция системы местной бронхопультмональной защиты резко снижается, что способствует внедрению в легочную ткань инфекционного возбудителя и развитию в ней воспаления.

Нормализация функции системы местной бронхопультмональной защиты способствует быстрейшему выздоровлению больного. Но возможности врача в этом отношении пока ограничены.

В определенной мере улучшение функции системы местной бронхопультмональной защиты наступает при лечении иммуномодуляторами,

применении бромгексина, амброксола (стимулирует образование сурфактанта). *Сурфактант* — поверхностная мономолекулярная пленка на поверхности альвеол, которая состоит преимущественно из фосфолипидов, вырабатывается альвеолами. Она регулирует поверхностное натяжение альвеол и предупреждает их спадение, предупреждает коллапс мелких бронхов, противодействует развитию эмфиземы легких, участвует в абсорбции кислорода, обладает бактерицидной активностью.

Ведутся исследования по эндобронхиальному применению культуры альвеолярных макрофагов, интерферона, иммуноглобулина.

### Борьба с интоксикацией

В качестве дезинтоксикационных мероприятий при острой пневмонии, особенно тяжело протекающей и с выраженной интоксикацией, используется внутривенное капельное вливание *гемодеза* (400 мл 1 раз в день), *изотонического раствора натрия хлорида*, 5 % раствора глюкозы, а также лечение коферментами (кокарбоксилазой, пиридоксальфосфатом, липоевой кислотой), что значительно улучшает метаболизм тканей и способствует уменьшению интоксикации. Следует помнить, что *гемодез* противопоказан при выраженной сердечно-легочной недостаточности, бронхальной астме, острых и хронических заболеваниях почек, тяжелой аллергии. При выраженных явлениях вторичной гипоксемической и токсической энцефалопатии рекомендуется внутривенное вливание 5 мл 20 % раствора пирацетама в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день в течение 5–6 дней, затем прием внутрь по 0,2 г пирацетама в таблетках 3 раза в день.

С целью дезинтоксикации больному рекомендуется пить клюквенного морса, отваров шиповника, фруктовых соков, минеральных вод. При интоксикационном синдроме, резистентном к дезинтоксикационной терапии, применяют плазмаферез, гемосорбцию, обладающие также иммуномодулирующим действием.

В последние годы для борьбы с интоксикацией любого генеза применяют *реамберин* — сбалансированный изотонический детоксицирующий инфузионный раствор с антигипоксическим действием. Содержит N-(1-дезоксид- $\alpha$ -глицитол-1-ил)-п-метиламмония, натрия сукцинат (1,5 %), натрия хлорид (0,6 %), калия хлорид (0,03 %), магния хлорид (0,012 %). Реамберин обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, положительно влияет на аэробные

биохимические процессы в клетке и восстанавливает энергетический потенциал клеток, активирует ферментативные процессы в цикле Кребса, улучшает тканевое дыхание, повышает детоксицирующую функцию печени, нормализует кислотно-щелочное равновесие и газовый состав крови. Препарат не токсичен.

Реамберин выпускается в виде раствора во флаконах по 400 мл. Показаниями к назначению препарата являются:

- гипоксические состояния любого генеза, сопровождающиеся интоксикацией;
- острые интоксикации различного происхождения;
- комплексная терапия лекарственных, токсических и холестатических гепатитов.

Реамберин вводится внутривенно капельно, взрослым со скоростью не более 90 капель в минуту (4–4,5 мл/мин), до 800 мл в сутки. При быстром введении препарата возможно ощущение жара и гиперемия кожи.

## Симптоматическое лечение

### Противокашлевые средства

Противокашлевые средства назначаются больным острой пневмонией в первые дни заболевания, когда кашель болезненный, сухой, мешает спать ночью. Чрезвычайно сильный кашель опасен возможностью развития спонтанного пневмоторакса.

Возникновение кашля при пневмонии связано с раздражением кашлевых рецепторов бронхов, трахеи под влиянием воспалительного процесса. Импульс от кашлевого рецептора передается через афферентные волокна блуждающего нерва в кашлевой центр, расположенный в продолговатом мозге. Далее по эфферентным волокнам блуждающего, диафрагмального и спинальных нервов импульсы поступают к мышцам грудной клетки, диафрагмы, брюшного пресса, сокращение которых приводит к закрытию голосовой щели с последующим ее открытием и выталкиванием через нее воздуха с большой скоростью, что проявляется кашлем.

Противокашлевые средства подразделяются следующим образом:

- препараты центрального действия (подавляют активность кашлевого центра продолговатого мозга и в свою очередь делятся на наркотические и ненаркотические);
- препараты периферического действия (подавляют активность кашлевых рецепторов).

### *Наркотические противокашлевые средства центрального действия*

Эти препараты подавляют активность кашлевого центра, но одновременно могут вызвать угнетение дыхательного центра и сформировать пристрастие к ним, зависимость. К наркотическим противокашлевым средствам центрального действия относятся:

- *кодеина фосфат* — назначается по 0,1 г 2–3 раза в день;
- *метилморфин (кодеин)* — назначается по 0,015 г 2–3 раза в день;
- *кодтерпин* — комбинированные таблетки, содержащие 0,015 г кодеина, 0,25 г натрия гидрокарбоната и 0,25 г терпингидрата;
- *таблетки от кашля* — содержат 0,02 г кодеина, 0,2 г натрия гидрокарбоната, 0,2 г корня солодки и 0,01 г травы термопсиса;
- *этилморфин (дионин)* — назначается в таблетках по 0,01 г 2–3 раза в день.
- *Декстрометорфан (акодин)* — синтетическое противокашлевое средство, правовращающий изомер метилированного производного леворфанола. Выпускается в виде сиропа, содержащего по 5 мл 7,5 мг или 15 мг препарата. Подавляет активность кашлевого центра, наркотический и снотворный эффекты выражены чрезвычайно слабо. Рекомендуется применять по 15 мг (1 чайной ложке) 3–4 раза в день. Возможно появление тошноты, рвоты, сонливости, головокружений, легкой головной боли.

### *Ненаркотические противокашлевые средства центрального действия*

**Ненаркотические противокашлевые средства центрального действия** не вызывают пристрастия и не угнетают дыхательного центра, в связи с чем этим препаратам отдается предпочтение по сравнению с наркотическими противокашлевыми средствами:

- *глюауцина гидрохлорид* — получен из растения мачека желтого, назначается в таблетках по 0,05 г 2–3 раза в день или в драже по 0,04 г 3 раза в день;
- *ледин* — получен из багульника, угнетает кашлевой центр, обладает бронхорасширяющим действием, назначается в таблетках по 0,05 г 3 раза в день;
- *битиодин* — подавляет кашлевые рецепторы слизистой оболочки дыхательных путей и кашлевой центр продолговатого мозга, назначается в таблетках по 0,01 г 3 раза в день;

- *либексин* — по противокашлевой активности равен кодеину, подавляет кашлевой центр продолговатого мозга, назначается по 0,1 г 3–4 раза в день;
- *тусупрекс* — подавляет кашлевой центр, назначается в таблетках по 0,01–0,02 г 3 раза в день;
- *бутамират (панатус, синекод)* — угнетает кашлевой центр продолговатого мозга, одновременно оказывает умеренное противовоспалительное и бронходилатирующее действие; выпускается в таблетках по 20 мг; в виде сиропа, содержащего в 5 мл 1,5 мг, 4 мг, 7,5 мг; в виде драже-форте по 20 мг. Применяется внутрь сироп по 30 мл 3 раза в день или по 1 драже-форте 2–3 раза в день. Побочные эффекты бывают редко (тошнота, диарея, головокружения);
- *окселадин (пакселадин)* — выпускается в капсулах по 40 мг и в виде сиропа, содержащего в 5 мл по 10 мг препарата; применяется внутрь по 16–40 мг (2–5 дозирочных ложек) в день или по 1 капсуле 2 раза в день.

### *Ненаркотические противокашлевые средства периферического действия*

Препараты этой группы подавляют активность рецепторов слизистой оболочки бронхов, проявляют местный противовоспалительный эффект, способствуют расслаблению бронхов. К ненаркотическим противокашлевым средствам периферического действия относятся *преноксдиазин, леводропропизин, бенпропирипирин, битиодин*.

В эту же группу можно отнести таблетки для рассасывания во рту, сиропы, чаи, содержащие растительные экстракты эвкалипта, лакрицы, липы, дикой вишни.

Механизм противокашлевого действия этих средств заключается в создании защитного, обволакивающего слоя на слизистой оболочке нос- и ротоглотки.

### **Жаропонижающие и болеутоляющие средства, противовоспалительные препараты**

Противовоспалительные средства назначаются для уменьшения воспалительного отека, улучшения микроциркуляции. Эти же средства вызывают жаропонижающий эффект. Их применение показано прежде всего при очень высокой температуре тела (39–40 °С). Назначают *ацетилса-*

лициновой кислоты по 0,5 г 2–3 раза в день, палицамола по 0,5 г 2–3 раза в день.

При выраженных плевральных болях можно рекомендовать метиндол-ретард по 0,075 г 1–2 раза в день, вольтарен по 0,025 г 2–3 раза в день и другие нестероидные противовоспалительные средства. Однако следует учесть, что многие противовоспалительные средства оказывают существенное влияние на иммунную систему, значительно подавляют фагоцитоз, возможно развитие гастропатии. Поэтому в остром периоде применение этих средств не должно быть длительным.

## Борьба с осложнениями острой пневмонии

### Лечение сепсиса

Внегоспитальная и госпитальная пневмония могут осложниться сепсисом и септическим шоком.

Сепсис — это генерализованный инфекционный процесс, возникающий в условиях постоянного или периодического поступления микроорганизмов и их токсинов из очага инфекции в кровотока с развитием системной воспалительной реакции организма, а при тяжелом течении — полиорганной недостаточности и септического шока.

В 2001 г. на международной конференции 5 медицинских обществ (в том числе Американского колледжа торакальных врачей и Американского торакального общества) ведущими экспертами Европы и Северной Америки были предложены расширенные диагностические критерии сепсиса, по сути его основные клинические и лабораторные проявления (табл. 1.23).

Согласно методическим рекомендациям РАСХИ по интенсивной терапии сепсиса, принятым на Калужской согласительной конференции в 2004 г., достоверный диагноз сепсиса основывается на следующих положениях:

1. Клинические проявления инфекции или выделение возбудителя из крови.
2. Наличие синдрома системной воспалительной реакции (т. е. наличие двух или более из следующих признаков):
  - температура тела  $> 38^{\circ}\text{C}$  или  $< 36^{\circ}\text{C}$ ;
  - частота сокращений сердца  $> 90$  в 1 мин;
  - число дыханий  $> 20$  в 1 мин или гипервентиляция ( $\text{PaCO}_2 < 32$  мм рт. ст.)
  - лейкоциты крови  $> 12 \times 10^9/\text{л}$  или  $< 4 \times 10^9/\text{л}$ , или незрелых форм  $> 10\%$ .
3. Наличие следующих специфических лабораторных маркеров системного воспаления в крови:
  - повышение уровня прокальцитонина;
  - повышение уровня С-реактивного протеина;

Таблица 1.23. Расширенные диагностические критерии сепсиса (2001)

Предполагаемая или подтвержденная инфекция в сочетании с несколькими из следующих критериев:

1. Общие критерии
  - Лихорадка  $t^{\circ}$  тела  $> 38,3^{\circ}\text{C}$
  - Гипотермия  $t^{\circ}$  тела  $< 36^{\circ}\text{C}$
  - Частота сокращений сердца  $> 90$  в 1 мин
  - Тахипноэ
  - Нарушение сознания
  - Необходимость инфузионной поддержки  $> 20$  мл/кг за 24 часа
  - Гипергликемия  $> 7,7$  ммоль/л (в отсутствие сахарного диабета)
2. Критерии воспаления
  - Лейкоцитоз  $> 12 \times 10^9/\text{л}$
  - Лейкопения  $< 4 \times 10^9/\text{л}$
  - Сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону незрелых форм ( $> 10\%$ ) при нормальном содержании лейкоцитов
  - Содержание С-реактивного белка в крови  $> 2$  стандартных отклонений от нормы
  - Содержание прокальцитонина в крови  $> 2$  стандартных отклонений от нормы
3. Гемодинамические критерии
  - Артериальная гипотензия  $\text{АДс} < 90$  мм рт. ст.;  $\text{АДср} < 70$  мм рт. ст. или снижение  $\text{АДс}$  более чем на 40 мм рт. ст., или снижение  $\text{АДс}$  как минимум на 2 стандартных отклонения ниже возрастной нормы
  - $\text{SaO}_2$  (насыщение кислородом смешанной венозной крови)  $< 70\%$
  - Сердечный индекс  $< 3,5$  л/мин/м<sup>2</sup>
4. Критерии органной дисфункции
  - Артериальная гипоксемия  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$
  - Острая олигурия  $< 0,5$  мл/кг/ч
  - Повышение уровня креатинина крови  $>$  чем на 44 мкмоль/л
  - Нарушение коагуляции ( $\text{АЧТВ} > 60$  сек или  $\text{МНО} > 1,5$ )
  - Тромбоцитопения  $< 100 \times 10^9/\text{л}$
  - Гипербилирубинемия  $> 70$  ммоль/л
  - Кишечная непроходимость (отсутствие кишечных шумов)
5. Индикаторы тканевой гипоперфузии
  - Гиперлактатемия  $> 1$  ммоль/л
  - Симптомы замедленного заполнения капилляров
  - Мраморность конечностей

- повышение содержания в крови интерлейкинов — 1, 6, 8, 10;
- повышение содержания в крови фактора некроза опухоли.

## Программа лечения сепсиса при пневмонии

Программа лечения сепсиса при пневмонии включает следующие направления:

- радикальная антибактериальная терапия;
- инфузионная терапия;
- обеспечение энергетических потребностей организма (нутритивная поддержка);
- иммунозаместительная терапия;
- экстракорпоральная детоксикация;
- применение активированного протеина С.

## Радикальная антибактериальная терапия

Адекватная антибактериальная терапия сепсиса подразумевает следующие основные положения

(С. В. Яковлев, 2002):

- выбранный режим терапии охватывает всех потенциальных возбудителей инфекции;
- при выборе антибактериального препарата учитывается риск мультирезистентности возбудителя;
- режим антибактериальной терапии не должен способствовать селекции резистентных штаммов в отделении интенсивной терапии и реанимации.

Согласно клиническим рекомендациям «Пулмонология» (под ред. А. Г. Чучалина, 2005) при сепсисе, развившемся на фоне внегоспитальной пневмонии, целесообразно применять антибактериальную терапию, указанную в табл. 1.24.

Должны быть использованы максимальные дозы указанных в таблице препаратов (см. выше), доза левофлоксацина допустима 500 мг в/в 2 раза в сутки.

Рекомендации по антибактериальной терапии сепсиса при госпитальной пневмонии (Методические рекомендации РАСХИ по интенсивной терапии сепсиса, принятые на Калужской согласительной конференции, 2004 г.) приведены в табл. 1.25.

**Таблица 1.24.** Эмпирическая антибактериальная терапия сепсиса при внебольничной пневмонии

Наиболее частые возбудители	Антибактериальные препараты
<i>Str. pneumoniae</i>	Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид в/в
<i>Legionella spp.</i>	Цефотаксим в/в + макролид в/в Цефтриаксон в/в + макролид в/в
<i>Staph. aureus</i>	Цефепим в/в + макролид в/в
<i>Enterobacteriaceae</i>	Респираторные фторхинолоны в/в (левофлоксацин, моксифлоксацин)

**Таблица 1.25.** Эмпирическая антибактериальная терапия сепсиса при госпитальной пневмонии

Нозокомиальная инфекция	Антибактериальные средства 1-го ряда	Альтернативные средства
Нозокомиальная пневмония вне отделения интенсивной терапии и реанимации	Левофлоксацин Цефотаксим Цефтриаксон	Имипенем Меропенем Офлоксацин Цефепим Эртапенем
Нозокомиальная пневмония в отделении интенсивной терапии и реанимации без полиорганной недостаточности APACHE < 15	Цефепим Цефтазидим + амикацин	Имипенем Меропенем Цефоперазон/сульбактам ± амикацин Ципрофлоксацин ± амикацин
Нозокомиальная пневмония в отделении интенсивной терапии и реанимации с полиорганной недостаточностью APACHE > 15	Имипенем Меропенем	Цефепим ± амикацин

**Примечание:** APACHE — шкала оценки тяжести состояния пациента см. Табл. А.1 на стр. 354.

В. А. Руднов (2006) рекомендует следующие схемы стартовой антибактериальной терапии сепсиса на фоне внегоспитальной пневмонии:

- цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) + макролиды (азитромицин, кларитромицин, спирамицин, эритромицин);
- респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

При сепсисе на фоне госпитальной пневмонии В. А. Руднов (2006) рекомендует применять карбапенемы (меропенем, тиаenam) и комбинацию цефепима или цефтазидима с амикацином. Добавление амикацина или линезолида (зивокс) оправдано в отделениях с высоким уровнем распространения стафилококков метициллинрезистентных или у пациентов с нейтропенией.

В табл. 1.26 приведены рекомендации по этиотропной терапии сепсиса (Методические рекомендации РАСХИ по интенсивной терапии сепсиса, 2004).

В табл. 1.27 представлены дозы внутривенно вводимых антибиотиков при сепсисе.

## Инфузионная терапия

Роль инфузионной терапии в лечении сепсиса при пневмонии очень велика. Она способствует восстановлению перфузии органов и тканей при септическом шоке (см. далее), повышает поглощение кислорода тканями, корригирует нарушения гемостаза, обладает дезинтоксикационным действием.

С целью дезинтоксикации применяют раствор Рингера, 5 % раствор глюкозы, изотонический раствор натрия хлорида. Плазмозаменители (полиглюкин, реополиглюкин, гидроксизилкрахмалы) больше показаны при выраженном уменьшении объема циркулирующей крови. При развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови применяется внутривенное струйное введение свежемороженой плазмы. Объем инфузионной терапии может составить около 2,5–3 л/сутки и даже более в зависимости от показателей центрального венозного давления и диуреза. Об особенностях инфузионной терапии при септическом шоке сказано далее.

## Обеспечение энергетических потребностей организма (нутритивная поддержка)

Сепсис при пневмонии, особенно тяжело протекающей, сопровождается значительной акти-

вающей катаболизма, что усиливает дисфункцию органов и усугубляет явления интоксикации, способствует снижению массы тела больных. В связи с этим большое значение в комплексе лечебных мероприятий при сепсисе имеет нутритивная поддержка, задачей которой является обеспечение энергетических потребностей организма.

Согласно рекомендациям РАСХИ, принятым на Калужской согласительной конференции 2004 г., при проведении нутритивной поддержки следует учесть, что рацион пациента должен соответствовать следующим требованиям:

- энергетическая ценность — 25–35 ккал/кг/24 часа — острая фаза;
- 35–50 ккал/кг/24 часа — фаза стабильного гиперметаболизма;
- глюкоза — < 6 г/кг/24 часа;
- липиды — 0,5–1 г/кг/24 часа;
- белки — 1,2–2,0 г/кг/24 часа (0,20–0,35 г азота/кг/24 ч);
- витамины — стандартный суточный набор + вит. К 10 мг + вит. В<sub>1</sub> 100 мг + вит. В<sub>6</sub> 100 мг + вит. А, Е, С;
- микроэлементы — стандартный суточный набор + Zn 15–20 мг + 10 мг/л при наличии жидкого стула;
- электролиты Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> соответственно концентрации в плазме крови + P<sup>2+</sup> (> 16 ммоль/сутки) + Mg<sup>2+</sup> (> 200 мг/сутки).

Выбор метода нутритивной поддержки (пероральное питание, энтеральное зондовое питание, парентеральное питание) зависит от степени тяжести состояния больного, степени нарушения сознания, степени потери массы тела, состояния желудочно-кишечного тракта (наличие рвоты, частого жидкого стула).

В заключение следует отметить, что питание пациента должно полностью обеспечивать его энергетические потребности и быть оптимально сбалансированным по количеству белков, жиров, углеводов, микроэлементов, электролитов, витаминов.

## Иммунозаместительная терапия

Иммунозаместительная терапия предполагает, прежде всего, внутривенное введение иммуноглобулинов (IgG и IgG + IgM), что оказывает многостороннее благоприятное влияние на течение сепсиса при пневмонии:

- ограничивает дальнейшее избыточное действие провоспалительных цитокинов;
- увеличивает выделение из организма эндотоксинов и стафилококкового суперантигена;

Таблица 1.26. Этиотропная терапия сепсиса

Микроорганизмы	Средство 1-го ряда	Альтернативные средства
Грамположительные микроорганизмы		
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> оксациллин-чувствительный	Оксациллин Цефазолин	Амоксициллин/клавуланат Цефуроским Левифлоксацин Моксифлоксацин
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> оксациллин-резистентный	Ванкомицин Линезолид	Рифампицин + ко-тримоксазол (ципрофлоксацин) Фузидиевая кислота + ко-тримоксазол (ципрофлоксацин)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Цефотаксим Цефтриаксон Цефепим	Ампициллин Амоксициллин Ванкомицин Имипенем Левифлоксацин Меропенем Моксифлоксацин
<i>Enterobacter faecalis</i>	Ампициллин + гентамицин	Ванкомицин + гентамицин Линезолид
<i>Enterococcus faecium</i>	Линезолид	Ванкомицин + гентамицин
Грамотрицательные микроорганизмы		
<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	Амоксициллин/клавуланат Цефотаксим Цефтриаксон	Имипенем Меропенем Фторхинолоны (ципрофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, левифлоксацин), цефепим
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>P. vulgaris</i>	Имипенем Меропенем	Амикацин Цефепим Цефоперазон/сульбактам Цефотаксим Цефтриаксон Ципрофлоксацин
<i>Enterobacter</i> <i>Citrobacter</i> <i>Serratia</i>	Имипенем Меропенем Цефепим	Амикацин Цефотаксим Цефтриаксон Ципрофлоксацин
<i>Acinetobacter</i>	Имипенем Меропенем Цефоперазон/сульбактам	Ампициллин/сульбактам Цефтазидим + амикацин Ципрофлоксацин + амикацин
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Меропенем Цефтазидим + амикацин Цефепим + амикацин Ципрофлоксацин + амикацин	Имипенем Ципрофлоксацин + амикацин Цефоперазон/сульбактам + амикацин

- усиливает эффект  $\beta$ -лактамовых антибиотиков;
  - повышает выживаемость больных.
- Наилучший эффект зарегистрирован при использовании комбинации IgG и IgM в виде препарата *пентаглобин*, который вводится внутривенно в дозе 3–5 мл/кг/сут. в течение 3 дней подряд.

### Экстракорпоральная детоксикация

В условиях тяжелого сепсиса нарушается естественный печеночно-почечный клиренс различных биологически активных веществ, токсинов, участвующих в патогенезе сепсиса. Методы экстракорпоральной детоксикации



Таблица 1.27. Дозы антибиотиков, вводимых внутривенно при сепсисе

<b>Пенициллины</b>	
Бензилпенициллин	1–2 млн. ед 6 раз в сутки (стрептококковые инфекции) 4 млн. ЕД. 6–8 раз в сутки (газовая гангрена, менингит)
Ампициллин	2 г 4–6 раз в сутки
Оксациллин	2 г 4–6 раз в сутки
<i>Цефалоспорины I-III поколения без антисинегной активности</i>	
Цефазолин	2 г 2–3 раза в сутки
Цефотаксим	2 г 3–4 раза в сутки
Цефтриаксон	2 г 1 раз в сутки
Цефуроксим	1,5 г 1 раз в сутки
<i>Цефалоспорины III-IV поколения с антисинегной активностью</i>	
Цефепим	2 г 2 раза в сутки
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефоперазон	2–3 г 3 раза в сутки
<i>Карбапенемы</i>	
Имипенем/циластатин (тиенам)	0,5 г 4 раза в сутки или 1,0 г 3 раза в сутки
Меропенем	0,5 г 4 раза в сутки или 1,0 г 3 раза в сутки
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
<i>Комбинация β-лактамов с ингибитором β-лактамаз</i>	
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3–4 раза в сутки
Ампициллин/сульбактам	1,5 г 3–4 раза в сутки
Тикарциллин/клавуланат	3,2 г 3–4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	4 г 2 раза в сутки
<i>Фторхинолоны</i>	
ципрофлоксацин	400–600 мг 2 раза в сутки
Левифлоксацин	500–1000 мг 1 раз в сутки
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
<i>Аминогликозиды</i>	
Амикацин	15 мг/кг/сутки в 1–2 введения
Гентамицин	5 мг/кг/сутки в 1–2 введения
Нетилмицин	4–6 мг/кг/сутки в 1–2 введения
<i>Препараты с антистафилококковой активностью</i>	
Ванкомицин	1 г 2 раза в день
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
Рифампицин	300–450 мг 2 раза в сутки
Фузидиевая кислота	500 мг 4 раза в сутки
<i>Препараты с антианаэробной активностью</i>	
Клиндамицин	600–900 мг 3 раза в сутки
Линкомицин	600 мг 3 раза в сутки
Метронидазол	500 мг 3–4 раза в сутки
<i>Препараты с противогрибковой активностью</i>	
Флуконазол	6–12 мг/кг/сутки — внутривенная инфузия со скоростью не более 10 мл/мин
Амфотерицин В	0,6–1,0 мг/кг/сутки — внутривенная инфузия в 400 мл 5 % раствора глюкозы со скоростью 0,2–0,4 мг/кг/час
Амфотерицин В липосомальный	1 мг/кг 1 раз в сутки
Каспофунгин	В первый день — 70 мг 1 раз в сутки, затем — по 50 мг 1 раз в сутки внутривенная инфузия

способствуют выведению из организма этих веществ и улучшают течение сепсиса. К методам экстракорпоральной детоксикации относятся гемодиализ, гемофильтрация, плазмаобмен (плазмаферез, плазмафильтрация), гемосорбция.

Существуют следующие показания для проведения экстракорпоральной детоксикации:

- острая почечная недостаточность;
- острая почечная недостаточность с угрозой или развитием отека головного мозга;
- внепочечные показания: лекарственные интоксикации, сердечная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, генерализованная воспалительная реакция.

Плазмаферез применяется при развитии острой почечной недостаточности. Он основан на диффузии через полупроницаемую мембрану веществ с малой молекулярной массой. В остальных случаях при сепсисе целесообразно использовать методы гемоплазмафильтрации. С помощью гемофильтрации не только производится коррекция азотемии, но и элиминируются такие биологически активные вещества, как анафилаксин, провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкины-1 $\beta$ , 6, 8), циркулирующие иммунные комплексы.

Успешная коррекция синдрома генерализованного воспаления при сепсисе и детоксикация осуществляются с помощью плазмафереза и плазмафильтрации.

Оптимальным при тяжелом сепсисе считается удаление 3–5 объемов плазмы с одновременным замещением свежезамороженной плазмой, альбумином, коллоидными, кристаллоидными растворами.

## Применение активированного протеина С

Характерным патогенетическим фактором сепсиса, в том числе и при пневмонии, является нарушение системы свертывания, угнетение фибринолиза, что способствует развитию гипоперфузии и полиорганной недостаточности.

В настоящее время в комплексную программу лечения сепсиса при тяжелом его течении и развитии острой почечной недостаточности и полиорганной недостаточности рекомендуется включать активированный протеин С — один из естественных (первичных) антикоагулянтов.

Активированный протеин С при сепсисе оказывает следующее влияние:

- угнетает активность факторов свертывания Va и VIIIa, что ведет к подавлению тромбообра-

зования и уменьшению диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

- ингибирует образование тромбина, что одновременно препятствует прогрессированию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и потенцированию тромбином воспалительного ответа;
- активирует фибринолиз за счет подавления ингибитора активатора плазминогена;
- оказывает защитное влияние на эндотелий, уменьшает апоптоз эндотелиоцитов;
- блокирует выделение моноцитов и другими клетками иммунной системы провоспалительных цитокинов, обеспечивая выраженный противовоспалительный эффект.

Активированный протеин С применяется внутривенно в виде препарата *зигрис* (дротрекотин  $\alpha$ -активированный) в дозе 24 мкг/кг/ч в течение 96 часов, при этом риск летального исхода при тяжелом сепсисе с полиорганной недостаточностью снижается на 19 %.

## Лечение инфекционно-токсического шока

Инфекционно-токсический шок — синдром острой недостаточности кровообращения и связанных с ней метаболических расстройств, обусловленный инфекцией. Данное определение соизвучно следующему определению, имеющему наибольшее распространение:

Инфекционно-токсический или септический шок — это наличие при тяжелом сепсисе синдрома гипоперфузии, гипоперфузии, артериальной гипотензии (несмотря на адекватную инфузионную терапию), которые могут сопровождаться развитием острой почечной недостаточности и других проявлений полиорганной дисфункции.

## Этиология инфекционно-токсического шока

В 70 % случаев причиной септического шока является грамотрицательная флора, в том числе нозокомиальная (протей, кишечная палочка, синегнойная палочка и др.). Приблизительно в 30 % случаев септический шок обусловлен грамположительной флорой (в первую очередь стафилококком), грибами и ассоциациями микроорганизмов. В последнее время отмечается тенденция к росту грамположительного сепсиса и, соответственно, увеличению частоты развития септического шока, обусловленного грамположительной микрофлорой.

## Патогенез инфекционно-токсического шока

Ведущим патогенетическим фактором септического шока является резко выраженная системная воспалительная реакция на инфекцию и поступление в кровь большого количества провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления (фактор некроза опухоли, интерлейкины-1, 4, 6, 8, фактор активации тромбоцитов, С-реактивный протеин и др.). Цитокины и бактериальные токсины, активированные нейтрофилы резко повреждают эндотелий сосудов, что усугубляет полиорганную дисфункцию.

Важными патогенетическими факторами являются также активация комплемента, системы коагуляции, активация перекисного окисления липидов с накоплением перекисных соединений и свободных радикалов кислорода, гиперпродукция оксида азота, продуктов метаболизма арахидоновой кислоты (лейкотриенов, вазодилатирующих простагландинов). Бурно протекающие вышеуказанные процессы приводят к развитию следующих патофизиологических механизмов:

- повышение проницаемости капилляров, секвестрация внутрисосудистой жидкости в ткани, уменьшение объема циркулирующей крови, гиповолемия, падение АД, гипоперфузии и гипоксии тканей;
- расширение артерий, артериол, вен, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, снижение АД;
- активация симпатической нервной системы в ответ на периферическую вазодилатацию, повышение сердечного выброса на ранней стадии шока (компенсаторное) с последующим падением сердечного выброса на поздних стадиях септического шока (при этом периферическое сопротивление может возрастать);
- значительное снижение сократительной функции миокарда (отмечается уже на ранней стадии септического шока, но особенно выражено при дальнейшем его развитии);
- нарушение ауторегуляции периферического кровообращения и экстракции и утилизации тканями кислорода, несмотря на повышение сердечного выброса и даже высокую доставку кислорода на начальных этапах развития септического шока;
- развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и выраженное нарушение микроциркуляции в органах и тканях;

- развитие метаболического лактат-ацидоза;
- развитие полиорганной недостаточности (почечная, церебральная, сердечная, печеночная недостаточность, респираторный дистресс-синдром и др.).

## Клиническая картина инфекционно-токсического шока

Клиническая симптоматика септического (инфекционно-токсического) шока определяется стадией шока.

### I стадия (ранняя стадия «теплого шока»)

- резко выраженная интоксикация без отчетливых признаков шока (высокая температура тела, потрясающие ознобы, миалгии, головные боли, полиартралгии, потливость, тошнота, рвота, заторможенность или беспокойство);
- обычная окраска кожи, кожа теплая, иногда гиперемирована;
- умеренно выраженная одышка, компенсаторный респираторный алкалоз;
- учащенный пульс сниженного наполнения;
- тахикардия, приглушенность тонов сердца;
- АД несколько снижено, АД<sub>д</sub> может оставаться еще нормальным;
- снижение диуреза (< 25 мл/час).

### II стадия — стадия выраженного шока

- снижение температуры тела, иногда до величин ниже нормы, исчезает озноб;
- кожа бледная, влажная, холодная (особенно в области кистей, стоп);
- выраженный акроцианоз;
- спадение периферических вен;
- пульс частый (120–140 в 1 мин), слабого наполнения, часто аритмичный);
- тоны сердца глухие;
- выраженное падение артериального давления (АДс < 90 мм рт. ст.);
- выраженная одышка (число дыханий до 40–50 в 1 мин), дыхание поверхностное;
- тошнота, рвота, диарея;
- олигоанурия (диурез < 10 мл/час);
- развитие азотемии, гиперкалиемия;
- декомпенсированный лактат-ацидоз.

### III стадия (стадия «холодного шока»)

- сопорозное состояние, переходящее в кому;
- кожа холодная, землисто-серого цвета, выраженный акроцианоз;
- подавление цианотичных пятен вокруг суставов, на коже туловища;
- снижение температуры тела ниже 36 °С;
- положительный симптом «белого пятна», указывающий на выраженное нарушение микроциркуляции (белое пятно, возникающее при надав-

ливании на кончик ногтя, сохраняется дольше 2 секунд после прекращения надавливания);

- падение артериального давления до критического ( $АДс < 50$  мм рт. ст., АДд падает до 0);
- выраженная одышка, нарушение ритма дыхания;
- повторные желудочно-кишечные кровотечения;
- анурия, усугубление симптомов почечной недостаточности.

По данным З. Абовской (1987), инфекционно-токсический шок развивается у 10 % больных острой пневмонией и в 11,9 % случаев может привести к летальному исходу. Наблюдается у больных с наиболее тяжелым течением заболевания, нередко легионеллезной этиологии.

## Лечение инфекционно-токсического шока

Лечение инфекционно-токсического шока включает восстановление объема циркулирующей крови, повышение сократительной способности миокарда, нормализацию сосудистого тонуса и артериального давления, оксигенотерапию, коррекцию метаболического ацидоза, лечение почечной недостаточности, респираторного дистресс-синдрома, лечение ДВС-синдрома, применение ингибиторов протеолитических ферментов.

Целевыми показателями, к которым нужно стремиться при лечении инфекционно-токсического шока, являются:

- нормализация объема циркулирующей крови (ЦВД в диапазоне 10–15 см вод. ст.);
- нормализация давления заклинивания в легочной артерии, которое отражает конечное диастолическое давление в левом желудочке (в норме 10–15 мм рт. ст.; при лечении инфекционно-токсического шока целевой уровень давления заклинивания в легочной артерии от 12 до 18–20 мм рт. ст.);
- артериальное давление систолическое  $> 90$  мм рт. ст., артериальное давление среднее  $> 65$ –70 мм рт. ст.;
- диурез 0,5–1,0 мл/кг/час;
- сердечный индекс (СИ) — отношение величины сердечного выброса к площади поверхности тела —  $> 4,5$  л/мин/м<sup>2</sup> (в норме 2,5–3,6);
- увеличение транспорта кислорода ( $ТО_2$ ) до уровня  $> 600$  мл/мин/м<sup>2</sup> (в норме 520–720 мл/мин/м<sup>2</sup>). Транспорт кислорода является расчетной величиной и определяется по формуле

$$ТО_2 = СИ (\text{сердечный индекс}) \times (1,3 \times Hb \times SaO_2) \times 10 \text{ мл/мин/м}^2;$$

- увеличение потребления кислорода тканями до максимального уровня.

Потребление кислорода организмом ( $VO_2$ ) — количество кислорода, поглощаемого тканями из капилляров в течение 1 минуты, определяется по формуле:

$$VO_2 = СИ \times (13 \times Hb) \times (SaO_2 - SvO_2) \text{ мл/мин/м}^2;$$

В норме  $VO_2 = 110$ –160 мл/мин/м<sup>2</sup>;

$SaO_2$  = оксигенация артериальной крови;

$SvO_2$  = оксигенация венозной крови.

## Восстановление объема циркулирующей крови (внутрисосудистого объема)

Для восстановления объема циркулирующей крови проводится инфузионная терапия. Катетеризируются периферическая и подключичная вена (для контроля ЦВД) и внутривенно вводят коллоидные, кристаллоидные растворы, а при низком  $Hb (< 80$  г/л) и  $Ht (< 25 \%)$  производится переливание эритроцитарной массы.

После измерения ЦВД (и, желательнее, давления заклинивания в легочной артерии) назначается внутривенное струйное или вливание реополиглюкина из расчета 10 мл на 1 кг массы тела со скоростью 15–20 мл в 1 минуту. При отсутствии коллоидных растворов можно начать восстановление объема циркулирующей крови с введения кристаллоидных растворов — внутривенно ввести в течение 5 мин 200 мл изотонического раствора натрия хлорида. При отсутствии эффекта вводят 1–1,5 л за 20–30 минут, далее объем и скорость введения зависят от выраженности гемодинамического эффекта.

Реополиглюкин (дексран-40, реомакродекс) — 10 % раствор частично гидролизованного декстрана с молекулярной массой 30 000–40 000. Препарат обладает также антиагрегационным эффектом, улучшает микроциркуляцию, восстанавливает транскапиллярный кровоток. Время циркуляции в крови составляет 4–6 ч. При выраженном шоке, особенно в поздней его фазе, лечение начинается со струйного введения реополиглюкина в сочетании с полиглюкином.

Полиглюкин — 6 % раствор среднемoleкулярной фракции частично гидролизованного декстрана с молекулярной массой 60 000 (близкой к молекулярной массе альбумина). Полиглюкин медленно проникает через сосудистые стенки и при введении в кровеносное русло долго (до нескольких суток) циркулирует в нем.

*Неорондекс* — 1 л раствора для инфузий содержит 60 г модифицированного декстрана с молекулярной массой  $62500 \pm 7500$  Д и 9 г натрия хлорида. При развившемся шоке вводят внутривенно струйно в дозе 5–25 мл на 1 кг массы тела больного (от 400 до 2000 мл). При восстановлении артериального давления до 80–90 мм рт. ст. переходят на внутривенное капельное вливание со скоростью 3–3,5 мл (60–80 капель) в минуту.

Наряду с синтетическими коллоидами применяется также внутривенное вливание 100–150 мл 25 % раствора *альбумина*. Благодаря относительно большому повышению онкотического давления, чем при применении плазмы, альбумин активно привлекает в кровеносное русло межклеточную жидкость (1 мл 25 % раствора альбумина привлекает около 20 мл внутрисосудистой жидкости). При отсутствии альбумина можно воспользоваться внутривенным введением плазмы.

Наряду с вливаниями коллоидных кровезаменителей, альбумина, плазмы производится внутривенное капельное вливание кристаллоидных плазмозаменителей — изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера, 5 % раствора глюкозы (в критических ситуациях введение глюкозы может усилить образование молочной кислоты в ишемизированных тканях). При внутривенном введении кристаллоидных растворов они лишь частично задерживаются в сосудистом русле, в основном перемещаясь в интерстициальное пространство, что может создать в них избыток воды и натрия.

Таким образом, восстановление объема циркулирующей крови целесообразно начинать с введения реополиглюкина, сочетая его с полиглюкином, применяя препараты альбумина, подключая далее кристаллоидные растворы.

Вливание плазмозаменителей производится под контролем ЦВД (не должно превышать 15 см вод. ст.), почасового учета диуреза и давления заклинивания в легочной артерии (не должно превышать 20 мм рт. ст.). Вливание плазмозаменителей прекращается при повышении ЦВД до оптимального уровня, появлении пульса на периферических артериях, повышении систолического АД до 90–110 мм рт. ст. Следует отметить, что плазмозаменители — *гидроксизтилкрахмалы (рефортан, стабизол)* имеют потенциальное преимущество перед декстранами в силу меньшего риска уклонения через мембрану и отсутствия клинически значимого воздействия на гемостаз. Максимально рекомендованная доза 20 мл/кг/сут.

### *Повышение сократительной способности миокарда*

При СШ рано возникает снижение сократительной способности миокарда, даже при нормальном СВ. Для повышения сократительной способности миокарда назначают инотропные средства. Препаратом выбора является *добутамин*.

На фоне активной инфузионно-трансфузионной терапии при ЦВД 10–15 см вод. ст. и ДЗЛА от 15 до 18–20 мм рт. ст., САД > 65–70 мм рт. ст. начинают введение добутамина, контролируя  $TO_2$  и  $VO_2$ .

При раннем назначении добутамина в дозе 5–8 мкг/кг/мин и достаточном объеме переливаемой жидкости наблюдается значительное увеличение СВ, транспорта кислорода ( $TO_2$ ) и потребления кислорода ( $VO_2$ ) без существенно изменения АД. Снижение АД ср. на фоне введения добутамина свидетельствует, скорее всего, о гиповолемии. Средние дозы добутамина 2–20 мкг/кг/мин. Цель терапии — достижение максимальных  $TO_2$  и  $VO_2$ .

При отсутствии добутамина можно назначить *допамин* в дозе 1–10 мкг/кг/мин, оказывающей преимущественно положительный инотропный эффект.

Возможно комбинированное применение добутамина (дозы титруют по эффекту) и допамина (в постоянной дозе, чаще «почечной» — 1–5 мкг/кг/мин).

*Добутрекс (добутамин)*. Выпускается во флаконах по 250 мг. Сначала растворяют содержимое флакона в 10 мл растворителя (5 % р-р глюкозы, 0,9 % NaCl), а затем переносят во флаконы с 0,9 % NaCl или 5 % р-ром глюкозы — 200, 250, 400, 500 мл.

Обычные дозы добутрекса 2–20 мкг/кг/мин, при необходимости доза может быть повышена до 40 мкг/кг/мин.

Расчет доз добутрекса и допамина приведен в табл. 1.28 и 1.29.

### *Нормализация сосудистого тонуса и артериального давления*

При восполнении объема циркулирующей крови АД может повыситься до нормального. Если АД остается низким, назначают вазопрессоры, необходимые для обеспечения достаточного перфузионного давления в жизненно важных органах. Цель — САД — 90–100 мм рт. ст. или АД ср. — 65–80 мм рт. ст.

При САД 70–90 мм рт. ст. необходимо вводить внутривенно капельно допамин (дофамин).

Таблица 1.28. Расчет дозы добутрекса

250 мг растворяют в — 400 мл 0,9 % NaCl, получают концентрацию 0,625 мг/мл — 625 мкг/мл

Доза мкг/кг мин	Масса тела, кг								
	60			80			100		
	Скорость инфузии мл/кап/мин								
	мл	кап	ч*	мл	кап	ч*	мл	кап	ч*
2,5	0,25	5	27,7	0,32	6	20,8	0,4	8	16,6
5	0,5	10	13,8	0,64	13	10,4	0,8	16	8,3
10	1	19	6,9	1,28	26	5,2	1,6	32	4,2
15	1,5	29	4,6	1,92	38	3,5	2,4	48	2,8
20	1,9	38	3,5	2,56	51	2,6	3,2	64	2,1
40	3,8	77	1,8	5,12	102	1,3	6,4	128	1

\* — длительность введения приготовленного раствора в часах.

Таблица 1.29. Расчет почечной и инотропной дозы допамина

50 мг (2 амп. — 10 мл) дофамина в 200 мл 0,9 % NaCl (0,25 мг/мл — 250 мкг/мл)

Доза мкг/кг мин	Масса тела, кг								
	60			80			100		
	Скорость инфузии мл/кап/мин								
	мл	кап	ч*	мл	кап	ч*	мл	кап	ч*
1	0,24	5	14	0,32	6	10	0,4	8	8,3
2	0,48	10	7	0,64	14	5,2	0,8	16	4,2
3	0,72	14	4,6	0,96	19	3,5	1,2	24	2,8
4	0,96	19	3,5	1,28	26	2,6	1,6	32	2,1
5	1,2	24	2,8	1,6	32	2,1	2,0	40	1,7
6	1,4	29	2,4	1,9	38	1,7	2,4	48	1,4
7	1,7	34	2,0	2,2	45	1,5	2,8	56	1,2
8	1,9	38	1,7	2,6	51	1,3	3,2	64	1,0
9	2,2	43	1,5	2,9	58	1,2	3,6	72	0,9
10	2,4	48	1,4	3,2	64	1,0	4,0	80	0,8

\* — длительность введения приготовленного раствора в часах.

Средние дозы допамина — 2,5–20 мг/кг/мин. При шоке введение допамина начинают с дозы 4–5 мг/кг/мин, а затем титруют до нужного эффекта (САД 90–100 мм рт. ст.). Наряду с повышением АД препарат расширяет сосуды почек, улучшает кровообращение в них, усиливает сократительную способность миокарда, стимулирует  $\beta_1$ -рецепторы.

Допамин выпускается в ампулах в виде раствора различной концентрации. В 1 ампуле препарата «Допамин» содержится 200 мг вещества в 5 мл раствора (40 мг/мл), а в ампуле препарата «Дофамин» — 25 мг в 5 мл раствора (5 мг/мл).

Дозы допамина, которые варьируют в широких пределах, подбирают по клиническому эффекту и в зависимости от терапевтической цели.

#### Дозы допамина

«Почечные дозы» — 1–2,5 мкг/кг/мин → селективная стимуляция допаминовых рецепторов, повышение клубочковой фильтрации и диуреза.

Малые дозы — 2,5–5 мкг/кг/мин → стимуляция  $\beta_1$ -адренорецепторов, усиление сократимости и увеличение ЧСС, повышение клубочковой фильтрации.

Средние дозы — 6–10 мкг/кг/мин → стимуляция  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, увеличение сердечного выброса и ЧСС, вазоконстрикция и повышение ОПСС.

Высокие дозы — > 10 мкг/кг/мин → преимущественная стимуляция  $\alpha$ -адренорецепторов,

Таблица 1.30. Расчет противошоковой дозы допамина

200 мг (1 амп. — 5 мл — допамина или 8 амп. 40 мл — дофамина в 200 мл 0,9 % NaCl (5 % р-р глюкозы) — 1 мг/1000 мкг/мл

Доза мкг/кг мин	Масса тела, кг								
	60			80			100		
	Скорость инфузии мл/кап/мин								
мл	кап	ч*	мл	кап	ч*	мл	кап	ч*	
4	0,24	5	13,9	0,32	6	10,4	0,4	8	8,3
5	0,3	6	11	0,4	8	8,3	0,5	10	6,6
7,5	0,45	9	7,4	0,6	12	5,5	0,75	15	4,4
10	0,6	12	5,5	0,8	16	4,2	1,0	20	3,3
15	0,9	18	3,7	1,2	24	2,7	1,5	30	2,2
20	1,2	24	2,7	1,6	32	2	2	40	1,7

\* — длительность введения приготовленного раствора в часах.

Таблица 1.31. Зависимость гемодинамического эффекта норадреналина от дозы

Доза	Гемодинамический эффект
1–10 мкг/мин	Преимущественная стимуляция β-адренорецепторов
> 10 мкг/мин	Преимущественно α-стимулирующий эффект

вазоконстрикция, значительное повышение ОПСС, возможно снижение СВ.

Наиболее частый побочный эффект — тахикардия.

Расчет противошоковой дозы допамина приведен в табл. 1.30.

При глубокой гипотензии САД < 70 мм рт. ст., неэффективности допамина в дозе > 20 мкг/кг/мин и выраженной тахикардии назначается *норадреналин*.

Норадреналин выпускается в виде 0,2 % раствора в ампулах по 1 мл. Дозы норадреналина чрезвычайно variabelьны.

Гемодинамический эффект зависит от дозы (табл. 1.31).

Средние дозы 0,5–30 мкг/мин, при необходимости могут быть увеличены до 2,5 мкг/кг/мин. Обычно начинают введение с 2 мкг/мин, а при шоке с 5 мкг/мин, титруя дозу каждые 2–5 мин до необходимого эффекта (САД 90–100 мм рт. ст.). Для сохранения кровотока в почках к норадреналину добавляют малые дозы допамина (1–2,5 мкг/кг/мин). Рекомендуется при СШ и комбинация норадреналина с добутамином. Такое сочетание препаратов при СШ лучше восстанавливает

сосудистый тонус, ауторегуляцию периферического кровообращения и улучшает обеспечение тканей кислородом.

**Внимание!**  
Норадреналин не совместим с 0,9 % NaCl

Норадреналин разводят в 5 % растворе глюкозы.

Расчет скорости инфузии норадреналина представлен в таблице 1.32.

Формула расчета скорости инфузии инотропных и вазоактивных препаратов (Э. М. Николаенко, 1999):

$$C \text{ (мл/мин)} = D \text{ (мкг/кг/мин)} \times M \text{ (кг)} / K \text{ (мкг/мл)}$$

C — скорость инфузии в мл/мин

D — заданная доза препарата в мкг/кг/мин

M — масса тела больного в кг

K — концентрация препарата в приготовленном растворе в мкг/мл

$$C \text{ (кап/мин)} = D \text{ (мкг/кг/мин)} \times M \text{ (кг)} \times 20 / K \text{ (мкг/мл)}$$

1 мл водного раствора содержит 20 капель.

Можно воспользоваться приведенными выше таблицами.

При введении вазоактивных препаратов возможны *два опасных осложнения*:

1. Прекращение поступления инотропного средства в связи с выключением капельницы для введения другого лекарства может привести к опасному падению сердечного выброса и АД.
2. Быстрое введение какого-либо вещества из шприца в венозный катетер, который используется для введения инотропного средства, и проталкивание находившегося в нем раство-

Таблица 1.32. Расчет скорости инфузии норадреналина

Концентрация раствора: 1 мл 0,2 % р-ра в 200 мл 5 % р-ра глюкозы — 10 мкг/мл

Расчетная дозировка мкг/мин	Скорость инфузии мл/кап/мин			Расчетная дозировка мкг/мин	Скорость инфузии мл/кап/мин		
	мл	кап	ч*		мл	кап	ч*
0,5	0,05	1	66,7	12	1,2	24	2,7
1	0,1	2	33,3	14	1,4	28	2,4
2	0,2	4	16,7	16	1,6	32	2,1
3	0,3	6	11,1	18	1,8	36	1,8
4	0,4	8	8,3	20	2,0	40	1,7
5	0,5	10	6,6	22	2,2	44	1,5
6	0,6	12	5,5	24	2,4	48	1,4
7	0,7	14	4,8	26	2,6	52	1,3
8	0,8	16	4,2	28	2,8	56	1,2
9	0,9	18	3,7	30	3,0	60	1,1
10	1,0	20	3,3				

\* - длительность инфузии приготовленного раствора в часах.

ра вазоктивного препарата в венозное русло резко повышает дозу препарата и нередко приводит к тахикардии с нарушением гемодинамики. Вероятность такого осложнения выше при применении концентрированных растворов.

При введении симпатомиметиков предпочтителен отдельный венозный доступ, лучше в центральную вену. При использовании периферических вен должно быть исключено паравенозное введение, поскольку описаны некрозы тканей при попадании в подкожную жировую клетчатку.

#### Применение ингибиторов протеолитических ферментов

Ингибиторы протеолитических ферментов блокируют калликреин — фермент крови и тканей, катализирующий образование кининов из их предшественников. Кинины (брадикинин, каллидин) — полипептиды, являющиеся медиаторами шока. Они вызывают расширение капилляров, повышение их проницаемости, уменьшение периферического сопротивления, обуславливая падение АД. Калликреин-кининовая система через фактор Хагемана и общие ингибиторы связана со свертывающей и противосвертывающей системами крови и определяет состояние микроциркуляции.

При лечении инфекционно-токсического шока рекомендуется внутривенное капельное введение 100 000–200 000 ЕД *трасилола* или 50 000–100 000 ЕД *контрикала* в 300–500 мл 5 % раствора глюкозы, преимущественно в раннюю фазу шока.

#### Оксигенотерапия

Проводятся ингаляции увлажненного кислорода через носовые катетеры или лицевую маску со скоростью 2–6 л/мин, целесообразно проведение гипербарической оксигенации. Перевод на искусственную вентиляцию легких показан при  $P_aO_2 < 60$  мм рт. ст.,  $P_aCO_2 > 50$  мм рт. ст., частоте дыхания  $> 30$ –35 в 1 мин, участии в дыхательном акте дополнительной мускулатуры,  $pH < 7,2$  (тяжелый респираторный ацидоз).

#### Оптимизация кислородной емкости крови

С целью оптимизации кислородной емкости крови производят переливание эритроцитарной массы. Показаниями для переливания эритроцитарной массы являются величина гемоглобина крови  $< 80$  г/л и гематокрита  $< 30$  %. Переливание 250–300 мл эритроцитарной массы может повысить уровень гемоглобина на 10 г/л и гематокрита на 3 %.

#### Коррекция метаболического ацидоза

Коррекция метаболического ацидоза проводится при  $pH$  крови  $< 7,2$  и дефиците буферных оснований  $> 7$ , уровне лактата в крови  $> 2$  ммоль/л. Применяют внутривенное введение 4,2 % раствора *натрия бикарбоната*. Количество вводимого натрия бикарбоната зависит от дефицита буферных оснований и определяется по формуле:

Количество натрия бикарбоната (ммоль/л) =  $0,3 \times BE$   
(дефицит буферных оснований в ммоль/л)  $\times$  масса тела, кг



1 мл 4,2 % раствора натрия бикарбоната содержит 0,5 ммоль натрия бикарбоната.

Начальная доза вводимого внутривенно 4,2 % раствора натрия бикарбоната составляет около 150–200 мл. Общее количество введенного 4,2 % раствора натрия бикарбоната, введенного в течение суток, может составить от 200 до 400 мл.

### Лечение почечной недостаточности

Основными принципами лечения почечной недостаточности при инфекционно-токсическом шоке являются:

- восстановление объема циркулирующей крови;
- внутривенная инфузия допмина со скоростью 1–5 мкг/кг/мин («почечная» доза) для стимуляции почечного кровотока;
- применение петлевого диуретика фуросемида внутривенно в количестве от 40 до 240 мг (после восстановления объема циркулирующей крови).

### Применение глюкокортикоидов в лечении инфекционно-токсического шока

В настоящее время принято считать, что добавление гидрокортизона гемисукцината (солукортеф) внутривенно в дозе 240–300 мг/сутки на протяжении 5–7 дней к комплексу лечебных мероприятий при септическом шоке позволяет ускорить момент стабилизации гемодинамики и снизить летальность у больных с сопутствующей относительной надпочечниковой недостаточностью (Методические рекомендации РАСХИ по интенсивной терапии сепсиса, 2004). Эффективность гидрокортизона при септическом шоке обусловлена инактивацией ингибитора ядерного фактора, что ведет к активации ядерного фактора (NF- $\kappa$ B) и снижению синтеза индуцибельной NO-синтетазы, следовательно, к уменьшению продукции оксида азота (NO) — наиболее мощного эндогенного вазодилатора. Наряду с этим под влиянием гидрокортизона снижается продукция провоспалительных цитокинов. При отсутствии септического шока и надпочечниковой недостаточности применение глюкокортикоидов при сепсисе необоснованно.

### Лечение острой дыхательной недостаточности

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) — тяжелейшее осложнение острой пневмонии. Различают 3 степени тяжести ОДН.

I степень ОДН. Характеризуется жалобами на ощущение нехватки воздуха, беспокойством, эйфорией. Кожа влажная, бледная, с легким акроцианозом. Нарастает одышка — 25–30 дыханий в минуту, умеренно повышается АД.  $PaO_2$  снижено до 70 мм рт. ст.,  $PaCO_2$  составляет 90–94 %,  $PaCO_2$  повышено до 50 мм рт. ст.

II степень ОДН. У больного возникает возбуждение, бред, галлюцинации. Появляются профузный пот, цианоз (иногда с гиперемией), выраженная одышка (число дыханий в минуту 35–40), тахикардия, артериальная гипертензия.  $PaO_2$  снижено до 40–59 мм рт. ст.,  $PaO_2 = 75–89$  %,  $PaCO_2$  повышено до 60 мм рт. ст.

III степень ОДН. Наступает кома с клоническими и тоническими судорогами, зрачки широкие, цианоз выраженный, дыхание поверхностное, частое (более 40 в минуту), перед остановкой сердца дыхание становится редким. АД резко снижено.  $PaO_2$  меньше 50 мм рт. ст.,  $PaCO_2 > 70$  мм рт. ст.,  $PaO_2 < 75$  %.

ОДН обусловлена уменьшением перфузии легких, чему способствуют:

- выключение большей части легких из вентиляции;
- повышение агрегации форменных элементов крови;
- высвобождение вазоактивных медиаторов: серотонин выделяется в ходе агрегации тромбоцитов и вызывает спазм посткапиллярных (венулярных) сфинктеров; гистамин, брадикинин, катехоламины вызывают вазо- и бронхоконстрикцию, изменение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны;
- расслабление в дальнейшем артериолярных сфинктеров и сохранение спазма венулярных сфинктеров, что вызывает застой крови в легких;
- нарастание гипоксии и молочнокислого ацидоза;
- нарушение проницаемости сосудистой стенки и гидростатического давления вследствие застоя крови способствует выходу жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство, в легких накапливается жидкость;
- уменьшение продукции сурфактанта;
- сдавление терминальных бронхов интерстициальной жидкостью, что еще больше снижает легочные объемы.

ОДН осложняет течение крупозной пневмонии, сливной очаговой, вирусно-бактериальной, нередко легионеллезной и других видов пневмоний.

Лечение острой дыхательной недостаточности проводится дифференцированно в зависимости от ее степени тяжести.

При I степени острой дыхательной недостаточности лечение консервативное и заключается в ингаляциях увлажненного кислорода, применении бронхолитиков, муколитиков.

В качестве бронходилатирующего препарата применяется внутривенное капельное введение *зуфиллина* 10–20 мл 2,4 % раствора в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида (при отсутствии артериальной гипотензии).

С целью дренирования бронхов целесообразно внутривенное введение 10 мл 10 % раствора *натрия йодида* (активного отхаркивающего средства), *амброксола* по 15–30 мг внутривенно капельно (препарат стимулирует продукцию сурфактанта, разжижает мокроту, облегчает ее отхождение). Применяется также *муколовин* — 2 мл 5 % раствора внутримышечно 2 раза в день.

При отсутствии эффекта от вышеизложенных мероприятий проводится лечебная бронхоскопия с промыванием трахеобронхиального дерева, что позволяет ликвидировать закупорку бронхов гнойным или слизисто-гнойным секретом.

Адекватная кислородная терапия является важнейшим методом лечения ОДН при острой пневмонии. Снижение  $\text{PaO}_2$  ниже 50 мм рт. ст. угрожает жизни больного, поэтому повышение  $\text{PaO}_2$  выше этого критического уровня является целью кислородной терапии. Однако следует избегать повышения  $\text{PaO}_2$  более 80 мм рт. ст., поскольку это не увеличивает содержания кислорода в крови, а создает опасность его токсического действия.

Общепринятым методом в комплексной терапии дыхательной недостаточности является оксигенотерапия увлажненным кислородом через носовые катетеры или специальные маски.

Кислород подается в смеси с воздухом 1 : 1 со скоростью 5–6 л/мин.

В последние годы при лечении больных с тяжелой формой пневмонии используют метод кислородной терапии при постоянном положительном давлении в дыхательных путях. Сущность метода заключается в том, что больной выдыхает воздух через устройство, создающее давление на выдохе.

Этот метод приводит к увеличению альвеолярного давления и расправлению спавшихся альвеол, предупреждает экспираторное закрытие дыхательных путей. Вследствие этого улучшается вентиляция, увеличивается диффузионная поверхность легких, уменьшается легочное шунтирование и улучшается оксигенация крови.

В последние годы стали применять гипербарическую оксигенацию, осуществляемую в барокамере при давлении 1,6–2 атм. Проводят

ежедневно по 1–3 сеанса продолжительностью 40–60 мин. Метод приводит к увеличению кислородной емкости крови.

Кислородную терапию целесообразно сочетать с применением антигипоксантов (уменьшающих гипоксию мозга): натрия оксипутират внутривенно, цитохром С внутривенно и др.

При II–III степени острой дыхательной недостаточности основными методами лечения являются:

- ингаляции увлажненного кислорода через носовые катетеры или лицевую маску;
- неинвазивная вентиляция легких (респираторная поддержка) — вентиляционное пособие без использования интубационной или трахеостомической трубки, обеспечивает эффективное восстановление газообмена и разгрузку дыхательной мускулатуры. Необходимость неинвазивной вентиляции легких возникает при частоте дыхания больше 25–30 в 1 мин, признаках дисфункции дыхательной мускулатуры,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 250$  мм рт. ст.,  $\text{PaCO}_2 > 50$  мм рт. ст. или pH крови  $< 7,33$ . Актуальным является также использование кислорода при постоянном положительном давлении на выдохе;
- лечебная бронхоскопия при выраженной обструкции дыхательных путей, ателектазе.

## Перевод на искусственную вентиляцию легких

Показания для перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ)

- Выраженное возбуждение или потеря сознания;
- изменение величины зрачков;
- нарастающий цианоз;
- активное участие в дыхании вспомогательной мускулатуры на фоне гиповентиляции;
- частота дыханий более 35 в минуту;
- $\text{PaCO}_2$  больше 60 мм рт. ст.,  $\text{PaO}_2$  менее 60 мм рт. ст., pH менее 7,2.

Наиболее эффективна ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха до 3–8 см вод. ст.

В случае крайне тяжелой, но обратимой легочной патологии и отсутствии эффекта от ИВЛ применяют *экстракорпоральную мембранную оксигенацию крови* с помощью мембранных оксигенаторов («искусственные легкие»). Аппарат представляет собой оксигенатор, снабженный сложной системой селективных полупроницаемых мембран, через которые кислород диффундирует в кровь, обеспечивая ее оксигенацию.

## Острый респираторный дистресс-синдром

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — острая дыхательная недостаточность, возникающая при остром воспалительном повреждении легких различной этиологии и характеризующаяся некардиогенным отеком легких, нарушениями внешнего дыхания и гипоксией.

Патогенез ОРДС представлен на рис. 1.1.

### Диагностические критерии ОРДС

- Острое начало;
- выраженная одышка и цианоз;
- клиника нарастающего отека легких (клокочущее дыхание, множество средне- и крупнопузырчатых хрипов в легких, обильная крепитация, выделение пенистой розовой мокроты);
- артериальная гипоксемия ( $PaO_2 < 50$  мм рт. ст.) и гиперкапния;
- $PaO_2/FiO_2 < 200$  мм рт. ст. ( $FiO_2$  — фракция кислорода во вдыхаемой смеси);
- гипертензия в малом круге кровообращения (давление в легочной артерии  $> 30/15$  мм рт. ст.);
- давление заклинивания в легочной артерии  $< 18$  мм рт. ст.;
- отсутствие признаков гипертензии в левом предсердии;
- рентгенограмма легких — интерстициальный отек легких, двусторонняя облаковидная инфильтрация легких.

### Принципы лечения ОРДС

1. Ингаляция 100 % кислорода через маску или носовой катетер (при ИВЛ  $FiO_2 < 80$  %)/
2. Интубация с ИВЛ при отсутствии стабилизации состояния ( $ЧД > 40$  в мин,  $PaCO_2 > 35$  мм рт. ст.,  $SaO_2 < 88$  %) с санацией трахеобронхиального дерева. При отсутствии эффекта — ИВЛ с низким дыхательным объемом (приблизительно 6 мл/кг) с положительным давлением на выдохе (протективная вентиляция легких), что постепенно позволяет за несколько часов снизить  $FiO_2$  до уровня  $< 50$  %. Положительное давление на выдохе вначале составляет 5 см вод. ст., затем ступенчато повышается на 3–5 см вод. ст. до максимальных значений 20–25 см вод. ст. для достижения  $SaO_2 > 90$  %.
3. Ингаляция оксида азота (NO) в концентрации 0,00004 % (40 ppm) в течение трех и более суток, при этом:
  - уменьшается артериолоспазм в легких;
  - снижаются агрегация и адгезия тромбоцитов к эндотелию легочных сосудов.
4. Аэрозольная ингаляция простаглицлина и введение его в дозе 4 нг/кг, при этом:
  - снижается давление в малом круге;
  - уменьшается агрегация тромбоцитов и образование тромбов.
5. Улучшение реологии крови:
  - в/в введение реополиглюкина, 10 % р-ра гидроксизтилкрахмала под контролем ЦВД (не допускать гиперволемии!);
  - аспирин внутрь 0,25–0,3 г 1 раз в сутки.



Рис. 1.1. Патогенез ОРДС.

6. Мочегонная терапия (фуросемид в/в) при гиперволемии.
7. Инфузионная терапия — проводится под контролем ДЗЛА
  - при ДЗЛА < 15 мм рт. ст. и низком сердечном выбросе показана инфузионная терапия (см. «Инфекционно-токсический шок»);
  - при ДЗЛА > 18 мм рт. ст. и низком сердечном выбросе применяются инотропные средства (дофамин, добутамин, начиная с дозы 5 мкг/кг/мин).
8. Коррекция продукции сурфактанта
  - аэрозольная ингаляция препаратов сурфактанта «Экзосурф», «Сурфант», «Курсорф»;
  - в/в амброксол (лазолван) по 2 мл (15 мг) для стимуляции синтеза сурфактанта.
9. Улучшение состояния легочно-альвеолярной мембраны
  - в/в РgE, альпростадил 0,025 мг/кг/мин (уменьшает легочное сосудистое сопротивление, увеличивает транспорт O<sub>2</sub> к тканям);
  - глюкокортикоиды (только при тяжелом течении ОРДС и отсутствии эффекта от других методов лечения) — преднизолон 2 мг/кг/сутки в течение 1–2 нед.
10. Применение антиоксидантов:
  - лечение астильцистеином (флуимуцилом) — см выше;
  - включение в диету витаминов С, Е, β-каротинов, таурина, L-карнитина.
11. Дренирование дыхательных путей:
  - ингаляция увлажненного кислорода;
  - аэрозоли β<sub>2</sub>-адреностимуляторов;
  - муколитическая терапия.
12. Искусственная оксигенация крови
  - ИВЛ с эмульсией перфторана (со 100 мл эмульсии переносится 50 мл кислорода, снижает поверхностное натяжение легких), вводится через эндотрахеальную трубку по 0,25 мл/кг массы тела каждые 1–2 часа в течение 1–5 суток.
  - экстракорпоральная мембранная оксигенация.
13. Экстракорпоральная детоксикация
  - гемосорбция;
  - плазмаферез;
  - квантовая фотомодификация крови.

## Лечение отека легких

Отек легких возникает в результате пропотевания жидкой части крови из капилляров малого круга и накопления ее сначала в легочном интерстиции, а в дальнейшем в альвеолах. При развитии альве-

олярного отека происходит спадение, коллабирование альвеол. В норме альвеолы изнутри покрыты сурфактантом, который уменьшает поверхностное натяжение альвеол, стабилизирует их структуру. При развитии отека сурфактант вымывается из альвеол, что и приводит к их спадению. Кроме того, переход сурфактанта в выпотевающую жидкость делает устойчивыми пузырьки пены, блокирующие переход газов через альвеолярную мембрану, гипоксемия усугубляется.

Отек легких у больного острой пневмонией может быть обусловлен самой пневмонией, воспалительным процессом в легочной ткани. При этом выделяется ряд вазоактивных веществ (см. выше), резко повышающих сосудистую проницаемость (гипертонический с отеком легких). В этих условиях через повышено проницаемую стенку капилляров легких происходит интенсивное пропотевание жидкости в альвеолы. Особенно это характерно для пневмонии, возникающей при тяжелом гриппе.

Отек легких может быть обусловлен острой левожелудочковой недостаточностью в связи с развитием диффузного миокардита у больного острой пневмонией.

Фаза интерстициального отека легких характеризуется нарастанием одышки, цианоза, ощущается сжатие в грудной клетке, возникает чувство нехватки воздуха, беспокойство.

При переходе отека легких в альвеолярную фазу появляются ортопноэ, выраженный цианоз, больной покрыт холодным потом. Больного беспокоит сильный кашель с отделением большого количества пенистой розовой мокроты, АД падает, пульс нитевидный, в легких прослушивается много влажных хрипов. Тоны сердца глухие, нередко прослушивается ритм галопа.

## Основные лечебные мероприятия при отеке легких

- *Уменьшение венозного возврата крови к сердцу:* полусидячее положение больного со спущенными ногами; наложение жгутов, сдавливающих вены конечностей; при отсутствии артериальной гипотензии — внутривенное капельное введение нитроглицерина (2 мл 1 % раствора в 200 мл 5 % глюкозы со скоростью 10–20 капель в минуту под контролем АД); внутривенное введение быстродействующих мочегонных — 60–80 мг фуросемида (лазикса);
- *нейролептиналгезия.* Снимает психомоторное возбуждение, уменьшает одышку; вводится внутривенно 1 мл 0,005 % раствора анальгетика фентанила и 1 мл 0,25 % раствора ней-

ролептика дроперидола в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида под контролем АД (возможно его снижение);

- уменьшение пенообразования в дыхательных путях. С этой целью используется ингаляция кислорода, пропущенного через 70 % спирт или 10 % спиртовой раствор антифомсилана;
- снижение давления в малом круге кровообращения. Это достигается применением нитроглицерина внутривенно, а также введением в вену 10 мл 2,4 % раствора эуфиллина в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида под контролем АД;
- уменьшение альвеолярно-капиллярной проницаемости: внутривенно вводится 90–120 мг преднизолона, при отсутствии эффекта введение можно повторять через 2–4 ч;
- ИВЛ с повышенным сопротивлением на выдохе производится тогда, когда вышеназванные мероприятия не дают эффекта, т. е. при наиболее тяжелом течении отека легких. Во время ИВЛ производится также удаление пены из дыхательных путей с помощью электротоса.

## Лечение ДВС-синдрома

Лечение ДВС-синдрома должно проводиться с учетом коагулологических показателей.

На стадии гиперкоагуляции вводится внутривенно 10,000 ЕД гепарина, а затем по 500–1000 ЕД каждый час. Проводится также лечение свежемороженой плазмой, ее вводят после согревания до 37 °С внутривенно струйно в количестве 600–800 мл, а затем по 300–400 мл через каждые 6–8 ч.

При каждой трансфузии следует вводить во флакон 2500 ЕД гепарина с целью активизации вводимого с плазмой антитромбина III. В последующие дни вводится от 400 до 800 мл плазмы в сутки.

Широко используются ингибиторы протеолитических ферментов, они ингибируют активность калликреин-кининовой системы, а также избыточную фибринолитическую активность. Вводят ингибитор протеолиза трасилол внутривенно капельно в больших дозах — до 80 000–100 000 ЕД 3–4 раза в сутки.

В фазе гиперкоагуляции применяют также антиагреганты: куратин по 100–300 мг 3 раза в день, аспирин по 0,15 г 1 раз в день.

При развитии острой недостаточности гемостаза проводится внутривенное струйное вливание свежемороженой плазмы, ингибиторов протеолиза, отменяются гепарин и антиагреганты.

## Лечение абсцесса легких

В лечении абсцесса легких ведущую роль играют рациональная антибактериальная терапия, дезинтоксикация, бронхоскопические и хирургические методы лечения.

Абсцесс легкого — это локализованный участок некроза легочной ткани, приводящий к образованию одиночных или множественных полостей размерами более 2 см. Как правило, развитие абсцесса легкого вызывает смешанная флора, причем более чем в 90 % случаев она включает анаэробные микроорганизмы, а на долю аэробов приходится около 10 %. Основными анаэробными возбудителями являются *Porphyromonas spp.*, *Prevotella malanogenica*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides spp.*, *Streptococcus intermedius*. Среди аэробных возбудителей наиболее частыми возбудителями являются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

В соответствии с «Клиническими рекомендациями «Пульмонология» Российского респираторного общества (2005), антибактериальная терапия проводится следующим образом:

### Антибактериальные препараты выбора

- Амоксициллин/клавуланат
- Ампициллин/сульбактам
- Тикарциллин/клавуланат
- Цефоперазон/сульбактам

### Альтернативные антибактериальные средства

- Линкозамиды (клиндамицин, линкомицин) + аминогликозиды или цефалоспорины III–IV поколений
- Фторхинолоны + метронидазол
- Карбапенемы (тиенам, меропенем).

Все препараты вводятся внутривенно в максимальных дозах (см. выше раздел «Сепсис»), лечение продолжается в течение 3–4 недель, нередко дольше.

Для улучшения дренирования абсцесса легкого можно использовать муколитики, отхаркивающие средства, вибрационный массаж, позиционный дренаж. При медленном разрешении абсцесса используются бронхоскопические методы, в том числе трансbronхиальная катетеризация. При абсцессах больших размеров (> 6 см), осложненных абсцессом (легочное кровотечение, бронхоплевральная фистула) проводится хирургическое лечение.

## Лечение эмпиемы плевры

Эмпиема плевры чаще всего вызывается аэробными грамположительными микроорганизмами (пневмококк, золотистый стафилококк, пиогенный стрептококк), грамотрицательными аэробами (кишечная палочка, гемофильная палочка, клебсиелла, синегнойная палочка). Приблизительно в 36–70 % случаев эмпиема плевры обусловлена анаэробными микроорганизмами (см. «Абсцесс легкого»).

Среди антибактериальных препаратов средствами выбора при лечении эмпиемы плевры считаются цефалоспорины II–IV поколений, в качестве альтернативных препаратов рекомендуются линкозамиды и ванкомицин.

Наряду с антибактериальной терапией проводятся торакоцентезы с удалением гнойной плевральной жидкости, дренирование плевральной полости, дезинтоксикационная терапия. При отсутствии эффекта от указанных методов лечения проводится хирургическое дренирование.

## Физиотерапия, ЛФК, дыхательная гимнастика

Физиотерапия стимулирует механизмы выздоровления при острой пневмонии. При выраженной интоксикации и лихорадке физиолечение не проводится.

### Ингаляционная терапия

Ингаляционная терапия может применяться для улучшения дренажной функции бронхов, вентиляционной функции легких, а также с противовоспалительной целью. Следует назначать ингаляции с учетом индивидуальной переносимости и не в самом остром периоде. Однако ингаляции бронходилататоров могут применяться в случае бронхоспастических реакций независимо от периода заболевания.

С противовоспалительной и антибактериальной целью можно рекомендовать *биопарокс* (*фузафунгин*). Это дозированный аэрозольный препарат, обладающий широким спектром действия (эффективен при грамположительной и грамотрицательной кокковой флоре, грамположительных палочках, микоплазме). Биопарокс снижает гиперсекрецию и уменьшает продуктивный кашель при бронхитах, уменьшает притивный кашель при ларингитах и трахеитах. Препарат ингалируют каждые 4 ч по 4 вдоха на ингаляцию.

Можно использовать противовоспалительные отвары трав (ромашки, шалфея, зверобоя) в виде ингаляций, а также ингаляции настоев трав с отхаркивающим действием (листья мать-и-мачехи, подорожника).

Для разжижения и лучшего отхождения мокроты используют ингаляции *ацетилицистеина*. Для приготовления аэрозолей должны использоваться ультразвуковые ингаляторы.

В периоде намечающегося выздоровления целесообразна аэроионотерапия отрицательно заряженными ионами (они усиливают вентиляцию, повышают потребление кислорода, обладают десенсибилизирующим эффектом).

### Электрофорез

С противовоспалительной целью и для ускорения рассасывания воспалительного очага применяется электрофорез *кальция хлорида*, *калия йодида*, *лидазы*, *гепарина* на область локализации пневмонического очага.

В случае бронхоспастического синдрома назначают электрофорез *зуфилилина*, *латифилилина*, *магния сульфата* на грудную клетку, при кашле и болях в груди — электрофорез *новокаина*, *ди-каина*.

### Электрическое поле УВЧ

Электрическое поле УВЧ ускоряет рассасывание воспалительного очага, уменьшает экссудацию, усиливает капиллярное кровообращение, оказывает бактериостатическое действие, уменьшает интоксикацию. УВЧ назначают на воспалительный очаг в слаботепловой дозе 10–15 процедур по 10–15 мин и сочетают или чередуют с электрофорезом кальция хлорида или калия йодида.

Следует помнить, что токи УВЧ способствуют развитию пневмосклероза. Следовательно, при развитии пневмонии на фоне хронического бронхита поле УВЧ противопоказано.

### Индуктотермия

Индуктотермия — воздействие на организм магнитным полем высокой частоты (коротковолновая диатермия). Процедура усиливает крово- и лимфообращение, повышает обмен веществ, ослабляет гладкие и поперечно-полосатые мышцы, оказывает болеутоляющее, противовоспалительное и антисептическое действие. Индуктотермия назначается больным с распространенным воспалительным процессом в легких. При затяжной пневмонии сочетают или

чередуют индуктотермию на грудную клетку и надпочечники.

После индуктотермии для скорейшего рассасывания воспалительного инфильтрата целесообразно назначать электрофорез гепарина, никотиновой кислоты.

### Сверхвысокочастотное электромагнитное поле (СВЧ-терапия)

СВЧ-колебания применяются в двух диапазонах — сантиметровом (СМВ-терапия) и дециметровом (ДМВ-терапия).

СМВ-терапия производится аппаратом «Луч-58» и способствует разрешению воспалительного инфильтрата в легких. Глубина проникновения в ткани составляет 3–5 см. Очаги, располагающиеся на большей глубине, не доступны воздействию. СМВ-терапия часто плохо переносится больными с ИБС.

ДМВ-терапия производится аппаратами «Волна-2», «Ромашка», «Ранет» и имеет преимущества перед другими методиками.

При лечении дециметровыми волнами на ткани воздействует электромагнитное поле сверхвысокой частоты (433–460 МГц) и небольшой мощности (до 70–100 Вт). Для ДМВ-терапии характерны высокая степень поглощения энергии сверхвысокой частоты, глубокое проникновение в ткани (7–9 см), что обеспечивает выраженное противовоспалительное действие и положительное влияние на функцию внешнего дыхания. ДМВ-терапия позволяет концентрировать параллельные пучки и обеспечивать только местное воздействие. Процедура хорошо переносится даже больными с ИБС.

ДМВ-терапию можно назначать в первые 2–7 дней после снижения температуры тела до нормы или субфебрильных цифр. Воздействуют на грудную клетку в проекции воспалительного очага по 10–15 мин ежедневно. Курс лечения — 9–12 процедур.

### Апликации парафина, озокерита, грязи, иглорефлексотерапия

В фазе разрешения пневмонии больному рекомендуются парафиновые, озокеритовые, грязевые аппликации, а также различные методики иглорефлексотерапии: иглокальвание, электроакупунктура, лазеропунктура. Под влиянием иглорефлексотерапии нормализуются вегетативно-соматические нарушения, повышаются компенсаторно-приспособительные возможности

организма, что способствует быстрейшему рассасыванию воспалительного очага, устранению бронхоспастических проявлений, нормализации функции мукоцилиарного аппарата.

Иглорефлексотерапия не показана больным при наличии лихорадки, интоксикации, легочной и сердечной недостаточности, при резко выраженных морфологических изменениях в легких.

### Лечебная физическая культура

При занятиях ЛФК улучшается подвижность грудной клетки, увеличивается ЖЕЛ, улучшается работа системы кровообращения и снабжение тканей кислородом, повышаются защитные возможности организма, улучшаются вентиляция и дренажная функция бронхов. Все это в конечном счете ускоряет рассасывание воспалительного очага в легких.

ЛФК назначают на 2–3-й день снижения температуры тела, при удовлетворительном состоянии больного.

В остром периоде пневмонии проводится лечение положением. Больному рекомендуется лежать на здоровом боку 3–4 ч в день. Такое положение улучшает аэрацию больного легкого. Для уменьшения образования спаек в диафрагмально-реберном углу рекомендуется лежать на здоровом боку с валиком под грудной клеткой. Положение на животе уменьшает образование спаек между диафрагмальной плеврой и задней стенкой грудной клетки, положение на спине — между диафрагмальной плеврой и передней грудной стенкой.

Таким образом, в остром периоде заболевания необходимо менять положение в течение дня.

Во время пребывания больного на постельном режиме при снижении температуры тела назначаются статические дыхательные упражнения для усиления вдоха и выдоха и улучшения отхождения мокроты (глубокий вдох носом и медленный выдох ртом, слегка надавливая руками на грудную клетку и верхнюю часть живота для усиления выдоха).

По мере улучшения состояния больного дыхательные упражнения сочетают с упражнениями для конечностей и туловища, в дальнейшем включаются дыхательные упражнения с сопротивлением для увеличения силы дыхательных мышц. Производится дозированное сдавливание того или иного отдела грудной клетки соответственно исходной силе дыхательных мышц.

Дыхательные упражнения лучше выполнять в положении сидя или стоя.

По мере улучшения клинического состояния больного назначаются общеукрепляющие физические упражнения, в дальнейшем включаются ходьба, спортивно-прикладные упражнения (ходьба, игры с мячом, тренажеры, велосипед).

Во все упражнения лечебной гимнастики обязательно включается *комплекс дыхательных упражнений* с учетом следующих правил: вдох соответствует выпрямлению корпуса, разведению или поднятию рук, выдох — сгибанию корпуса, сведению или опусканию рук.

Очень большое значение имеет *тренировка диафрагмального дыхания* в положении лежа или стоя. Большой стоит с широко расставленными ногами; отводя руки в стороны, делает вдох, затем, переводя руки вперед и наклоняясь вниз, производит медленный выдох, во время которого следует тянуть мышцы живота.

Если больной лежит на спине, то руки кладет на живот и делает продолжительный выдох, выдувая воздух ртом; руками в это время он надавливает на переднюю брюшную стенку, усиливая выдох.

Дыхательные упражнения для увеличения силы диафрагмы целесообразно сопровождать звуками или короткими, следующими друг за другом сериями выдыхательных движений (толчками), во время которых напрягаются мышцы живота и одновременно происходит сокращение диафрагмы.

## Массаж грудной клетки

Массаж грудной клетки значительно улучшает микроциркуляцию в легких, дренажную функцию бронхов, способствует рассасыванию воспалительной инфильтрации в легких. Массаж используется на всех этапах заболевания с учетом температуры тела, интоксикации, состояния сердечно-сосудистой системы.

## Санаторно-курортное лечение и реабилитация

Реабилитация больных, перенесших острую пневмонию, осуществляется в 2, 3 или 4 этапа (В. П. Сильвестров, П. И. Федотов, 1987):

- стационар → поликлиника;
- стационар → реабилитационное отделение → поликлиника;
- стационар → реабилитационное отделение → санаторий → поликлиника.

При нетяжелой мелкоочаговой пневмонии реабилитация больных ограничивается лечением в

стационаре и наблюдением в поликлинике. В реабилитационный центр (отделение) направляются больные, у которых в остром периоде было установлено распространенное поражение (дольное, полисегментарное, двустороннее) с выраженной интоксикацией, гипоксемией, а также лица с вялым течением пневмонии и осложнениями.

Основная задача реабилитации больных — устранение морфологических нарушений, восстановление функции органов дыхания и кровообращения.

В реабилитационном отделении (поликлинике) медикаментозная терапия (антибактериальная и противовоспалительная) назначается только по индивидуальным показаниям.

Основой реабилитационных мероприятий являются немедикаментозные методы воздействия: ЛФК, дыхательная гимнастика, массаж, физиотерапия, климатолечение, аэротерапия, гидротерапия.

Реабилитация считается эффективной, если нормализуются функциональные и иммунологические показатели, отсутствует временная нетрудоспособность по основному заболеванию в течение года, снижается число дней временной нетрудоспособности по ОРЗ.

Больные, перенесшие пневмонию, направляются в местные санатории, а также на климатические курорты с сухим и теплым климатом (Ялта, Гурзуф, Симеиз, Юг Украины — Киевская, Винницкая области).

Лица, перенесшие пневмонию, но страдающие астенизацией, направляются на курорты с горным климатом (Кавказ, Киргизия, Алтай). Из курортов и санаториев Республики Беларусь рекомендуются санаторий «Беларусь» (Минская область), «Буг» (Брестская область), «Алеся» (Брестская область).

## Диспансеризация

Как известно, выделяют пять групп лиц, подлежащих диспансерному наблюдению:

- 1 группа — практически здоровые;
- 2 группа — «угрожаемые контингенты» (подверженные риску заболевания);
- 3 группа — подверженные частым заболеваниям;
- 4 группа — страдающие хроническими заболеваниями (стадия компенсации);
- 5 группа — страдающие хроническими заболеваниями (стадия декомпенсации), инвалиды. Больные, перенесшие пневмонию и выписанные с клиническим выздоровлением (нормализация рентгенологических и лабораторных данных),



должны наблюдаться по 2-й группе диспансерного учета в течение 6 месяцев. Первое обследование назначают через 1 месяц, второе — через 3 месяца, третье — через 6 месяцев после выписки из стационара. Диспансерное обследование включает клинический осмотр, общий анализ крови, исследование крови на С-реактивный белок, сialовые кислоты, фибриноген, серомукоид, гаптоглобин.

При отсутствии патологических изменений переболевший пневмонией переводится в 1-ю группу, при наличии отклонений от нормы он остается во 2-й группе диспансерного учета в течение года для проведения дальнейших оздоровительных мероприятий.

Больные, перенесшие пневмонию с затяжным течением, а также больные, выписанные из стационара с остаточными изменениями в легких, увеличенной СОЭ и биохимическими изменениями в крови, наблюдаются по 3-й группе диспансерного учета в течение года с посещением врача через 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара (с полным клиническим и лабораторным обследованием). По показаниям назначаются консультации физиотерапевта, онколога. Полностью выздоровевший переводится в 1-ю диспансерную группу, а при сохранении рентгенологических изменений в легких (тяжелость, усиление легочного рисунка) — во 2-ю.

Во время диспансерного наблюдения проводится комплекс лечебно-профилактических мероприятий (ежедневная утренняя гимнастика, дыхательные упражнения, массаж, сауна, при необходимости — физиотерапия, рекомендуется прием адаптогенов и других лекарственных средств, повышающих иммунную и общебиологическую реактивность).

## Профилактика пневмоний путем вакцинации

В настоящее время с целью профилактики пневмонии используются пневмококковая и гриппозные вакцины. Пневмококковая вакцина представляет собой 23-валентную (содержащую 23 серотипа), капсулированную полисахаридную вакцину. Целесообразность использования пневмококковой вакцины объясняется тем, что пневмококк до сих пор является ведущей причиной развития внегоспитальной пневмонии у взрослых.

В «Клиническом руководстве по ведению больных с инфекциями нижних дыхательных путей» Рабочей группы Европейского respira-

торного общества по сотрудничеству с Европейским обществом по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (2005) рекомендуется применять вакцину всем взрослым с высоким риском пневмококковых заболеваний.

Факторами риска пневмококковых заболеваний являются:

- возраст старше 65 лет;
- пребывание в интернатах по уходу;
- деменция;
- синкопальные состояния;
- застойная сердечная недостаточность;
- цереброваскулярные заболевания;
- хроническая obstructивная болезнь легких;
- хроническая патология печени;
- пневмония в анамнезе;
- функциональная или анатомическая аспления;
- хроническое вытекание спинномозговой жидкости.

Ревакцинация может проводиться у пожилых через 5–10 лет после первичной вакцинации. Частота выраженных местных побочных реакций составляет 10–15 %, причем чаще они наблюдаются у лиц более молодого возраста.

Вакцина против гриппа должна вводиться ежегодно лицам с повышенным риском осложнений гриппа по следующим показаниям:

- возраст > 65 лет;
- пребывание в интернатах по уходу;
- наличие хронических сердечно-сосудистых и легочных заболеваний;
- сахарный диабет;
- хроническая патология почек;
- гемоглобинопатии;
- беременность, когда ее II–III триместры приходятся на сезон заболеваемости гриппом.

Для взрослых инактивированная противогриппозная вакцина предпочтительнее, чем живая ослабленная. Медицинским работникам, особенно работающим с пожилыми людьми или пациентами групп высокого риска, также рекомендуются ежегодные вакцинации.

Оптимальное время для проведения вакцинации — с октября по первую половину ноября.

Пациентам, нуждающимся во введении пневмококковой вакцины, иногда требуется применения также и противогриппозной вакцины. Обе вакцины могут вводиться одновременно, но в разные руки.

## Лечение затяжной пневмонии

Затяжная пневмония, или медленно разрешающаяся пневмония, — это пневмония, при которой разрешение остро начавшегося воспалительного процесса в легком происходит не в обычные сроки, а совершается медленно, в течение 4 недель и более, но, как правило, заканчивается выздоровлением. Острая пневмония приблизительно в 30 % случаев принимает затяжное течение.

Приступая к лечению больного острой пневмонией, надо помнить, что развитию затяжной пневмонии способствуют следующие факторы:

- несвоевременное и неправильное лечение острой пневмонии;
- преждевременное окончание лечения и выписка больного острой пневмонией;
- недостаточный объем реабилитационных мероприятий;
- курение и злоупотребление алкоголем;
- выраженный хронический обструктивный бронхит;
- нарушение носового дыхания и частые рецидивы носоглоточной инфекции;
- наличие хронической почечной недостаточности;
- соответствующие заболевания, ослабляющие реактивность организма (сахарный диабет), цереброваскулярные заболевания, длительное лечение цитостатиками;
- суперинфицирование;
- состояние иммунодефицита;
- пожилой возраст больного;
- вид возбудителя, вызывающего пневмонию (чаще затяжное течение пневмонии вызывают стафилококки, грамотрицательные энтеробактерии, легионеллы).

Лечебная программа при затяжной пневмонии в целом аналогична программе, изложенной в гл. «Лечение пневмонии». Однако следует учесть некоторые особенности терапии при затяжной пневмонии:

- необходимо своевременно выявить приведенные выше факторы, способствующие развитию затяжного течения пневмонии, и устранить их (тщательная санация полости рта, носоглотки, устранение других очагов инфекции, прекращение курения, приема алкоголя);
- необходимо тщательно проанализировать методику и результаты предыдущей антибактериальной терапии и принять решение о необходимости ее продолжения в случае

сохранения выраженной инфильтрации легочной ткани и симптомов интоксикации, но при этом антибактериальная терапия должна назначаться с учетом результатов обязательного бактериологического исследования мокроты;

- обратить особое внимание на восстановление дренажной функции бронхов и организовать рациональное применение отхаркивающих средств, позиционного дренажа, бронходилататоров, массажа грудной клетки; в ряде случаев может возникнуть необходимость выполнения фибробронхоскопии и фибробронхоскопической санации при наличии симптомов стойкого хронического гнойного бронхита;
- широко использовать физиотерапевтическое лечение, ЛФК, дыхательную гимнастику, массаж, иглорефлексотерапию;
- тщательно исследовать систему иммунитета, оценить факторы неспецифической защиты и с учетом полученных результатов произвести иммунокоррекцию.

Программа исследования иммунной системы больного с затяжной пневмонией выглядит следующим образом:

- а) Исследование Т-клеточного звена системы иммунитета
  - Определение общего количества Т-лимфоцитов.
  - Определение субпопуляций Т-лимфоцитов (количество и функциональная активность Т-супрессоров и Т-хелперов).
- б) Исследование В-клеточного звена системы иммунитета
  - Определение количества В-лимфоцитов и их функциональной активности (пролиферативный ответ на митоген лаконоса и липополисахарид).
  - Определение содержания в крови иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, IgE.
- в) Исследование фагоцитарного звена иммунитета
  - Оценка фагоцитарной активности нейтрофилов.
  - Анализ активности катионных белков лейкоцитов.
  - Постановка теста с нитросиним тетразолием.
  - Анализ активности миелопероксидазы нейтрофилов.

Разумеется, полное иммунологическое обследование по представленной программе возможно далеко не в каждом лечебном учреждении, но больных с затяжной пневмонией надо обследовать в

иммунологическом плане как можно полнее, потому что практически все они имеют вторичный иммунодефицит и его необходимо корректировать с учетом результатов иммунологического обследования (см. «Лечение пневмонии»).

При лечении больных затяжной пневмонией следует:

- шире использовать методы иммунокорригирующего воздействия, в том числе лазерное и ультрафиолетовое облучение крови;
- использовать методы стимуляции надпочечников (ДКВ на область надпочечников, лечение этимизолом, глицирамом);
- в плане комплексной терапии обязательно предусмотреть санаторно-курортное лечение, при отсутствии такой возможности следует в полном объеме использовать программу реабилитации в отделениях реабилитации поликлиник, больниц или санаториях-профилакториях по месту жительства;
- срок диспансерного наблюдения для больных затяжной пневмонией увеличивать до 1 года, иногда и дольше (т. е. до полного выздоровления).

Классификация .....	92
Лечение .....	95
Лечение аллергической (атопической) бронхиальной астмы .....	96
Лечебная тактика при обострении бронхиальной астмы .....	153
Особенности лечения некоторых клинико- патогенетических форм бронхиальной астмы ...	191
Диспансерное наблюдение .....	200

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание бронхов, протекающее с участием клеток (тучных, эозинофилов, базофилов, Т-лимфоцитов и др.), медиаторов аллергии и воспаления, сопровождающееся у предрасположенных лиц гиперреактивностью и вариабельной, обратимой обструкцией бронхов, что проявляется повторяющимися приступами удушья, появлением свистящих хрипов, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром.

Таким образом, современное определение бронхиальной астмы (БА) включает основные положения, отражающие воспалительную природу заболевания, основной патофизиологический механизм — гиперреактивность бронхов и основные клинические проявления — симптомы обратимой бронхиальной обструкции.

Наряду с воспалительным процессом в бронхах развиваются бронхоспазм, гиперсекреция слизи и структурные изменения (ремоделирование бронхов: субэпителиальный фиброз, гипертрофия гладкой мускулатуры, пролиферация бронхиальных сосудов), способствующее утолщению бронхиальной стенки. Указанные процессы приводят к сужению бронхов и обуславливают появление симптомов бронхиальной астмы.

Основным патофизиологическим признаком бронхиальной астмы является наличие гиперреактивности бронхов, развивающейся вследствие воспалительного процесса в бронхиальной стенке. Гиперреактивность — это повышенная чувствительность бронхов к стимулам, индифферентным для здоровых людей (с нормальной реактивностью бронхов). Степень гиперреактив-

ности бронхов тесно коррелирует с выраженностью и распространенностью воспалительного процесса и, соответственно, с тяжестью бронхиальной астмы.

Различают гиперреактивность бронхов специфическую (развивается в ответ на поступление в дыхательные пути определенных аллергенов), неспецифическую (развивается под влиянием различных стимуляторов неаллергенной природы) и смешанную (развивается под влиянием одновременного воздействия аллергенов и неаллергических раздражителей).

В соответствии с этим БА, развивающуюся под влиянием определенных аллергенов и характеризующуюся специфической гиперреактивностью бронхов, называют *аллергической (атопической)*.

Бронхиальную астму, развивающуюся под влиянием неаллергических этиологических факторов и характеризующуюся неспецифической гиперреактивностью бронхов, определяют как астму *неаллергическую*.

Различают также *смешанную* БА, в основе которой лежит смешанная гиперреактивность бронхов.

Общее число больных БА мире составляет около 300 млн. человек (Masoli и соавт., 2004; Beasley, 2004). Отмечается неуклонный рост их числа, что особенно характерно для экономически развитых стран.

Бронхиальной астмой различной степени выраженности страдает в России около 7 000 000 человек — 9 % среди детей и 5 % среди взрослых (А. Г. Чучалин, 2005).

Особенно широко распространена бронхиальная астма среди населения экономически развитых стран Европы, США, Австралии, Новой Зеландии.

Около 30 % больных бронхиальной астмой редко прибегают к использованию противоастматических препаратов, еще 30% — пользуются ими регулярно, 20–25 % болеют тяжелой формой заболевания и вынуждены прибегать к приему нескольких антиастматических препаратов, 8–10 % страдают инвалидизирующей формой болезни. Ежегодно в мире от бронхиальной астмы умирают около 250 000 человек (Beasley, 2004).

## Классификация

### Этиологическая классификация БА

Для правильного выбора лечебных мероприятий при бронхиальной астме большое значение имеют этиологическая классификация заболевания, степень выраженности бронхиальной обструкции (тяжести заболевания), уровень контроля БА.

*Этиологический принцип классификации бронхиальной астмы* получил отражение в международной классификации X пересмотра (МКБ-10), подготовленной ВОЗ в 1992 г.

Согласно МКБ-10, выделяют следующие *этиологические формы бронхиальной астмы* (табл. 2.1).

**Аллергическая (атопическая) бронхиальная астма** — форма заболевания, вызываемая известными экзогенными (внешними) этиологическими факторами — неинфекционными аллергенами. Такими факторами могут быть:

- бытовые аллергены (домашней пыли — домашних клещей, аллергены домашних животных, — кошек, собак тараканов, грызунов — мышей, крыс, плесневых и дрожжевых грибов);
- пыльцевые аллергены (сорных злаков — тимофеевки, овсяницы; деревьев — березы, ольхи, орешника и др.; сорняков — полыни, лебеды; амброзии и др.);
- лекарственные аллергены (антибиотики, ферменты, иммуноглобулины, сыворотки, вакцины и другие лекарственные препараты);
- пищевые аллергены и пищевые добавки;
- профессиональные аллергены (мучная пыль, чешуйки телца и крыльев бабочек в шелковой промышленности, пыль кофейных бобов, соли платины в металлообрабатывающей промышленности, эпидермальные аллергены в животноводстве, зерновой клещ на складах зерна, древесная пыль в деревообрабатывающей промышленности, ангидриды в производстве клея, пластмасс и др.).

Основным механизмом развития этой астмы является иммунологическая реакция немедленного типа, опосредованная специфическим IgE. Эта реакция развивается вследствие взаимодействия аллергена (антигена) со специфическими антителами класса IgE, фиксированными преимущественно на субмукозных тучных клетках дыхательных путей и циркулирующих в крови базофилах. Взаимодействие антигена с IgE на поверхности названных клеток ведет к их дегрануляции с высвобождением биологически активных медиаторов, вызывающих бронхоспазм, отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекрецию слизи и воспаление (гистамин, лейкотриены, провоспалительные простагландины, фактор, активирующий тромбоциты, и др.).

Выявление у больных экзогенной бронхиальной астмой этиологического внешнего фактора (аллергена) позволяет провести успешное целенаправленное лечение: элиминацию аллергена или специфическую десенсибилизацию.

**Неаллергическая бронхиальная астма** — форма заболевания, не имеющая в своей основе аллергической сенсibilизации и не связанная с воздействием известного экзогенного аллергена. В качестве этиологических факторов бронхиальной астмы могут выступать:

- нарушения метаболизма арахидоновой кислоты («аспириновая» астма);
- овариальная дисфункция у женщин;
- нервно-психические нарушения;
- нарушения рецепторного баланса и электролитного гомеостаза дыхательных путей;
- инфекционно-воспалительный процесс в бронхопульмональной системе;
- физическая нагрузка.

Соответственно различают следующие варианты неаллергической бронхиальной астмы:

- «аспириновая» (вследствие приема нестероидных противовоспалительных средств и комбинированных препаратов, содержащих аспирин — цитрамон, аскофен и др.);

**Таблица 2.1.** Этиологическая классификация бронхиальной астмы (МКБ-10)

Класс X. Болезни органов дыхания. Номер блока	Наименование блока (форма бронхиальной астмы)
J 45	Бронхиальная астма
J 45.0	Преимущественно аллергическая бронхиальная астма
J 45.1	Неаллергическая бронхиальная астма
J 45.8	Смешанная бронхиальная астма
J 45.9	Неуточненная бронхиальная астма
J 46.	Астматический статус (острая тяжелая бронхиальная астма)

- астма физического усилия;
- инфекционно-зависимая;
- дисовариальная;
- нервно-психическая.

**Смешанная бронхиальная астма** — такая форма заболевания, которая вызывается одновременно аллергическими и неаллергическими факторами.

Обычно наблюдается сочетание аллергической астмы и астмы от физического усилия, аллергической и инфекционно-зависимой бронхиальной астмы.

### Классификация по степени тяжести

Как указывается далее, в настоящее время принято классифицировать бронхиальную астму по уровню контроля над ее течением. Вместе с тем в Российской Федерации согласно решению заседания экспертов Российского респираторного общества (2007) классификация бронхиальной астмы по степени тяжести будет сохранена. При каждой степени тяжести уровень контроля может быть разным.

При определении степени тяжести заболевания учитываются:

- клинические признаки, характеризующие частоту, выраженность, время возникновения в течение суток эпизодов усиления симптомов, в том числе приступов удушья;
- частота приступов астмы ночью;
- результаты исследования пиковой скорости выдоха (ПСВ), измеряемой с помощью индивидуального пик-флоуметра (отклонения величин от должных в процентах и разброс показателей в течение суток).

**Пиковая скорость выдоха (л/мин)** — это максимальная скорость, с которой воздух может выходить из дыхательных путей во время максимально быстрого и глубокого выдоха после полного вдоха. Значения ПСВ тесно коррелирует со значениями ОФВ<sub>1</sub> (объема форсированного выдоха в литрах за первую секунду).

Суточный разброс показателей или суточная вариабельность ПСВ — это колебание показателей ПСВ в течение суток. Суточную вариабельность ПСВ определяют как разность между максимальным и минимальным значениями в течение дня, выраженную в процентах по отношению к средней за день ПСВ.

$$\text{Суточная вариабельность ПСВ (\%)} = \frac{\text{ПСВ}_{\text{макс.}} - \text{ПСВ}_{\text{мин.}}}{\frac{1}{2}(\text{ПСВ}_{\text{макс.}} + \text{ПСВ}_{\text{мин.}})} \times 100$$

Чаще всего ПСВ выдоха измеряют утром, сразу после пробуждения, до приема препаратов (при этом показатель обычно более низкий) и вечером перед сном (при этом показатель, как правило, более высокий);

- характер и объем применяемой терапии, требуемой для установления и поддержания контроля заболевания.

Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести до начала лечения представлена в табл. 2.2. в соответствии с международным документом GINA (Global Initiative For Asthma — Global strategy for asthma management and prevention — пересмотр 2006 г.), подготовленным Национальными институтами сердца, легких и крови США и ВОЗ.

**Таблица 2.2.** Классификация бронхиальной астмы по степеням тяжести (GINA-2006) до начала лечения

#### Классификация тяжести бронхиальной астмы по клиническим признакам перед началом лечения

##### Интермиттирующая

- Симптомы реже 1 раза в неделю
- Обострения кратковременные
- Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц
- ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ  $\geq 80$  % от должных значений
- Вариабельность ПСВ или ОФВ<sub>1</sub>  $< 20$  %

##### Легкая персистирующая

- Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день
- Обострения могут нарушать активность и сон
- Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц
- ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ  $\geq 80$  % от должных значений
- Вариабельность ПСВ или ОФВ<sub>1</sub>  $\leq 30$  %

##### Персистирующая средней тяжести

- Симптомы ежедневно
- Обострения могут нарушать активность и сон
- Ночные симптомы  $> 1$  раза в неделю
- Ежедневный прием ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия
- Объем ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> 60–80 % от должных значений
- Вариабельность ПСВ или ОФВ<sub>1</sub>  $> 30$  %

##### Тяжелая персистирующая

- Симптомы ежедневно
- Частые обострения
- Частые ночные симптомы бронхиальной астмы
- Ограничение физической активности
- ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ  $< 60$  % от должных значений
- Вариабельность ПСВ или ОФВ<sub>1</sub>  $> 30$  %

Примечания: ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ — пиковая скорость выдоха.

В версии GINA-2005 была представлена также классификация бронхиальной астмы по тяжести течения с учетом объема поддерживающей терапии и ответа на лечение (табл. 2.3).

Согласно прежней версии GINA (2005), классификация тяжести БА у пациентов, уже получающих лечение, должна базироваться на имеющихся клинических признаках и количествах ежедневно принимаемых при этом лекарственных препаратов, т. е. учитываются текущий уровень клинических симптомов и текущая степень лечения. Рекомендуется пациентам с сохраняющимися симптомами легкой персистирующей БА (несмотря на проводимую терапию соответствующей степени) рассматривать как имеющих персистирующую БА средней степени тяжести. Соответственно, у больного с сохраняющимися симптомами персистирующей БА средней степени тяжести (несмотря на проводимое адекватное лечение) должна быть установлена тяжелая персистирующая БА.

Традиционно выделяют также фазу обострения и ремиссии бронхиальной астмы. Нестабильная ремиссия характеризуется уменьшением частоты приступов удушья и их продолжительности, однако приступы астмы не исчезают полностью. Во время ремиссии приступы астмы исчезают, а полное их отсутствие в течение двух лет характеризует стабильную ремиссию.

Большое клиническое значение имеет выделение следующих *клинико-патогенетических вариантов бронхиальной астмы*, предложенных Г. Б. Федосеевым еще в 1982 г.:

- атопический;
- инфекционно-зависимый;
- аутоиммунный;
- стероидозависимый (кортикозависимый);

- дизовариальный;
- холинергический;
- аспириновый;
- нервно-психический;
- адренергический дисбаланс;
- первично измененная реактивность бронхов.

Лечение каждого варианта имеет свои особенности.

В GINA-2006 указывается, что прежняя классификация бронхиальной астмы, основанная больше на мнении экспертов, чем на доказательствах, не рекомендуется больше в качестве основы для принятия заключения о текущем лечении больного так как не позволяет в полной мере предсказать объем терапии, который необходим пациенту, и его ответ на эту терапию. Однако, классификация бронхиальной астмы по степеням тяжести, может быть использована для отбора больных с целью включения их в научные исследования, а также для выделения групп больных, не получающих лечение ингаляционными глюкокортикоидами.

Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести полезна при принятии решения о выборе начальной терапии в ходе первичного осмотра больного.

Важнейшим фактором, ограничивающим ее применение, является ее малая значимость как предиктора необходимости определенной терапии и возможного ответа на эту терапию. В связи с этим в документе GINA-2006 рекомендована классификация бронхиальной астмы по степени контроля (контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая), что соответствует представлению о том, что степень тяжести астмы зависит не только от выраженности ее проявлений, но и от ответа на терапию. С течением времени степень контроля над бронхиальной

**Таблица 2.3.** Классификация бронхиальной астмы по тяжести течения с учетом объема поддерживающей терапии и ответа на лечение в соответствии с GINA (2005)

Симптомы и функция внешнего дыхания на фоне терапии соответствуют	Объем поддерживающей терапии соответствует		
	степени 1: интермиттирующая БА	степени 2: легкая персистирующая БА	степени 3: персистирующая средней тяжести БА
степени 1: интермиттирующее течение	Интермиттирующая	Легкая персистирующая	Персистирующая средней тяжести
степени 2: легкое персистирующее течение	Легкая персистирующая	Персистирующая средней тяжести	Тяжелая персистирующая
степени 3: персистирующее течение средней тяжести	Персистирующая средней тяжести	Тяжелая персистирующая	Тяжелая персистирующая
степени 4: тяжелое персистирующее течение	Тяжелая персистирующая	Тяжелая персистирующая	Тяжелая персистирующая

астмой может меняться. В GINA-2006 под «контролем» понимается устранение проявлений бронхиальной астмы.

Уровни контроля астмы в соответствии с GINA-2006 приведены в табл. 2.4.

В 2002 г. в Великобритании был разработан специальный тест (Asthma Control Test — АСТ™ — Asthma Control Test is a trademark of Quality Metric incorporated), который позволяет пациенту самому сделать заключение, насколько активно он контролирует у себя течение бронхиальной астмы (рис. 2.1). Тест состоит из 5 вопросов, на которые надо выбрать один из вариантов готовых ответов. Каждому ответу соответствует количество баллов (от 1 до 5). Затем количество баллов суммируется. Оценка степени контроля над бронхиальной астмой проводится следующим образом. Сумма баллов 25 свидетельствует о полном контроле (при этом качество жизни, конечно, хорошее), сумма баллов 20–24 указывает на неполный контроль (астма снижает качество жизни, но не очень сильно), сумма меньше 19 баллов говорит об отсутствии контроля (астма резко нарушает качество жизни). Тест по контролю над бронхиальной астмой одобрен Российским респираторным обществом.

## Цели лечения

Основными целями лечения бронхиальной астмы являются:

- установление и поддержание контроля над проявлениями бронхиальной астмы (главная цель лечения); критерии контролируемой бронхиальной астмы приведены выше;
- предупреждение обострений заболевания;
- поддержание дыхательной функции на уровне, максимально близком к нормальному;
- поддержание нормальной жизнедеятельности и оптимального качества жизни;
- предотвращение побочных эффектов при лечении;
- предотвращение развития необратимого компонента бронхиальной обструкции;
- предотвращение летального исхода заболевания.

Лечение больных бронхиальной астмой должно начинаться с оценки контроля над течением заболевания и должно быть направлено на достижение контроля и индивидуализированным, учитывать этиологический, клинико-патогенетические варианты и включать:

- элиминационные мероприятия (устранение контакта со значимыми для данного больного и потенциальными аллергенами при аллергической БА, а также неспецифическими раздражителями при неаллергической БА);
- лекарственную терапию (патогенетическую и симптоматическую);
- немедикаментозные методы лечения (натуротерапию).

Основное значение в фазу обострения бронхиальной астмы имеет лекарственная терапия. Она

Таблица 2.4. Уровни контроля бронхиальной астмы (GINA-2006)

Характеристики	Контролируемая бронхиальная астма (все нижеперечисленное)	Частично контролируемая бронхиальная астма (любое проявление в течение любой недели)	Неконтролируемая бронхиальная астма
Дневные симптомы	Нет (или ≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	Наличие 3 или более признаков частично контролируемой бронхиальной астмы в течение любой недели
Ограничения активности	Отсутствуют	Любые	
Ночные симптомы / пробуждения из-за астмы	Отсутствуют	Любые	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Нет (или ≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> )	Нормальная	< 80 % от должного или лучшего для данного пациента показателя	
Обострения	Отсутствуют	≥ 1 за последний год	1 в течение любой недели



1: В каждом вопросе выберите ответ, который Вам подходит, обведите соответствующую ему цифру и впишите ее в квадратик справа. Постарайтесь честно отвечать на вопросы. Это поможет Вам и Вашему врачу подробно обсудить, как Вы справляетесь с астмой.

	Баллы
<p><b>Вопрос 1.</b> Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?</p> <p>Все время    ①    Очень часто    ②    Иногда    ③    Редко    ④    Никогда    ⑤</p>	<input type="text"/>
<p><b>Вопрос 2.</b> Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?</p> <p>Чаше чем 1 раз в день    ①    1 раз в день    ②    От 3 до 6 раз в неделю    ③    1 или 2 раза в неделю    ④    Ни разу    ⑤</p>	<input type="text"/>
<p><b>Вопрос 3.</b> Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди?)</p> <p>4 ночи в неделю или чаще    ①    2–3 ночи в неделю    ②    1 раз в неделю    ③    1 или 2 раза    ④    Ни разу    ⑤</p>	<input type="text"/>
<p><b>Вопрос 4.</b> Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беротек, Беродуал, Атровент, Сальбутамол, Саламол, Сальбен, Астмопент) или небулайзер (азрозольный препарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин Небулы)?</p> <p>3 раза в день или чаще    ①    1 или 2 раза в день    ②    2 или 3 раза в неделю    ③    1 раз в неделю или реже    ④    Ни разу    ⑤</p>	<input type="text"/>
<p><b>Вопрос 5.</b> Как бы Вы оценили, насколько Вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?</p> <p>Совсем не удавалось контролировать    ①    Плохо удавалось контролировать    ②    В некоторой степени удавалось контролировать    ③    Хорошо удавалось контролировать    ④    Полностью удавалось контролировать    ⑤</p>	<input type="text"/>
<p>2: Сложите баллы и запишите полученный результат</p>	<b>ИТОГО</b> <input type="text"/>

Рис. 2.1. Тест по оценке контроля над бронхиальной астмой (АСТ™).

предусматривает подавление воспалительных изменений слизистой оболочки бронхов и восстановление их нормальной проходимости. Объем медикаментозной терапии регулярно переоценивается в зависимости от достижения контроля.

## Лечение аллергической (атопической) бронхиальной астмы

Лечебная программа включает следующие направления:

1. Устранение воздействия факторов риска обострения бронхиальной астмы или персистирования ее симптомов.

2. Этиологическое лечение (исключение аллергенов из окружающей больного среды, исключение контакта больного с аллергенами).
3. Специфическая гипосенсибилизация
4. Неспецифическая гипосенсибилизация.
5. Иммуномодулирующая терапия.
6. Медикаментозная терапия:
  - a) базисные препараты для контроля заболевания;
  - b) препараты для купирования приступа бронхиальной астмы (несложная терапия).
7. Немедикаментозное лечение (натуротерапия), физиолечение.
8. Обучение в астма-школе.

## Устранение воздействия факторов риска обострения бронхиальной астмы или персистирувания ее симптомов.

Приступая к лечению больных аллергической бронхиальной астмой, целесообразно проанализировать наличие у больного факторов риска, способствующих возникновению БА, и группы факторов риска, способствующих ее обострению.

Потенциальные факторы риска возникновения БА подразделяются на внутренние (врожденные характеристики организма) и внешние факторы.

### Внутренние факторы риска развития бронхиальной астмы

Внутренние факторы обуславливают предрасположенность человека к развитию БА и включают:

- генетическую предрасположенность;
- атопию;
- гиперреактивность дыхательных путей;
- женский пол;
- расовую/этническую принадлежность.

Атопия (способность организма к гиперпродукции IgE в ответ на воздействие аллергенов окружающей среды) и гиперреактивность дыхательных путей являются наследуемыми факторами риска и контролируются генами, расположенными в 5-й хромосоме. Здесь же локализируются гены, контролирующие синтез  $\beta_2$ -адренорецепторов. Разуместся, устранить внутренние факторы риска развития бронхиальной астмы невозможно, но лицам, практически здоровым, но имеющим эти факторы, необходимо вести здоровый образ жизни и тщательно избегать внешних факторов риска развития бронхиальной астмы и факторов, способствующих ее обострению.

### Внешние факторы риска развития бронхиальной астмы

Внешние факторы риска развития бронхиальной астмы многочисленны, они способствуют развитию заболевания у предрасположенных людей. К внешним факторам относятся:

- домашние аллергены (домашняя пыль и содержащиеся в ней клещи *Dermatophagoides pteronyssimus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides microceras* и *Euroglyphus maine*); аллергены домашних животных — кошек, собак; аллергены грызунов — крыс,

мышей и др.; аллергены тараканов; аллергены плесневых и дрожжевых грибов);

- внешние аллергены (пыльца деревьев, трав, сорняков; кустарников, некоторых цветов; аллергены плесневых и дрожжевых грибов, переносимые по воздуху вне помещений);
- профессиональные сенсибилизаторы (их известно более 360, к ним относятся белки животных, насекомых, растительные белки, неорганические вещества — соли платины, ванадия, кобальта персульфат; органические вещества — антибиотики, формальдегид, гексамтилететрамин и др.);
- курение активное и пассивное;
- респираторные инфекции;
- воздушные поллютанты — различные химические вещества, которые при накоплении в атмосфере вызывают раздражение ирритативных рецепторов бронхов, повреждают мерцательный эпителий, стимулируют продукцию медиаторов воспаления и аллергии и тем самым способствуют развитию бронхиальной астмы; наиболее широко распространенные поллютанты — окись углерода, двуокись серы, диоксид азота, пыль, озон, продукты неполного сгорания бензина и др.);
- ожирение.

Устранение указанных факторов уменьшает риск развития бронхиальной астмы.

### Факторы риска обострения бронхиальной астмы и персистирувания ее симптомов

Знание этих факторов чрезвычайно важно, потому что устранение или предупреждение их влияния на больного бронхиальной астмой позволяет предупредить или уменьшить выраженность и длительность обострения заболевания. К этой группе факторов относятся:

- домашние и внешние аллергены (см. выше);
- поллютанты помещений и внешние воздушные поллютанты;
- физическая нагрузка и гипервентиляция, особенно в сочетании с вдыханием холодного, сухого или горячего воздуха;
- изменения погоды (низкая температура воздуха, высокая влажность, морозный воздух, возрастание концентрации в воздухе пыли и пыльцы растений во время сильного ветра перед грозой и во время грозы, высокая концентрация озона в воздухе после грозы);
- некоторые пищевые продукты, пищевые добавки (в частности, добавление в пищу не-

которых консервантов: глютамата натрия, аспирин, метабисульфит, пищевых красителей);

- лекарственные вещества (аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства, β-адреноблокаторы, рентгеноконтрастные вещества, дипиридамо, нитрофурантоин — вызывает острый бронхоспазм, интерлейкин-2, пропafenон, протамин, винбластин, митомицин, кокаин, героин и др.);
- чрезмерные психоэмоциональные нагрузки, стрессовые ситуации;
- ринит, синусит, полипоз, особенно часто обостряющиеся (лечение этих заболеваний часто приводит к уменьшению частоты и длительности обострений бронхиальной астмы);
- курение (активное и пассивное);
- воздействие ирритантов (бытовые аэрозоли, резкие запахи);
- гастроэзофагеальный рефлюкс (течение бронхиальной астмы может улучшиться при коррекции гастроэзофагеального рефлюкса).

### Этиологическое лечение

Важнейшим этапом этиологического лечения является *элиминационная терапия* — полное и постоянное прекращение контакта больного с причинно-значимым аллергеном, т. е. аллергеном или группой аллергенов, вызывающих приступ БА. Эта терапия проводится после выявления аллергена с помощью специальной аллергологической диагностики.

Полное прекращение контакта с аллергеном на ранних этапах болезни, когда нет осложнений, может быть очень эффективным и часто приводит к выздоровлению.

*При гиперчувствительности к шерсти домашних животных, дафниям (входят в состав корма для аквариумных рыбок), профессиональным факторам* необходимы изменение бытовых условий и рациональное трудоустройство (не заводить в квартире домашних животных, аквариумов, оставить работу с профессиональными вредностями).

При наличии аллергии к перхоти лошади больному нельзя вводить сыворотки противостолбнячную, противостафилококковую, т. к. возможно развитие перекрестных аллергических реакций с сывороткой лошади, которая используется при изготовлении указанных препаратов. Нельзя носить одежду из меха или шерсти животного, являющегося аллергеном (например, свитер из ангорской шерсти, мохера — при аллергии к шерсти овец).

Домашние животные — собаки и особенно кошки часто являются причиной бронхиальной астмы. Аллергены этих животных находятся в слюне, моче, в слущенном кожном эпителии. Наиболее аллергенны кошки. Основной аллерген кошек белок Fel d1 обнаружен на шкуре кошек, в секрете сальных желез и в моче. Этот аллерген имеет очень маленькие размеры (около 3–4 микрон в диаметре) и с вдыхаемым воздухом легко проникает в дыхательные пути, в том числе мелкие бронхи, вызывая их раздражение и приступ бронхиальной астмы.

Аллерген кошек Fel d1 может с одеждой владельцев кошек пассивно переноситься в другие дома и вызывать у предрасположенных лиц развитие бронхиальной астмы, даже если у них дома нет кошек.

Собаки продуцируют два аллергена-протеина Can f1 и Can f2. Между аллергенами собак и кошек существует перекрестная реактивность. 30 % больных аллергией (в том числе страдающих бронхиальной астмой) дают положительные кожные тесты с аллергенами собак, выделенными из собачьей шерсти и перхоти. Аллергическая сенсibilизация к собакам среди больных бронхиальной астмой распространена меньше, чем аллергия к кошкам, однако, проблема остается актуальной. Учитывая все вышеизложенное, больной бронхиальной астмой не должен держать дома собак и кошек. Следует учесть, что иногда должно пройти много месяцев после удаления животных, прежде чем концентрация аллергенов домашних животных в доме станет минимальной.

Необходимо предпринять все усилия, чтобы избавиться от тараканов, так как в некоторых квартирах из аллергенов может быть сенсibilизация, равно как и сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли. Аллергены некоторых видов тараканов детально изучены (в частности, немецкого и американского), и концентрация их в домашней пыли может быть измерена с помощью определенных методик с использованием моноклональных антител.

Мероприятия по борьбе с тараканами включают законопачивание мест их обитания, шпательование трещин в стенах, полах, уменьшение влажности, хранение пищи в местах и упаковке, недоступной для тараканов, химическую дезинсекцию.

*При гиперчувствительности к пыльце растений* необходимо максимально сократить возможные контакты с пыльцой (в период опыления растений не выезжать в лес, поле, не работать в саду, воздерживаться от выхода на улицу в сухую

ветреную погоду, днем и вечером, т. е. в то время, когда концентрация пылицы в воздухе наиболее велика), закрывать окна и двери.

У многих больных, страдающих пыльцевой бронхиальной астмой, возможна непереносимость многих фитопрепаратов и пищевых продуктов за счет перекрестных реакций с пылевыми аллергенами (табл. 2.5). Это необходимо учитывать при лечении и исключать из рациона соответствующие пищевые продукты. При употреблении названных продуктов возможно обострение пыльцевой бронхиальной астмы и других симптомов поллиноза.

При гиперчувствительности к домашней пыли необходимо учесть, что основными аллергенами домашней пыли являются клещи или грибки. Оптимальные условия для роста клещей — относительная влажность воздуха 80 % и температура 25 °С. Число клещей возрастает в сезоны с повышенной влажностью. Эти же условия благоприятны и для развития грибов.

Основное место скопления клещей — матрацы, мягкая мебель, ковры, ворсовые ткани, чучела животных, плюшевые игрушки, книги. Матрацы следует покрывать моющимися, непроницаемым пластиком и подвергать влажной уборке один раз в неделю. Рекомендуются убрать из квартиры ковры, плюшевые игрушки, ворсовые, шерстяные и ватные одеяла, поместить книги на застекленные полки, регулярно менять постельное белье, мыть обои и проводить уборку с помощью пылесоса, облучать помещение ультрафиолетовыми лучами: летом — с помо-

щью прямого солнечного света, зимой — с помощью ультрафиолетовых ламп.

В международном документе «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA-2006) перечисляются следующие мероприятия для снижения воздействия аллергенов домашней пыли:

- надевать непроницаемое покрытие на матрацы, подушки, одеяла;
- стирать еженедельно все постельные принадлежности в горячей воде 55–60 °С;
- заменить ковры и ковровые покрытия линолеумом или паркетом;
- обрабатывать ковры акарицидами или дубильной кислотой;
- заменить мебель с тканевой обивкой на кожаную;
- хранить в закрытых шкафах предметы, на которых собирается пыль;
- использовать пылесосы со специальными фильтрами и пылесборниками с толстыми стенками;
- заменить гардины на жалюзи или занавески, легко стирающиеся в горячей воде;
- стирать мягкие игрушки в горячей воде или периодически замораживать.

В больничных палатах количество клещей составляет менее 2 % от их числа в квартирах, поэтому госпитализация улучшает состояние больных.

При пищевой бронхиальной астме необходимо устранение из пищи аллергена, вызывающего приступ бронхиальной астмы (элиминационная диета), а также «облигатных» пищевых аллерги-

**Таблица 2.5.** Варианты непереносимости растительных аллергенов, пищевых продуктов и лекарственных растений при поллинозе (А. В. Емельянов, 1997)

Возможные перекрестные аллергические реакции на пыльцу			
Этиологический фактор	Пыльца, листья, стебли растений	Растительные пищевые продукты	Лекарственные растения
Береза	Лещина, ольха, яблоня	Яблоки, груши, вишня, черешня, персики, сливы, абрикосы, морковь, сельдерей, картофель, баклажаны, перец	Березовый лист (почка, ольховые шишки, препараты белладонны)
Дикорастущие сорные злаки (timoфеевка, овсяница, ежа)	—	Пищевые злаки (свес, пшеница, ячмень, рожь), щавель	—
Полынь	Георгины, ромашка, одуванчик, подсолнечник	Цитрусовые, подсолнечное масло, халва, семена подсолнуха, мед	Тысячелистник, мать-и-мачеха, ромашка, девясил, чабрец, пижма, календула, череда
Лебеда, амброзия	Подсолнечник, одуванчик	Свекла, шпинат, дыня, бананы, семена подсолнечника, подсолнечное масло	—

нов (см. раздел «Лечение пищевой бронхиальной астмы»).

При лекарственной бронхиальной астме необходимо отменить препарат, вызывающий заболевание или его обострение, а также не применять препараты, вызывающие перекрестные аллергические реакции (табл. 2.6).

Одним из важнейших факторов в развитии бронхиальной астмы является загрязнение воздуха поллютантами. Основными поллютантами являются: механические частицы, оксид и двуокись азота, угарный и углекислый газ, двуокись серы, формальдегид, биологически активные вещества, компоненты табачного дыма. Указанные вещества поступают в дыхательные пути не только во время пребывания больного на улице, поллютанты легко проникают также внутрь помещений и далее вместе с выдыхаемым воздухом поступают в бронхи и вызывают приступ бронхиальной астмы. В связи с этим в комплексном лечении больных бронхиальной астмой целесообразно использовать высокоскоростные системы очистки воздуха. Современные воздухоочистители равномерно очищают воздух во всем помещении (палата, квартира) независимо от места установки. С помощью специальных фильтров они улавливают аллергены, бактерии, вирусы, пыльцу растений, домашнюю пыль и другие загрязнители воздуха, что значительно снижает выраженность обострения брон-

хиальной астмы, а иногда позволяет полностью избавиться от этого заболевания.

Необходимо немедленно прекратить курение, оградить пациента от пассивного курения, предусмотреть вывод всех вытяжек и вентиляционных отверстий наружу, обеспечить правильное техническое обслуживание систем отопления. Правильно сконструированные и правильно эксплуатируемые дымоходы и вытяжки снижают или даже полностью устраняют воздействие на дыхательные пути угарного газа, двуокиси азота, оксида азота. Чрезвычайно важно избегать использования бытовых аэрозолей и летучих органических веществ, красок. Полезно кондиционирование воздуха. При необходимости выхода из помещения в период неблагоприятных метеоусловий и загрязненности воздуха поллютантами необходимо предварительно сделать ингаляцию  $\beta_2$ -адреностимулятора короткого действия и свести до минимума время пребывания вне помещения.

При доказанной роли профессиональных аллергенов и вредных производственных факторов в развитии бронхиальной астмы обязательным является исключение дальнейшего влияния этих веществ на организм больного, возможно, его трудоустройство.

Целесообразно использовать *безаллергогенные палаты* в лечении больных ингаляционной аллергией (обычно при тяжелой сенсibilизации к

Таблица 2.6. Перекрестные аллергогенные свойства лекарственных препаратов (А. В. Емельянов, 1996)

Препарат, вызывающий аллергию	Препараты, которые нельзя применять в связи с перекрестной аллергией
Зуфиллин, диафиллин, аминофиллин Аминазин	Производные этилендиамина (супрастин, этамбутол) Производные фенотиазина: антигистаминные препараты (гипольфен, дипразин); нейрорептики (пропазин, тизерцин, этаперазин, мажептил, соналакс и др.); антиаритмические препараты (этмозин, этацизин); антидепрессанты (фторацизин)
Препараты группы пенициллина Новокаин	Цефалоспориновые антибиотики Местные анестетики (анестезин, лидокаин, тримекаин, дикаин) и содержащие их лекарства (меновазин, сульфокамфокаин) Сульфаниламиды Производные сульфаниламочевины — гипогликемизирующие средства (глибенкламид, гликвидон, глипизид, гликлазид — предиян, диабетон, хлорпропамид и др.) Диуретики — дихлотиазид, циклометиазид, фуросемид, буфеннокс, клопамид, индапамид, диакарб и др.) Рентгеноконтрастные йодосодержащие средства Неорганические йодиды (калия йодид, раствор Люголя, натрия йодид) Тироксин, трийодтиронин

пыльце растений). Эти палаты снабжены системой тонкой очистки воздуха от аэрозольных смесей (пыль, туман, пыльца растений и т. д.). Воздух очищается от всех аллергических примесей и поступает в палату. Кратность обмена — 5 раз в час. Для очищения воздуха используются полимерные тонковолоконные фильтрующие материалы из перхлорвинила.

**Изоляция больного от окружающих его аллергенов** (постоянная или временная перемена места жительства, например, на период цветения растений, перемена места и условий работы и т. д.) производится в случае невозможности элиминации аллергена при выраженной поливалентной аллергии.

### Специфическая гипосенсибилизация

Специфическая гипосенсибилизация (специфическая иммунотерапия, аллергенспецифическая терапия) — создание устойчивости к действию аллергена, ответственного за гиперсенсибилизацию, путем профилактического введения этого аллергена в постепенно и строго индивидуально повышаемых дозах, начиная с субпороговых.

Метод специфической гипосенсибилизации (иммунотерапии) применяется при невозможности полного прекращения контакта с этиологически значимым аллергеном (например, у больных с сенсибилизацией к домашней пыли, пыльце растений, плесневым грибам, бактериальным аллергенам и т. д.) или когда с помощью медикаментозного лечения, включая ингаляционные глюкокортикостероиды, не удается контролировать течение бронхиальной астмы (Voussquet и соавт., 1998).

Начинают введение аллергена с очень малой дозы (1 : 1 000 000—0,1 мл), в дальнейшем дозу постепенно увеличивают.

Механизм действия специфической гипосенсибилизации:

- Образование блокирующих антител IgG;
- уменьшение синтеза IgE;
- индукция Т-супрессоров;
- активация полиморфно-ядерных лейкоцитов;
- усиление фагоцитоза;
- снижение чувствительности клеток-мишеней аллергических реакций к аллергенам и медиаторам аллергии;
- развитие иммунологической толерантности;
- повышение уровня IgA в бронхиальной слизи;
- стабилизация мембран тучных клеток.

Используемые для специфической иммунотерапии аллергены бывают различного вида (водно-солевые, очищенные аллергены, активные фрак-

ции аллергенов, химические модифицированные аллергены, обладающие усиленными иммуногенными и ослабленными аллергенными свойствами, пролонгированные аллергены).

Специфическая иммунотерапия эффективна при бронхиальной астме, вызванной аллергией к пыльце, клещам домашней пыли, перхоти животных, грибам (*Alternaria*), но только при использовании стандартизированных экстрактов, тщательном контроле, мониторинговании клинического течения заболевания (Н. П. Княжеская, 2002).

Специфическая иммунотерапия дает положительный терапевтический эффект при пыльцевой бронхиальной астме — у 70 % больных, при бытовой бронхиальной астме — у 80–95 % при длительности болезни менее 8 лет.

У больных пыльцевой бронхиальной астмой проводят предсезонный курс лечения.

А. Остроумов (1979) показал высокую эффективность специфической иммунотерапии с использованием очищенного аллергена из пыльцы амброзии.

В последние годы создаются направленные химически модифицированные лечебные аллергены:

- аллергоиды — формализованные аллергены;
- толерогены — аллергены, денатурированные мочевиной.

Эти препараты вызывают стойкую супрессию IgE-антител, стимулируют образование IgG-антител. Они обладают низкой аллергенностью и высокой иммуногенностью.

Применяются также **аллерговакцины** — это комплексы очищенных аллергенов с синтетическими полимерами-носителями. Такие препараты угнетают образование аллергических реагенов (IgE-антител), но усиливают синтез блокирующих IgG-антител. Получен комплекс из аллергена пыльцы тимотефевки и синтетического полимера полиоксидония.

Для уменьшения риска развития побочных явлений (анафилактического шока и обострения бронхиальной астмы) специфической гипосенсибилизации (специфической иммунотерапии) и повышения эффективности этого метода лечения необходимо соблюдать следующие условия:

- проводить специфическую иммунотерапию должен только врач-аллерголог, прошедший специальную подготовку и владеющий этим методом лечения;
- использовать специфическую иммунотерапию только в фазе ремиссии бронхиальной астмы;

- контролировать пиковую скорость выдоха за первую секунду в ходе специфической гипосенсибилизации;
- начинать проведение специфической гипосенсибилизации только в стационаре, в дальнейшем при хорошей переносимости лечения его можно продолжать амбулаторно под наблюдением аллерголога;
- наблюдать больного не менее 30–60 минут после введения лечебного аллергена.

Специфическая иммунотерапия более эффективна у детей и молодых людей, чем у людей старшего возраста. У больных полливалентной аллергией специфическая иммунотерапия может оказаться неэффективной. Следует отметить, что в настоящее время отсутствуют исследования с позиций доказательной медицины, в которых проводилось бы сравнение специфической иммунотерапии и медикаментозного лечения бронхиальной астмы, включая ингаляционные глюкокортикостероиды.

### Противопоказания к специфической иммунотерапии

- Обострение бронхиальной астмы и хронических очагов инфекции;
- обострение сопутствующих заболеваний — сахарного диабета, заболеваний почек, печени, гипертонической болезни, ИБС, токсического зоба, заболеваний крови, системных заболеваний соединительной ткани, других аллергических заболеваний;
- наличие необратимых изменений легочной ткани (эмфиземы, пневмосклероза), дыхательной или сердечной недостаточности;
- длительная терапия глюкокортикостероидами;
- психические заболевания;
- онкологические заболевания;
- беременность и лактация;
- активный ревматический процесс.

В последние годы применяется новое направление для лечения иммунных комплексов, состоящих из аллергенов (клещевых и пыльцевых) и специфических аутологических антител. В процессе лечения происходит нарастание титра антиидиотипических иммуноглобулинов. Метод является безопасным, возможно снижение дозы вводимого аллергена.

### Неспецифическая десенсибилизация

Неспецифическая десенсибилизация (гипосенсибилизация) — это использование средств и ме-

тодов, вызывающих снижение гиперсенсибилизации к различным (не обязательно специфическим) антигенам-аллергенам.

К неспецифической гипосенсибилизации относится лечение *гистаглобулином*, *аллергоглобулином*.

Гистаглобулин и аллергоглобулин являются средствами неспецифической десенсибилизации. В одной ампуле (3 мл) *гистаглобулина* (гистаглобулина) содержится 0,1 мкг гистамина и 6 мг  $\gamma$ -глобулина из человеческой крови.

Механизм действия заключается в выработке противогистаминовых антител и повышении способности сыворотки инактивировать гистамин.

Методика лечения: гистаглобулин вводится подкожно — вначале 1 мл, затем через 3 дня 2 мл, а далее делают еще три инъекции по 3 мл с интервалами в 3 дня, при необходимости через 1–2 месяца курс повторяют.

Можно использовать другую методику лечения гистаглобулином: препарат вводят подкожно два раза в неделю, начиная с 0,5 мл и увеличивая дозу до 1–2 мл, курс состоит из 10–15 инъекций. Гистаглобулин эффективен при пыльцевой и пищевой сенсибилизации, атопической бронхиальной астме, крапивнице, отеке Квинке, аллергическом рините.

**Противопоказания** к применению гистаглобулина: менструация, высокая температура тела, лечение глюкокортикостероидами, период обострения БА, миома матки.

*Аллергоглобулин* — это плацентарный  $\gamma$ -глобулин в сочетании с гонадотропином. Препарат обладает высокой гистаминозащитной способностью. Выпускается в ампулах по 0,5 мл. Аллергоглобулин вводится внутримышечно в дозе 10 мл один раз в 15 дней (всего 4 инъекции) или внутримышечно — по 2 мл через 2 дня (4–5 инъекций).

Близким по механизму действия и эффективности к аллергоглобулину является *противоаллергический иммуноглобулин*. Он содержит блокирующие антитела — IgG. Препарат вводят внутримышечно по 2 мл с интервалом в 4 дня, всего 5 инъекций.

Возможно сочетанное применение аллергоглобулина с его быстрым антиаллергическим эффектом (блокирование свободного гистамина) и гистаглобулина (выработка «антигистаминового иммунитета» — длительное замедленное действие) по следующей схеме: один раз в неделю внутримышечно вводят 5 мл аллергоглобулина и 3 мл гистаглобулина подкожно. Курс — 3 таких комплекса в течение 3 недель. Лечение гистаг-

лобулином и аллергоглобулином проводится только в периоде ремиссии, повторные курсы возможны через 4–5 месяцев. Так как аллергоглобулин и противоаллергический иммуноглобулин содержат гонадотропные гормоны, они противопоказаны в пубертатном периоде, при миоме матки, мастопатии. Эффективность неспецифической гипосенсибилизации невелика, и в настоящее время она применяется очень редко.

## Иммуномодулирующая терапия

Иммуномодулирующая (иммунокорректирующая) терапия — это группа методов лечения, нормализующих работу иммунной системы. Эффективность этих методов не изучалась с позиций доказательной медицины, однако иммунокорректирующая терапия может быть полезна в комплексном лечении больных бронхиальной астмой по определенным показаниям.

### Основные показания к иммунокорректирующей терапии

- Резистентная к терапии атопическая (аллергическая) бронхиальная астма, часто рецидивирующая;
  - инфекционно-зависимая бронхиальная астма.
- Перед назначением иммунокорректирующих лекарств и методов необходимо произвести изучение функционального состояния иммунной системы.

Наиболее часто применяются следующие иммунокорректирующие лекарственные препараты и методы иммунокоррекции.

#### Лечение тималином

*Тималин* — комплекс полипептидных фракций, полученный из тимуса крупного рогатого скота. Препарат регулирует количество и функцию В- и Т-лимфоцитов, стимулирует фагоцитоз, репаративные процессы, нормализует активность Т-киллеров. Выпускается во флаконах (ампулах) по 10 мг, растворяется в изотоническом растворе натрия хлорида. Вводится внутримышечно по 10 мг 1 раз в день, в течение 5–7 дней. Ю. И. Зиборов и Б. М. Услонцев (1989) показали, что лечебный эффект тималина наиболее выражен у лиц с непродолжительным сроком болезни (2–3 года) при нормальной или сниженной активности Т-лимфоцитов-супрессоров. Иммуногенетическим маркером положительного эффекта является наличие HLA-DR2.

#### Лечение Т-активинном

*Т-активин* получен из тимуса крупного рогатого скота и представляет смесь полипептидов с молекулярной массой от 1500 до 6000 дальтон. Оказывает нормализующее влияние на функцию Т-лимфоцитов. Выпускается в ампулах по 1 мл 0,01 % (т. е. по 100 мкг). Вводится внутримышечно один раз в день в дозе 100 мкг, курс лечения 5–7 дней. Иммуногенетическим маркером положительного эффекта является наличие HLA-B27.

#### Лечение тимоптином

*Тимоптин* — иммуномодулирующий препарат тимуса, содержащий комплекс иммуноактивных полипептидов, включая α-тимозин. Препарат нормализует показатели Т- и В-лимфоцитов, активирует фагоцитарную функцию нейтрофилов. Выпускается в виде лиофилизированного порошка по 100 мкг, перед введением растворяется в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида. Вводится подкожно в дозе 70 мкг/м<sup>2</sup> (т. е. для взрослых обычно 100 мкг) один раз в 4 дня, курс лечения 4–5 инъекций.

#### Лечение натрия нуклеинатом

*Натрия нуклеинат* получен при гидролизе дрожжей, стимулирует функцию Т- и В-лимфоцитов и фагоцитарную функцию лейкоцитов, назначается внутрь по 0,1–0,2 г 3–4 раза в день после еды 2–3 недели.

#### Антилимфоцитарный глобулин

*Антилимфоцитарный глобулин* представляет собой иммуноглобулиновую фракцию, выделенную из сыворотки крови животных, иммунизированных Т-лимфоцитами человека. В малых дозах препарат стимулирует Т-супрессорную активность лимфоцитов, что способствует уменьшению продукции IgE (реагинов). Поэтому препарат применяется для лечения атопической бронхиальной астмы. Б. М. Услонцев (1990) рекомендует применять антилимфоцитарный глобулин в дозе 0,4–0,8 мг на 1 кг массы тела больного внутривенно капельно, курс лечения состоит из 3–6 вливаний. Клинический эффект наблюдается через 2–3 месяца после окончания лечения, наиболее часто у лиц-носителей антигена HLA-В35 и заключается в урежении или прекращении приступов астмы. Существенных побочных эффектов не наблюдается.



## Гемосорбция

*Гемосорбция* рассматривается как метод дезинтоксикации (при прохождении крови через гемосорбент удаляются токсины) и иммунокоррекции (активируются функция лимфоцитов, фагоцитов, повышается количество рецепторов к кортизолу на поверхности мембран лимфоцитов).

Гемосорбция оказалась эффективной при atopической бронхиальной астме, в том числе при поливалентной аллергии и при кортикозависимой кортикорезистентной бронхиальной астме. После гемосорбции повышается эффективность лекарственной терапии.

Гемосорбция нередко эффективна у лиц с неустановленным аллергеном. После гемосорбции удается выявить «виновника» аллергии (т. е. причину бронхиальной астмы). Гемосорбция противопоказана при обострении инфекции в бронхопульмональной системе.

## Экстракорпоральная иммуносорбция

*Экстракорпоральная иммуносорбция* — метод, основанный на удалении из кровотока больных специфических IgE-реагинов при пропускании крови через сорбент, на котором иммобилизованы аллергены, вызывающие развитие астмы, (например, аллерген домашней пыли и др.). Специфические IgE реагируют с аллергенами и осаждаются на сорбенте. Метод показан при тяжелом течении atopической бронхиальной астмы, низкой эффективности специфической иммунотерапии и традиционного лечения заболевания. Экстракорпоральная иммуносорбция способствует также увеличению количества  $\beta_2$ -адренорецепторов в бронхах.

## Моноклональная анти-IgE-иммуносорбция

*Моноклональная анти-IgE-иммуносорбция* заключается в удалении из организма больного реагинов при пропускании крови через сорбент, содержащий моноклональные антитела к IgE. Этот метод может быть применен у больных бронхиальной астмой, sensibilizированных к большому числу аллергенов, по тем же показаниям, что и экстракорпоральная иммуносорбция.

## Плазмаферез

*Плазмаферез* — удаление плазмы больного (вместе с ней удаляются реагины) и замена ее плазмозаменителем. Метод применяется при тяжелых, резистентных к лечению формах бронхиальной астмы.

## Механизм лечебного действия плазмафереза

- дезинтоксикация;
- иммунокорригирующее влияние;
- коррекция реологических свойств крови и улучшения микроциркуляции в легких;
- повышение активности глюкокортикоидных рецепторов в бронхах;
- уменьшение воспалительного процесса в бронхах (прежде всего эозинофильного компонента воспаления);
- повышение насыщения крови кислородом;
- повышение чувствительности клеток бронхопульмональной системы к лечебным мероприятиям.

Объем удаляемой плазмы составляет 30–40 % объема плазмы, циркулирующей в кровеносном русле. Объем плазмозаменителя превышает объем удаленной плазмы на 30 %. Производится 2–5 процедур плазмафереза с интервалами в 2–3 дня.

Метод плазмафереза можно применять при всех вариантах бронхиальной астмы, но наиболее эффективен он при atopической форме заболевания. Плазмаферез также высокоэффективен при астматическом статусе в сочетании с терапией глюкокортикоидами.

## Противопоказания к плазмаферезу

- Абсолютные — эпилепсия, склонность к тромбообразованию;
- относительные — возраст старше 60 лет, недостаточность кровообращения II Б и III ст; анемия; гипотония; нарушения сердечного ритма.

## Лимфоцитаферез

*Лимфоцитаферез* — удаление из крови цитотоксических лимфоцитов. Показания те же, что для плазмафереза.

## Тромбоцитаферез

*Тромбоцитаферез* — удаление из крови тромбоцитов. Тромбоциты играют важную патогенетическую роль в развитии бронхиальной астмы. У больных БА отмечено повышение агрегации тромбоцитов, нарушения микроциркуляции. Тромбоциты, наряду с тучными клетками, альвеолярными макрофагами, эозинофилами продуцируют фактор, активизирующий тромбоциты (ФАТ), способствующий развитию бронхоспазма, клеточной инфильтрации и отеку слизистой оболочки бронхов.

Тромбоцитаферез эффективен у 90 % больных atopической БА. Лечебный эффект тромбоцитафереза обусловлен нормализацией агрегационной способности тромбоцитов, уменьшением выделенных ими ФАТ, участвующего в развитии воспаления при БА.

### Энтеросорбция

Энтеросорбция (см. раздел «Разгрузочно-диетическая терапия») наиболее широко используется при лечении atopической БА, вызванной лекарственной и пищевой аллергией.

### Лазерное облучение и УФО крови

Лазерное облучение и УФО крови обладают иммуномодулирующим воздействием и применяются при бронхиальной астме средней тяжести и тяжелого течения, особенно при наличии кортикозависимости. При лазерном облучении крови снижается потребность в глюкокортикоидах. Методика применения изложена в разделе «Немедикаментозное лечение (натуротерапия) и физиотерапия». В настоящее время отсутствуют исследования, посвященные изучению эффективности иммуномодулирующих методов в лечении бронхиальной астмы, выполненные с позиций доказательной медицины.

### Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия бронхиальной астмы является наиболее важным направлением в лечении этого заболевания, причем основные лекарственные средства изучены с позиций доказательной медицины.

Все лекарственные противоастматические средства делятся следующим образом:

**I группа** — включает препараты, которые обеспечивают контроль за течением бронхиальной астмы, предупреждают обострение заболевания, обеспечивают и поддерживают ремиссию бронхиальной астмы («базисные» средства), они подразделяются на следующие подгруппы:

- а) противовоспалительные средства
  - ингаляционные глюкокортикоиды;
  - стабилизаторы клеточных мембран (интал, тайлед);
  - системные глюкокортикоиды (применяемые внутрь или парентерально);
- б) антилейкотриеновые препараты;
- в) длительно действующие бронходилататоры;
  - $\beta_2$ -адреностимуляторы;

- метилксантины длительно действующие (препараты теофиллина);
- длительно действующий М-холинолитик титропийм бромид;

- г) препараты, блокирующие действие IgE.
- д) другие препараты (малые дозы метотрексата, циклоспорин, препараты золота, макролиды, как препараты со стероидсберегающим эффектом).

**II группа** — лекарственные средства для купирования приступа бронхиальной астмы, ее обострений. Эта группа подразделяется на:

- а)  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого, но быстрого действия;
- б)  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  и  $\alpha$ -адреностимуляторы;
- в) М-холинолитики (антихолинергические средства) короткого, быстрого действия;
- г) системные глюкокортикоидные препараты;
- д) парентеральные препараты теофиллина короткого действия.

Основные лекарственные средства для лечения бронхиальной астмы (глюкокортикоиды, стабилизаторы клеточных мембран,  $\beta_2$ -адреностимуляторы, антихолинергические препараты) вводятся непосредственно в дыхательные пути больного путем ингаляций, что позволяет более эффективно создать высокие концентрации в бронхах и одновременно обеспечить более быстрое наступление лечебного эффекта, а также свести к минимуму системные побочные явления.

Все ингаляционные устройства для лечения больных бронхиальной астмой подразделяются следующим образом:

- а) дозированные аэрозольные ингаляторы (фреонсодержащие или бесфреоновые);
  - б) дозированные аэрозольные ингаляторы со спейсером;
  - в) дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом;
  - г) порошковые ингаляторы (капсульные, резервуарные, блистерные);
  - д) небулайзеры (струйные, ультразвуковые).
- В настоящее время большинство дозированных аэрозольных ингаляторов являются бесфреоновыми. Бесфреоновые дозированные аэрозольные ингаляторы обладают рядом замечательных свойств:
- малотоксичны;
  - не требуют встряхивания ингалятора перед ингаляцией;
  - могут использоваться даже при низких температурах окружающей среды;
  - имеют низкую скорость струи аэрозоля;
  - меньше осаждают препарата в ротоглотке;
  - не разрушают озоновый слой атмосферы;

- низкая токсичность.

Преимущества и недостатки различных ингаляционных устройств для лечения бронхиальной астмы представлены в табл. 2.7.

## Применение небулайзеров, как средств ингаляционной терапии при бронхиальной астме

В настоящее время принято считать, что наиболее оптимальной техникой доставки ингаляционных форм препаратов в дыхательные пути является использование небулайзеров. Небулайзер (от лат. «nebulas» — туман, облачко) — прибор (аппарат), с помощью которого жидкое лекарственное вещество превращается в мелкодисперсный аэрозоль.

В зависимости от вида энергии, превращающей жидкое лекарственное вещество в аэрозоль, небулайзеры подразделяются на:

- струйные (компрессорные, пневматические), использующие струю газа (воздуха или кислорода);
- ультразвуковые, использующие энергию высокочастотных колебаний пьезокристалла.

### Струйные небулайзеры

Как указывалось выше, в струйных (компрессорных) небулайзерах образование аэрозоля происходит с помощью струи сжатого воздуха или кислорода. Они состоят из компрессора (он является источником потока газа) и небулайзерной камеры (в ней происходит распыление жидкого лекарственного вещества). Кроме того, в небу-

**Таблица 2.7.** Сравнительная характеристика различных ингаляционных устройств для лечения больных бронхиальной астмой (С. Н. Авдева, 2005)

Устройство	Преимущества	Недостатки
Дозированные аэрозольные ингаляторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Портативность,</li> <li>● быстрая ингаляция,</li> <li>● низкая стоимость,</li> <li>● не требуется заправка препарата перед ингаляцией</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Необходимость координации действий, в частности с вдохом,</li> <li>● невозможность использования при тяжелом обострении бронхиальной астмы у маленьких детей, пожилых людей,</li> <li>● значительное осаждение препарата в ротоглотке,</li> </ul>
Дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Требуется меньшая координация действий,</li> <li>● уменьшение осаждения препарата в ротоглотке и повышенная легочная депозиция препарата,</li> <li>● относительно небольшая стоимость</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Громоздкость,</li> <li>● возможность поломки клапанов</li> </ul>
Дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом («Легкое дыхание», Беклазон Эко, Саламол Эко)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Простота ингаляции</li> <li>● хорошая координация между вдохом и высвобождением препарата,</li> <li>● высокая легочная депозиция</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Невозможность использования при тяжелом обострении бронхиальной астмы, у маленьких детей,</li> <li>● возможно значительное осаждение препарата в ротоглотке,</li> <li>● сложность использования высоких доз лекарственного средства</li> </ul>
Порошковые ингаляторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Активация вдохом,</li> <li>● хорошая координация между вдохом и высвобождением препарата,</li> <li>● портативность,</li> <li>● не содержат фреон</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Требуется высокий инспираторный поток (&gt; 30 л/мин),</li> <li>● возможно значительное осаждение препарата в ротоглотке,</li> <li>● сложность использования высоких доз препарата,</li> <li>● сложность обращения с устройством</li> </ul>
Небулайзеры	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Не требуется координация действий,</li> <li>● возможно использование в любом возрасте,</li> <li>● возможна доставка препарата в бронхи в высоких дозах,</li> <li>● нет высвобождения фреона</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Шум при работе,</li> <li>● относительно высокая стоимость,</li> <li>● длительность времени ингаляции,</li> <li>● подготовка препарата и устройства для ингаляции,</li> <li>● возможность бактериального загрязнения аппаратуры</li> </ul>

лайзере имеется специальная отражательная заслонка, избирательно удаляющая крупные частицы. Принцип работы струйных небулайзеров заключается в том, что воздух из компрессора проходит через специальное отверстие, на выходе из которого давление падает, что увеличивает скорость поступления газа и приводит к засасыванию жидкости из микрорезервуара через микротрубочки, при этом во время встречи жидкости и воздушного потока происходит образование аэрозоля. Крупные частицы аэрозоля оседают на заслонке и стенках камеры и подвергаются повторному распылению. Мелкие частицы аэрозоля имеют размер 1–5 мкм, оптимальный для проникновения в дистальные бронхи и даже альвеолы. Количество этих мелких аэрозольных частиц (респираторная фракция небулайзера) составляет не менее 50 % от общего количества аэрозольных частиц, образуемых небулайзером.

Различают три основных типа струйных небулайзеров:

- обычные (конвекционные) небулайзеры с постоянным выходом аэрозоля;
- небулайзеры, активируемые вдохом;
- небулайзеры, синхронизированные с дыханием (дозиметрические).

### Конвекционные небулайзеры

Конвекционные (обычные) небулайзеры наиболее распространены. Они генерируют аэрозольные частицы постоянно (в фазу вдоха и выдоха), но в дыхательные пути аэрозоль поступает, естественно, только во время вдоха, (причем всего лишь около 8–10 % от всего образовавшегося аэрозоля). А во время выдоха аэрозоль выходит во внешнюю среду, что экономически невыгодно и снижает эффективность терапии.

Существует вариант конвекционного небулайзера, который позволяет больному самостоятельно прекращать выход аэрозоля во время выдоха во внешнюю среду, однако это требует от больного дисциплинированности и понимания поставленной перед ним задачи.

### Небулайзеры, активируемые вдохом

Эта разновидность небулайзеров также продуцирует аэрозоли на протяжении всего дыхательного цикла (вдоха и выдоха), однако благодаря специальному клапану, который закрывается во время выдоха, резко снижается выход аэрозоля во внешнюю среду. Напротив, во время вдоха высвобождение аэрозоля резко усиливается, и в

бронхи поступает большее количество лекарственного аэрозоля (до 15–20 %) по сравнению с конвекционными (обычными) небулайзерами.

Небулайзеры, синхронизированные с дыханием (дозиметрические)

Небулайзеры этого типа генерируют лекарственный аэрозоль строго во время вдоха благодаря специальному клапану, работой которого управляет электронный датчик. Потери аэрозоля во время выдоха сведены до минимума. Дозиметрические небулайзеры наиболее эффективны.

### Ультразвуковые небулайзеры

Ультразвуковые небулайзеры производят аэрозольные частицы с помощью высокочастотных колебаний пьезоэлектрических кристаллов. Сигнал высокой частоты от 1 до 4 МГц деформирует кристалл, вибрация от кристалла передается к раствору лекарственного препарата с последующим образованием и высвобождением аэрозоля. В ультразвуковых небулайзерах также имеется специальная заслонка, с которой сталкиваются частицы аэрозоля, более крупные возвращаются обратно в раствор, мелкие — ингалируются и поступают в бронхи. Недостатками ультразвуковых небулайзеров являются плохое (неэффективное) образование аэрозоля из суспензий, вязких растворов, возможность разрушения лекарственного вещества и повышение температуры лекарственного раствора во время работы небулайзера. Ультразвуковые небулайзеры применяются реже, чем конвекционные.

Небулайзеры получили широкое распространение в лечении больных бронхиальной астмой. С помощью небулайзеров можно осуществить доставку в бронхи высоких доз лекарственного препарата, в том числе и в мелкие бронхи, благодаря малым размерам аэрозольных частиц (2–5 мкм). Все это позволяет быстро купировать обострение, особенно тяжелое, бронхиальной астмы. Важно также и то, что использование небулайзера является более простым методом лечения, так как не требует строгой синхронизации между вдохом больного и высвобождением лекарственного вещества, как это, например, необходимо при использовании обычного дозированного аэрозольного ингалятора. Указанное преимущество небулайзеров очень важно при лечении детей, тяжелых и пожилых больных, которым трудно синхронизировать вдох и распыление лекарственного вещества при пользовании обычным портативным ингалятором.

### Показания к применению небулайзеров

В настоящее время сформулированы следующие показания к применению небулайзеров:

- невозможность доставки лекарственного вещества в дыхательные пути больного с помощью других ингаляторов (например, нет дозированных аэрозольных ингаляторов для антибиотиков, муколитиков, препаратов сурфактанта);
- необходимость доставки в альвеолы лекарственного вещества (например, препаратов, стимулирующих синтез сурфактанта, при остром респираторном дистресс-синдроме);
- невозможность правильного использования больным в силу тяжести состояния других ингаляционных устройств;
- необходимость использования большой дозы лекарственного препарата и доставки его в мелкие бронхи (например, при тяжелом обострении бронхиальной астмы).

С. Н. Авдеев (2001) подчеркивает, что у больных с бронхиальной астмой небулайзерная терапия применяется по следующим основным показаниям:

- тяжелое обострение бронхиальной астмы;
- тяжелое течение хронической бронхиальной астмы;
- нестабильная бронхиальная астма;
- глюкокортикостероидозависимая бронхиальная астма.

При пользовании небулайзерами необходимо соблюдать следующие основные правила, рекомендованные экспертами Европейского респираторного общества (Lanefors и соавт., 2000):

- предупреждать загрязнение ингаляционных растворов, для чего использовать в небулайзерах только стерильные лекарственные средства, а для их разведения пользоваться только стерильными растворами и одноразовыми шприцами и иглами;
- удалять остатки неиспользованного лекарственного препарата из небулайзера после каждой ингаляции, для этого остатки препарата выливаются, пустой небулайзер включается на несколько секунд, после чего промывается горячей водой или специальным моющим раствором;
- проводить стерилизацию небулайзера в разобранном виде путем автоклавирования ( $t$  97°C не менее 3 мин) или кипячением (не менее 2 мин);
- перед использованием небулайзера высушить все его части (лучше в сушильном шкафу);
- проводить ежегодную проверку качества работы небулайзера в централизованной специальной лаборатории.

Лекарственные средства, контролирурующие течение и предупреждающие обострение бронхиальной астмы («базисная» терапия)

### Противовоспалительные средства

Как указывалось в определении заболевания, в основе развития бронхиальной астмы лежит воспаление бронхов и их гиперреактивность, обусловленные воспалительным процессом. Поэтому применение лекарств, подавляющих воспалительный процесс в бронхах, является патогенетически обоснованным. Подавление воспаления в бронхах надежно контролирует течение бронхиальной астмы, предупреждает ее обострение.

К противовоспалительным средствам относятся ингаляционные и системные глюкокортикоиды и стабилизаторы клеточных мембран.

### Ингаляционные глюкокортикоиды

Применение глюкокортикоидов в ингаляциях является важнейшей ступенью лечения бронхиальной астмы, так как ингалируемые глюкокортикоиды оказывают активное местное противовоспалительное действие, при этом системные побочные эффекты практически не развиваются или выражены незначительно.

### Механизм действия ингаляционных глюкокортикоидов

- мощное противовоспалительное действие, подавление воспалительного процесса в бронхах связано с угнетением продукции провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами и снижением синтеза провоспалительных простагландинов тучными клетками; торможением активации молекул адгезии, снижением проницаемости капилляров, предотвращением миграции и активации клеток воспаления;
- предупреждение дегрануляции и уменьшение количества тучных клеток в дыхательных путях, уменьшение выделения из них лейкотриенов, что, с одной стороны, усиливает противовоспалительный эффект глюкокортикоидов и, с другой стороны, предупреждает развитие бронхоспазма;
- увеличение количества (плотности)  $\beta_2$ -адренорецепторов в бронхах, что усиливает эффект бронходилататоров  $\beta_2$ -адреномиметиков;

- улучшение дренажной функции бронхов путем уменьшения продукции секрета слизистыми железами бронхов, уменьшения вязкости секрета и стимулирования функции мерцательного эпителия бронхов;
- уменьшение гиперреактивности бронхов;
- ослабление парасимпатической (М-холинолитической) стимуляции бронхов.

#### *Показания к назначению ингаляционных глюкокортикоидов*

Как указано в международном документе «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA-2006), лечение ингаляционными глюкокортикоидами достоверно уменьшает патологические признаки воспаления дыхательных путей, ингаляционные глюкокортикоиды улучшают функцию внешнего дыхания, уменьшают выраженность симптомов бронхиальной астмы, снижают частоту и тяжесть ее обострений, улучшают качество жизни, уменьшают детальность больных бронхиальной астмой.

*Учитывая все сказанное, показанием для назначения ингаляционных глюкокортикоидов является любая степень тяжести (легкая, средняя, тяжелая) персистирующей бронхиальной астмы. Согласно современной концепции контроля над бронхиальной астмой, ингаляционные глюкокортикоиды следует применять уже со 2-й ступени терапии, направленной на достижение контроля.*

Следует отметить, что ингаляционные глюкокортикоиды не применяются для купирования приступа бронхиальной астмы, так как их терапевтический эффект развивается медленно — в течение 7–10 дней, а максимальное действие отмечается лишь через 5–6 недель от начала терапии.

#### *Основные препараты ингаляционных глюкокортикоидов*

- беклометазона дипропионат (беклометазон);
- будесонид;
- циклесонид;
- флунизолид;
- флютиказон;
- мометазона фураат;
- триамцинолона ацетонид.

Ингаляционные глюкокортикоиды вводятся в дыхательные пути больного в виде аэрозолей. Аэрозольные глюкокортикоидные препараты представлены в виде дозированных аэрозольных

ингаляторов (ДАИ), дозированных порошковых ингаляторов (ДПИ) и «влажных аэрозолей», которые подаются через небулайзер.

#### *Фармакокинетика и фармакодинамика ингаляционных глюкокортикоидов*

Сродство и время связи молекулы глюкокортикоида с рецептором

Как известно, глюкокортикоиды путем пассивной диффузии проникают через клеточную мембрану в цитоплазму клетки, где происходит связывание глюкокортикоида с соответствующим рецептором. Далее образовавшийся комплекс глюкокортикоид-рецептор транспортируется к ядру клетки, где связывается с глюкокортикоид-специфичными элементами ДНК, усиливая или уменьшая транскрипцию генов. Подавление транскрипторных факторов AP-1 и NF-κB обуславливает противовоспалительный эффект глюкокортикоидов. Сродство и время связи молекулы глюкокортикоида с глюкокортикоидным рецептором зависит от липофильности ингаляционного глюкокортикоида. Высокая липофильность обуславливает выраженное сродство (аффинность) и быструю связь молекулы ингаляционного глюкокортикоида с рецептором, а также более длительную экспозицию препарата на слизистой оболочке бронхов и способность проникать в экстрапульмональные ткани и задерживаться в них. Аффинность к глюкокортикоидным рецепторам определяет силу противовоспалительного эффекта ингаляционных глюкокортикоидов.

Среди всех ингаляционных глюкокортикоидов самую высокую аффинность к глюкокортикоидным рецепторам в клетках, самое длительное время связи с рецептором и, следовательно, самый выраженный противовоспалительный эффект имеет флютиказон, затем следуют беклометазон, будесонид, триамцинолон, флунизолид.

#### *Биодоступность*

Под биодоступностью понимается количество неизмененного лекарственного вещества, которое достигло плазмы крови относительно исходной дозы препарата. При использовании ингаляционных глюкокортикоидов в дыхательных путях оседает около 15–20% (в зависимости от типа ингаляционного устройства). Ингалированный глюкокортикоид адсорбируется из легких в активном состоянии и может оказывать сис-

темный эффект. Поступивший в кровоток глюкокортикоид подвергается метаболизму в печени. Около 80 % ингаляционной дозы глюкокортикоидов оседает в ротоглотке, проглатывается, попадает в желудочнокишечный тракт, всасывается и затем подвергается метаболизму в печени. Следовательно, биодоступность ингаляционных глюкокортикоидов складывается из биодоступности дозы проглоченной, всосавшейся из желудочнокишечного тракта, и биодозы, всосавшейся из легких.

Биодоступность ингаляционных глюкокортикоидов неодинакова у различных препаратов (табл. 2.8). Однако надо отметить, что системные побочные эффекты ингаляционных глюкокортикоидов развиваются очень редко и обычно только при использовании больших суточных доз (> 2000 мкг). Это объясняется тем, что количество поступающего в кровь ингаляционного глюкокортикоида несравнимо ниже того количества, которое поступило бы при пероральном приеме глюкокортикоида. Снизить количество глюкокортикоида, проглатываемого и затем поступающего в кровь, можно путем полоскания

полости рта после ингаляции глюкокортикоида, а также путем использования аэрозольного ингалятора вместе со спейсером. Уменьшить системную биодоступность ингаляционного глюкокортикоида, осевшего в легочной ткани, в настоящее время невозможно.

Объем распределения ингаляционного глюкокортикоида

Объем распределения ингаляционного глюкокортикоида — это количество глюкокортикоида, которое распределилось вне легких. Объем распределения отличается у различных ингаляционных глюкокортикоидов и более выражен у липофильных препаратов.

Системный клиренс

У всех ингаляционных глюкокортикоидов быстрый клиренс, благодаря чему значительно снижается системное действие ингалированных глюкокортикоидов.

**Таблица 2.8.** Основные фармакокинетические параметры наиболее часто применяемых ингаляционных глюкокортикоидов

Фармакокинетические параметры	Бекламетазона пропионат	Будесонид	Флютиказона пропионат	Триамцинолона ацетонид	Флунизол
Аффинность к глюкокортикоидным рецепторам, у. е.	0,4	9,4	22	3,6	1,8
Длительность связывания с рецептором, ч	7,5	5,1	10,5	3,9	3,5
Местная противовоспалительная активность, у. е.	0,4	1	1,7	0,3	0,7
Системная биодоступность из легких, %	25	26–38	16–30	22	40
Системная биодоступность из желудочнокишечного тракта (пероральная), %	15–20	11–13	< 1	11–23	20
Период полужизни в плазме, ч (период полувыведения)	0,1	2,3–2,8	3,7–14,4	1,5	1,6
Объем распределения, л/кг	нет данных	2,7–4,3	3,7–8,9	2,1	1,8
Клиренс, л/ч	230	84	66	37	58
Эффект первичного прохождения через печень, % (доля активного препарата, поступающего в системный кровоток после первичного прохождения через печень)	10	6–13	< 1	22	21

## Период полувыведения

Период полувыведения ингалированных глюкокортикоидов отражает время, в течение которого концентрация препарата в крови падает наполовину, и зависит от времени (скорости) системного клиренса и объема распределения. Длительный (большой) период полувыведения способствует кумуляции препарата при длительном его применении.

Основные фармакокинетические параметры ингаляционных глюкокортикоидов представлены в табл. 2.8 (С. Н. Авдеев, 2005; Н. И. Ильина, 2001).

В табл. 2.9 представлены данные об оседании (депозиции) наиболее часто применяемых ингаляционных глюкокортикоидов в легких (С. Н. Авдеев, 2005)

Ингаляционные глюкокортикоидные препараты в настоящее время являются основными лекарственными средствами базисного лечения бронхиальной астмы.

Ингаляционные кортикостероидные препараты успешно контролируют течение БА.

В табл. 2.10 указаны расчетные эквивалентные дозы ингаляционных глюкокортикоидов в соот-

ветствии с «Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA-2006).

Ранее (GINA, 2005) суточные дозы ингаляционных глюкокортикоидов зависели от степени тяжести бронхиальной астмы. При персистирующей бронхиальной астме легкой степени рекомендовались низкие дозы, при бронхиальной астме легкой степени рекомендовались низкие дозы, при бронхиальной астме средней степени тяжести — средние дозы, при тяжелой форме заболевания — высокие дозы.

Согласно GINA-2006 ингаляционные глюкокортикоиды являются основными препаратами для контроля бронхиальной астмы, и их суточная доза зависит от уровня контроля и степени терапии (об этом подробно будет сказано далее). Низкие суточные дозы ингаляционных глюкокортикоидов обычно назначаются на ступени 2, средние дозы — на ступени 3, средние или высокие дозы — на ступени 4 и 5. Следует отметить, что у курящих больных могут понадобиться более высокие суточные дозы ингаляционных глюкокортикоидов по сравнению с некурящими.

Таблица 2.9. Депозиция ингаляционных глюкокортикоидов в легких

Ингаляционный глюкокортикоидный препарат	Ингаляционное устройство	Пропеллент	Депозиция в легких, % от	
			Доставленной дозы (доза, полученная пациентом)	Отмеренной дозы (доза, полученная пациентом + доза, оставшаяся в устройстве)
Беклометазона дипропионат	Дозированный аэрозольный ингалятор	Фреон	4	3
	Дозированный аэрозольный ингалятор	Гидрофторалкан	56	40
Будесонид	Дозированный аэрозольный ингалятор	Фреон	16	15
	Дозированный аэрозольный ингалятор + спейсер	Фреон	76	34
	Порошковый ингалятор турбухалер	—	Нет данных	32
	Небулайзер Pari	—	58	14
Флютиказон пропионат	Дозированный аэрозольный ингалятор	Фреон	Нет данных	25
	Дозированный аэрозольный ингалятор	Гидрофторалкан	Нет данных	28
	Порошковый ингалятор	—	Нет данных	11
	Дискхалер	—	Нет данных	16
	Порошковый ингалятор	—	Нет данных	16
	Мультидиск			



Таблица 2.10. Расчетные эквивалентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикоидов (GINA, 2006)

Ингаляционный глюкокортикоидный препарат	Низкая доза, мкг	Средняя доза, мкг	Высокая доза, мкг
Беклометазона дипропионат	200–500	> 500–1000	> 1000–2000
Будесонид	200–400	> 400–800	> 800–1600
Циклесонид	80–160	> 160–320	> 320–1280
Флунизолид	500–1000	> 1000–2000	> 2000
Флутиказон	100–250	> 250–500	> 500–100
Мометазона фураат	200–400	> 400–800	> 800–1200
Триамцинолота ацетонид	400–1000	> 1000–2000	> 2000

**Примечание:** будесонид, циклесонид, мометазона фураат показаны для применения 1 раз в сутки у пациентов с легкой бронхиальной астмой.

### Наиболее широко применяемые препараты ингаляционных глюкокортикоидов

**Беклометазона дипропионат** — 9 $\alpha$ -хлор-16- $\beta$ -метилпреднизолон-17,21-дипропионат. Препарат выпускается в следующих лекарственных формах:

- Обычные дозированные аэрозольные ингаляторы
  - альдецин, бекотид, бекломет, беклакорт, беклат, содержащие в 1 дозе (1 вдохе) 50 мкг или 100 мкг;
  - беклофорте, содержит в 1 дозе (в 1 вдохе) 250 мкг.
- Дозированные аэрозольные ингаляторы со спейсером:
  - беклоджет — выпускается в растворе для ингаляций по 200 доз (1 доза, т. е. 1 вдох содержит 250 мкг беклометазона дипропионата). Препарат выпускается одновременно с ингаляционной камерой — ДЖЕТ-системой; представляющей собой спейсер с улучшенными характеристиками, который обеспечивает оптимальное проникновение беклометазона в бронхи и легкие, снижает риск местных и системных побочных эффектов. Применение беклоджета не требует координации вдоха с нажатием на дно флакона. Пауза между нажатием и вдохом может достигать 5–10 сек;
- Дозированный аэрозольный ингалятор, активируемый вдохом:
  - беклазон ЭКО «Легкое дыхание», содержит в 1 вдохе 100 мкг и 250 мкг. Аэрозольный ингалятор бесфреоновый и содержит 200 доз. Техника ингаляции этой аэрозольной формы беклометазона дипропионата очень проста, так как ингаля-

тор активируется вдохом и не требует синхронизации вдоха и нажатия на баллон.

### 4. Порошковые ингаляторы

Для порошковых ингаляций выпускаются ротадиски (блистеры из фольги), содержащие порошок беклометазона дипропионата в разовых дозах 100 и 200 мкг (бекодиск), ингалируются с помощью специального ингалятора — дискхалера в суточной дозе 800–1200 мкг (т. е. 1–2 вдоха 4 раза в день).

Беклометазона дипропионат является «пропрепаратом». Он метаболизируется в более активный метаболит беклометазона монопропионат во многих тканях, в т. ч. в легких и печени.

При выдыхании беклометазона дипропионата 30 % его количества попадает в легкие и в них метаболизируется, около 70 % осаждается в полости рта, глотки, проглатывается и активируется в печени до беклометазона монопропионата.

**Бекотид (бекломет)** в виде аэрозолей для ингаляций предназначается для длительного регулярного применения. Препарат не применяется для купирования приступов БА, терапевтическое действие его проявляется только через несколько дней после начала лечения. Больные, которым ранее назначалась системная кортикостероидная терапия, должны продолжать ее еще в течение 1 недели после начала применения бекотида, затем можно попытаться постепенно понижать дозу системного глюкокортикоидов.

Обычная терапевтическая доза бекотида составляет 400 мкг в день, ее следует разделить на 2–4 разовые дозы (2–4 вдоха). При тяжелом течении БА можно повысить суточную дозу до 1000–1500 мкг и даже 2000 мкг. Эта доза эффективна и не вызывает системных побочных действий, не угнетает коры надпочечников. При необходимости применять большие дозы беко-

тида целесообразно воспользоваться препаратом бекотид-250 (1–2 вдоха 2–3 раза в день).

Поддерживающая доза препарата составляет 200–400 мкг в сутки при двукратном применении (утром и вечером). Снижение дозы до поддерживающей производится постепенно (на 1 ингаляцию каждые 3–7 дней).

При лечении бекотидом (беклометом) возможно осаждение препарата на слизистой полости рта, что способствует развитию кандидомикоза и фарингита. Для профилактики кандидомикоза полости рта ингаляции бекотида производятся с использованием специального дозатора-спейсера, который надевается на ингалятор, в результате чего частицы препарата, осевшие в полости рта, задерживаются в камере-спейсере. После ингаляции бекотида целесообразно полоскать рот. При применении дозатора-спейсера количество препарата, достигающего легких, увеличивается.

Ингаляции бекотида могут частично заменить дозу глюкокортикоидов, принимаемых внутрь, и снизить кортикозависимость (400 мкг бекотида эквивалентны 6 мг преднизолона).

**Бекодиск** — в одной дозе содержит 100 и 200 мкг бекотида, в виде сухого вещества ингалируется в суточной дозе 800–1200 мкг (т. е. 1–2 вдоха 4 раза в день) с помощью специального ингалятора.

Как указывалось выше, беклометазона дипропионат выпускается в виде дозированных аэрозольных ингаляторов в двух формах: мите и форте. Беклометазон-форте (беклофорте) содержит 250 мкг в 1 вдохе, обладает более длительным действием и применяется по 1–2 вдоха 2–3 раза в день.

Полезно помнить о паритете ингалируемых доз беклометазона и принимаемого внутрь преднизолона: 400–600 мкг/сутки беклометазона эквивалентны 5–10 мг преднизолона.

Беклометазона дипропионат выпускается также в виде препарата *альдецин*. Он показан для лечения больных, у которых БА сочетается с вазомоторным аллергическим ринитом, полипозом носа. В упаковке препарата имеется сменная насадка для назальных ингаляций беклометазона, а также насадка для ингаляций через рот. Альдецин применяют по 1 ингаляции (50 мкг) в каждый носовой ход 4 раза в день или через оральную насадку ингалируют через рот (1–2 вдоха 4 раза в день).

**Будесонид.** По сравнению с беклометазона дипропионатом будесонид имеет значительно большую аффинность к глюкокортиковым рецепторам (9,4 у. е., у беклометазона 0,4 у. е.).

Pederson и Burne (1997) сравнивали клиническую эффективность беклометазона дипропионата (200 мкг и 500 мкг в день) и будесонида (200 мкг и 400 мкг в день) и установили, что эффекты от обеих доз этих препаратов сопоставимы. Авторы сделали заключение, что достоверных различий между беклометазона дипропионатом и будесонидом нет.

Формы выпуска будесонида

1. *Дозированный аэрозольный ингалятор*, содержащий в 1 дозе 100 мкг, 200 мкг и 250 мкг (будесонид-форте) будесонида.
2. *Дозированный аэрозольный ингалятор будесонида со спейсером*, в 1 вдохе содержится 100 или 200 мкг будесонида. Наличие спейсера не требует синхронизации с дыханием, предупреждает осаждение будесонида в ротоглотке.
3. *Порошковый ингалятор будесонида* — бенакорт для ингаляций в виде порошка в ингаляторе «Циклохалер» по 100 или 200 доз препарата (в 1 дозе содержится 200 мкг будесонида) или в тех же дозах в ингаляторе «Турбухалер» (препарат пульмикорт-турбухалер).
4. *Суспензия будесонида для ингаляций с помощью небулайзера* по 250 мкг и 500 мкг в 1 мл (пульмикорт-суспензия)

*Пульмикорт суспензия* применяется для ингаляций с использованием соответствующего небулайзера, оснащенного мундштуком и специальной маской. Небулайзер соединяется с компрессором для создания необходимого воздушного потока 5–8 л/мин, объем заполнения небулайзера должен составлять 2–4 мл. Пульмикорт-суспензию можно смешивать с 0,9 % раствором натрия хлорида, раствором тербуталина ( $\beta_2$ -адреностимулятора), сальбутамола ( $\beta_2$ -адреностимулятора), натрия кромогликата, ипратропия бромида (холинолитика).

Рекомендуемая начальная доза пульмикорта-суспензии 1–2 мг/сутки (1000–2000 мкг/сутки), поддерживающая терапия — 0,5–0,4 мг/сутки (500–400 мкг/сутки) (табл. 2.11).

Ингаляция при помощи небулайзера может проводиться через загубник или лицевую маску.

Показаниями для назначения ингаляций пульмикорта с помощью небулайзера при бронхиальной астме являются:

- тяжелое обострение БА;
- неконтролируемая бронхиальная астма (как основной метод базисной противовоспалительной терапии — низкие дозы < 1000, средние дозы 1000–2000, высокие дозы > 2000 мкг/сут);

Таблица 2.11. Дозы пульмикорта-суспензии для небулизации

Доза в мг	Объем суспензии пульмикорта для небулизации	
	0,25 мг/мл	0,5 мг/мл
0,25	1 мл*	—
0,50	2 мл	—
0,75	3 мл	—
1,00	—	2 мл
1,50	—	3 мл
2,00	—	4 мл

\*Необходимо добавить 0,9 % раствор натрия хлорида до объема 2 мл.

- глюкокортикостероидзависимая БА (с целью уменьшения дозы системных глюкокортикоидов).

В мультицентровых рандомизированных контролируемых исследованиях (Mitchell и соавт., 1995, Higenbottam и соавт., 2000) показано, что ингаляции пульмикорта с помощью небулайзера при обострении БА так же эффективны, как системные (оральные) глюкокортикоиды, и в то же время практически безопасны.

Otulama и соавт. (1992), Conolly и соавт. (2000) показали, что у больных с глюкокортикостероидзависимой БА терапия пульмикортом с помощью небулайзера позволяет снизить общую дозу системных глюкокортикоидов и значительно уменьшить побочные эффекты глюкокортикоидной терапии.

5. *Бенакорт (будесонид)* — раствор для ингаляций с помощью небулайзера, содержащий в 1 мл 250 мкг или 500 мкг будесонида. Раствор бенакорта (будесонида) может использоваться с любым типом небулайзера.
6. *Биастен (РФ)* — порошок для ингаляций, содержащий в 1 дозе 100 мкг будесонида, 200 мкг сальбутамола гемисукцината ( $\beta_2$ -адреностимулятор быстрого действия) и 9,7 мг бензоата натрия (обладает противогрибковым эффектом). Ингалируется с помощью ингалятора циклоалера, активируемого вдохом. Применяется для контроля БА и для купирования приступа. В качестве базисного противовоспалительного средства при легкой персистирующей БА применяется по 1–2 вдоха 2 раза в день. Для купирования приступа БА 1–2 вдоха в 1 прием.

*Флунизолид (ингакорт)* выпускается в виде аэрозоля для ингаляций. Одна доза аэрозоля содержит 250 мкг флунизолида. Начальная доза препарата составляет 2 вдоха утром и вечером, что соответствует 1000 мкг флунизолида. При необ-

ходимости дозу можно увеличить до 4 ингаляций 2 раза в день (2000 мкг в сутки).

После ингаляции флунизолида только 39 % введенной дозы поступает в общий кровоток. При этом более 90 % препарата, подвергшегося резорбции в легких, превращается в печени в почти неактивный метаболит —  $\beta$ -гидроксифлунизолид. Его активность в 100 раз ниже активности исходного препарата.

Флунизолид является исходно биологически активным, подвергается быстрому превращению в легких с образованием сигма- и бета-гидроксиметаболитов, в дозе 2000 мкг в сутки не оказывает угнетающего влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и не имеет системных побочных эффектов. Баллончик с флунизолидом оснащен специально разработанным спейсером, который способствует более эффективному и глубокому поступлению препарата в бронхи, уменьшает осаждение его в полости рта и, следовательно, частоту осложнений со стороны рта, глотки (кандидомикоз, охриплость голоса, горечь во рту, кашель).

*Флютиказона пропионат*. По сравнению со всеми другими ингаляционными глюкокортикоидами флютиказон имеет наибольшую аффинность к глюкокортикоидным рецепторам и самую высокую противовоспалительную активность, причем противовоспалительный эффект флютиказона развивается быстрее (на 3–5 сутки) по сравнению с беклометазона дипропионатом. Равный клинический эффект достигается при использовании флютиказона в дозе, составляющей  $1/2$  от дозы беклометазона дипропионата.

*Флютиказона пропионат (фликсотид)* — выпускается в виде дозированного аэрозоля с содержанием в 1 дозе 25, 50, 125 или 250 мкг препарата. Применяются ингаляции в дозе от 100 до 1000 мкг 2 раза в день в зависимости от тя-

жести состояния больного. Поддерживающая доза — 100–500 мкг 2 раза в день. Препарат практически не дает системных побочных явлений, является наиболее эффективным и безопасным ингаляционным глюкокортикоидом.

Выпускается также флутиказон (фликсотид) в виде ротацидков с порошком для ингаляций, содержащих в 1 дозе 50, 100, 250 и 500 мкг флутиказона.

Флутиказон входит в состав комбинированного препарата *серетид* (см. далее).

При ингалировании флутиказона 70–80 % препарата проглатывается, при этом абсорбируется не более 1 %. При первом прохождении через печень происходит почти полная биотрансформация препарата с образованием неактивного метаболита — деривата 17-карбоксилловой кислоты.

Все три препарата (беклометазона дипропионат, флунизолид, флутиказона пропионат) снижают число приступов бронхиальной астмы в дневное и ночное время, потребность в симпатомиметиках и частоту рецидивов. Однако названные положительные эффекты более выражены и быстрее наступают при использовании флутиказона, при этом практически отсутствует опасность развития системных побочных действий глюкокортикоидов.

При легких и среднетяжелых формах БА можно использовать любые ингаляционные глюкокортикоиды в дозах 400–800 мкг/сутки. При более тяжелом течении заболевания, требующем применения высоких доз ингаляционных глюкокортикоидов (1500–2000 мкг/сутки и более), следует предпочесть флутиказона пропионат.

**Триамцинолона ацетонид** (асмакорт) — выпускается в виде дозированного аэрозольного ингалятора со встроенным спейсером, содержит в 1 дозе (1 вдохе) 100 мкг триамцинолона ацетонида. Применяется ингаляционно в дозе 600–1600 мкг/сутки в 3–4 приема.

#### *Побочные действия ингаляционной глюкокортикоидной терапии*

Современные ингаляционные глюкокортикоиды являются высокоэффективными и сравнительно безопасными препаратами, если принимаются в рекомендуемых терапевтических дозах. Однако в ряде случаев все-таки возможно развитие нежелательных эффектов, которые подразделяются на местные и общие (системные).

К *местным* побочным эффектам относятся:

- дисфония (< 2 %), обусловленная стероидной миопатией мышц гортани; проходит прибли-

зительно через 2–3 недели после прекращения применения ингаляционного глюкокортикоида;

- кандидамикоз слизистой полости рта и глотки (< 2 %); развитию кандидамикоза способствуют пожилой возраст, ингаляции более 2 раз в день, одновременное применение антибиотиков или глюкокортикоидов внутрь;
- кашель вследствие раздражения во время ингаляции рецепторов верхних дыхательных путей (< 4 %);
- развитие или обострение фарингита.

Для профилактики местных побочных эффектов при лечении ингаляционными глюкокортикоидами, обусловленных оседанием частиц глюкокортикоидов на слизистой оболочке полости рта, необходимо полоскать рот после ингаляции, а также пользоваться спейсером.

Развитие *системных* побочных явлений обусловлено частичным всасыванием ингалируемых глюкокортикоидов слизистой оболочкой бронхопульмональной системы, желудочнокишечного тракта (часть препарата проглатывается большим) и поступлением его в кровотоки.

Всасывание ингалируемого глюкокортикоида через бронхопульмональную систему зависит от степени воспаления бронхов, интенсивности метаболизма глюкокортикоидов в дыхательных путях и количества препарата, поступающего в дыхательные пути во время ингаляции.

Системные побочные явления возникают при длительном использовании больших доз ингалируемых глюкокортикоидов (более 2000 мкг бекотида в сутки) и могут проявиться развитием кушингоидного синдрома, угнетением гипофизарно-надпочечниковой системы, снижением интенсивности процессов костеобразования, развитием остеопороза. Обычные терапевтические дозы ингалируемых глюкокортикоидов системных побочных явлений не вызывают.

Флунизолид (ингокорт) и флюкаризона дипропионат очень редко проявляют системные побочные действия по сравнению с бекотидом.

Таким образом, применение ингаляционных форм глюкокортикоидов является современным, безопасным и активным методом лечения бронхиальной астмы, позволяющим уменьшить потребность в пероральных глюкокортикоидах, а также  $\beta$ -адреномиметиках.

Целесообразно сочетать ингаляции глюкокортикоидов и бронхолитиков по схеме: вначале ингаляция симпатомиметика (беротека, сальбутамола), а через 15–20 мин — ингаляция глюкокортикоида. Сочетанное применение ингаляционного глюкокортикоида с другим

ингаляционным противовоспалительным средством (интал, тайлед) позволяет у многих больных уменьшить лечебную дозу глюкокортикоидного препарата. Применение ингаляционных глюкокортикоидов не противопоказано пациентам с активным туберкулезом легких (Bachseiler и соавт., 2000).

*Правила лечения бронхиальной астмы ингаляционными глюкокортикоидами и характеристика этой группы препаратов с позиций доказательной медицины (А. Г. Чучалин, А. Н. Цой, В. В. Архипов, 2003)*

*Уровень доказательности рекомендаций в зависимости от источника данных.*

**A** — результаты рандомизированных клинических исследований.

**B** — результаты рандомизированных клинических исследований с ограниченным числом наблюдений. Данные метаанализа рандомизированных клинических исследований.

**C** — результаты нерандомизированных исследований, отдельные наблюдения.

**D** — согласованное мнение группы экспертов.

Глюкокортикостероиды являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для базовой терапии БА; установлено улучшение функции внешнего дыхания, снижение гиперреактивности дыхательных путей, уменьшение симптоматики, частоты и тяжести обострений БА, улучшение качества жизни больных БА под влиянием глюкокортикоидов (A).

Ингаляция глюкокортикостероидов более эффективны, чем прием глюкокортикоидов внутрь по альтернирующей схеме (A).

Ингаляционные глюкокортикоиды являются препаратами выбора для больных персистирующей БА любой степени тяжести.

Ингаляционные глюкокортикостероиды позволяют повысить величину пиковой скорости выдоха и уменьшить потребность в бронхолитиках (A).

Эффект ингаляционных глюкокортикоидов по отношению ко всем симптомам и проявлениям БА зависит от дозы (A), а контроль за течением БА достигается значительно быстрее при применении более высоких доз (A).

Суточная доза ингаляционных глюкокортикостероидов определяется степенью тяжести БА, при персистирующей БА легкой степени обычно применяются низкие дозы, при средней степени тяжести — средние дозы, при тяжелой степени — высокие дозы.

Большинству больных для контроля за течением БА достаточно 500 мкг беклометазона дипропионата в сутки или эквивалента этой дозы.

Высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов увеличивают риск появления системных побочных эффектов, ингаляционные глюкокортикоиды в низких и средних дозах редко вызывают клинически значимые негативные реакции и характеризуются хорошим соотношением риск/польза (A).

У некоторых больных с тяжелой БА предпочтительно длительное лечение более высокими дозами ингаляционных глюкокортикоидов, что позволяет уменьшить дозу или даже отменить пероральные глюкокортикоиды.

Позднее начало лечения ингаляционными глюкокортикоидами в последующем ведет к более низким результатам функциональных тестов (C).

Ингаляционные глюкокортикоиды необходимо рекомендовать тем пациентам, у которых потребность в применении  $\beta_2$ -адреностимуляторов быстрого короткого действия составляет 2–3 раза в день и больше (A).

Все ингаляционные глюкокортикостероиды в эквивалентных дозах одинаково эффективны (A).

При применении ингаляционных глюкокортикоидов 4 раза в сутки их эффективность несколько выше, чем при использовании 2 раза в сутки в той же суточной дозе (A).

При достижении положительного эффекта доза ингаляционных глюкокортикоидов постепенно снижается до минимальной, обеспечивающей контроль за проявлениями БА (C).

Снижение дозы ингаляционных глюкокортикоидов следует производить лишь тогда, когда состояние пациента остается стабильным в течение 3 месяцев, причем дозу следует снижать постепенно, на 25–50 % от исходной (C).

В отсутствие контроля за течением БА добавление к ингаляционным глюкокортикоидам другого препарата из группы базисных средств более предпочтительно, чем увеличение дозы ингаляционных глюкокортикоидов (A).

Больные с очень тяжелым течением БА, которым требуется постоянный прием глюкокортикоидов внутрь, должны наряду с этим получать ингаляционные глюкокортикоиды, для того чтобы снизить дозу пероральных глюкокортикоидов до минимальной поддерживающей (A).

Применение спейсера и полоскание полости рта снижает риск нежелательных побочных реакций ингаляционных глюкокортикоидов (D).

Применение глюкокортикоидов внутрь или парентерально (системная глюкокортикоидная терапия)

Системная глюкокортикоидная терапия проводится только по строгим показаниям.

#### Показания для системной глюкокортикоидной терапии

- Неконтролируемая бронхиальная астма (как правило, при этом отсутствует эффект от всех остальных методов лечения); обычно в этом случае глюкокортикоиды применяются внутрь;
- тяжелый приступ БА (глюкокортикоиды вводятся внутривенно или принимаются внутрь);
- кортикозависимая БА (т. е. когда больной уже длительно лечится глюкокортикоидами и в данный момент отменить их невозможно, лечение проводится приемом препаратов внутрь);
- астматический статус (глюкокортикоиды применяются парентерально);
- кома при БА (глюкокортикоиды применяются парентерально);

#### Механизмы действия системной глюкокортикоидной терапии

- Стабилизация тучных клеток, предупреждение их дегрануляции и выхода медиаторов аллергии и воспаления;
- блокада образования IgE (реагинов);
- подавление поздней астматической реакции, что обусловлено угнетением клеточного воспаления вследствие перераспределения лимфоцитов и моноцитов, угнетением способности нейтрофилов к миграции из сосудистого русла, перераспределением эозинофилов. Поздняя астматическая реакция начинается через 3–4 ч после воздействия аллергена, максимум ее наблюдается через 12 ч, продолжается более 12 ч; она отражает механизмы прогрессирования БА. Гиперреактивность бронхов, сохраняющаяся длительно (в течение недель и месяцев), связана с поздней астматической реакцией;
- стабилизация лизосомальных мембран и уменьшение выхода лизосомальных ферментов, повреждающих бронхопульмональную систему;
- подавление сосудорасширяющего действия гистамина;

- увеличение количества и чувствительности  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов к бронхорасширяющим воздействиям адреномиметиков;
- уменьшение отека слизистой оболочки бронхов; повышение активности эндогенных катехоламинов;
- быстрое подавление воспаления в бронхах. После проникновения в клетку глюкокортикоиды связываются со специфическими цитоплазматическими рецепторами, образуя комплекс гормон-рецептор, взаимодействующий в ядре клетки с глюкокортикоидспецифичными элементами ДНК, влияя на транскрипцию генов. В результате активируется синтез белков, опосредующих эффекты глюкокортикоидов. Весь процесс занимает около 6 ч. Учитывая эти особенности развития действия глюкокортикоидов, при тяжелом приступе БА необходимо вводить внутривенно один из водорастворимых системных глюкокортикоидов (преднизолона фосфат, гидрокортизона фосфат, метилпреднизолона сукцинат, дексаметазон), оказывающих быстрый эффект за счет «негеномного» действия. «Негеномный» эффект глюкокортикоидов, введенных внутривенно, развивается быстро (в течение промежутка времени от нескольких секунд до нескольких минут, в зависимости от дозы). Для усиления терапевтического эффекта системных глюкокортикоидов их следует комбинировать с  $\beta_2$ -адреностимуляторами и/или аминофиллином.

Используются следующие группы глюкокортикоидных препаратов:

- *кортизон* — в таблетках по 0,025 г, 0,05 г;
- *группа гидрокортизона*: таблетки *кортеф* по 5, 10 или 20 мг; водорастворимый гидрокортизона сукцинат для внутривенных и внутримышечных инъекций в виде препарата *солукортэ* (лиофилизированный порошок во флаконах по 100 мг) или *сопалькорт Н*; *гидрокортизона ацетат-суспензия* по 5 мл в ампуле (в 1 мл содержится 25 мг препарата) для внутримышечных инъекций;
- *группа преднизолона*: *преднизолон* (таблетки по 0,005 г, ампулы по 1 мл с содержанием 30 мг препарата); *метилпреднизолон (метипред, урбазон* — таблетки по 0,004 г; *медрол* — таблетки по 0,016 г; *солу-медрол* — лиофилизированный порошок метилпреднизолона для внутривенного введения по 500 мг, 1000 мг);
- *группа триамцинолона*: *триамцинолон, кенакорт, полькортолон, берликорт* (таблетки по 0,004 г);
- *группа дексаметазона*: *дексаметазон, дексон, дексазон* (таблетки по 0,5 мг, ампулы для

внутривенного и внутримышечного введения по 1 и 2 мл 0,4 % раствора с содержанием препарата, соответственно, 4 и 8 мг).

Для лечения тяжелой персистирующей БА наиболее приемлем пероральный прием препаратов глюкокортикоидов средней длительности действия — преднизолона и метилпреднизолона.

Сравнительная характеристика системных глюкокортикоидных препаратов представлена в табл. 2.12.

Единого мнения и общепринятых рекомендаций в отношении суточной дозы системных глюкокортикоидов, принимаемых внутрь, не существует. В международном документе «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA-2006) указывается, что при обострении бронхиальной астмы типичным является курс перорального приема глюкокортикоида преднизолона 40–50 мг в течение 5–10 дней в зависимости от тяжести обострения. Указанная доза преднизолона назначается на фоне ингаляционной глюкокортикоидной терапии и после купирования обострения может быть отменена при условии продолжающегося лечения ингаляционными глюкокортикоидами. Побочные системные эффекты при такой длительности курса пероральной глюкокортикоидной терапии обычно не наблюдаются.

Внутримышечные инъекции глюкокортикоидов не имеют преимуществ по сравнению с короткими курсами перорального приема в предупреждении рецидивов.

Для контроля тяжелой персистирующей БА может потребоваться длительная пероральная глюкокортикоидная терапия (ежедневно или

через день), разумеется, суточные дозы индивидуальны и, естественно, лучше, если они невелики.

В. И. Трофимов (1996) рекомендует начинать терапию таблетированными глюкокортикоидами с суточной дозы 20–40 мг преднизолона или 16–32 мг метилпреда, триамцинолона.  $\frac{2}{3}$ – $\frac{1}{4}$  суточной дозы больной должен принимать утром после завтрака, остальную часть — после обеда (до 15<sup>00</sup>) в соответствии с циркадными ритмами продукции глюкокортикоидов и чувствительности к ним тканей и клеток организма. После значительного улучшения состояния больного (отсутствие приступов удушья в течение 7–10 дней) можно снижать дозу глюкокортикоидов на  $\frac{1}{2}$  таблетки в 3 дня, а при достижении дозы 10 мг/сутки преднизолона или эквивалентной дозы другого препарата — на  $\frac{1}{4}$  таблетки за 3 дня до полной отмены или сохранения поддерживающей дозы (обычно  $\frac{1}{2}$ –2 таблетки). Если больной получал глюкокортикоиды длительно (более 6 месяцев), снижение дозы нужно производить более медленно: на  $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{4}$  таблетки за 7–14 и более дней.

Необходимо обязательно сочетать прием глюкокортикоидов внутрь с использованием их ингаляционных форм, что позволяет значительно уменьшить лечебную и поддерживающую дозы пероральных препаратов.

При необходимости длительного применения глюкокортикоидов для контроля за астмой тяжелого течения целесообразно использование таких пероральных глюкокортикоидов, как преднизолон или метилпреднизолон, поскольку они обладают умеренным минералокортикоид-

Таблица 2.12. Сравнительная характеристика системных глюкокортикоидных препаратов

Препараты	Эквивалентные дозы, мг	Глюкокортикоидная и противовоспалительная активность, у. е.	Минералокортикоидная активность, у. е.	Период полужизни в плазме (мин)	Период полужизни в тканях (сут)
<i>Препараты короткого действия</i>					
Гидрокортизон	20	1	1	90	0,5
Кортизон	25	0,8	1	30	0,5
<i>Препараты средней длительности действия</i>					
Преднизолон	5	4	0,8	200	0,5–1,5
Метилпреднизолон	4	5	0,5	200	0,5–1,5
<i>Препараты длительного действия</i>					
Триамцинолон	4	5	0,1	> 200	1–2
Дексаметазон	0,75	30	0,1	> 300	1,5–3
Бетаметазон	0,75	30	0,1	> 300	1,5–3

ным эффектом, относительно коротким периодом полувыведения и слабо выраженным кatabолическим влиянием на поперечно-полосатую мускулатуру. Сравнительно короткий период полувыведения этих препаратов позволяет применять альтернирующую схему приема (удвоенную суточную дозу через день 1 раз в сутки утром), что позволяет уменьшить риск угнетения надпочечников и развития системных побочных эффектов. Следует подчеркнуть что альтернирующая схема приема глюкокортикоидов обычно приемлема тогда, когда с помощью ежедневного их приема уже удалось добиться улучшения течения БА и снизить суточную дозу преднизолона до 5–7.5 мг/день; однако, если наступило ухудшение состояния, необходимо вернуться к ежедневному приему препарата. При очень тяжелом течении БА альтернирующая схема неэффективна, приходится применять глюкокортикоиды ежедневно и даже 2 раза в день.

У больных с тяжелой персистирующей БА при невозможности проведения пероральной глюкокортикоидной терапии возможно применение внутримышечных инъекций водонерастворимых глюкокортикоидных препаратов, действие которых развивается медленно, но продолжается длительно.

Средняя длительность действия водонерастворимых глюкокортикоидов, вводимых внутримышечно, составляет:

- гидрокортизона ацетат — 6 дней;
- преднизолона ацетат — 8 дней;
- метилпреднизолона ацетат (депо-медрол) — 8 дней;
- бетаметазона ацетат (целестон) — 9 дней;
- бетаметазона фосфат/дипропионат (дипроспан) — 14 дней;
- триамцинолона ацетонид (кеналог) — 14 дней.

Количество инъекций на курс лечения и интервалы между инъекциями определяются индивидуально, однако, к сожалению, при продолжительном лечении длительность эффекта уменьшается и возникает необходимость более частых введений. Некоторые больные, страдающие кортикозависимым вариантом БА, вместо систематического перорального приема глюкокортикоидов применяют внутримышечное введение кеналога 1 раз в 3–4 недели.

При выраженных обострениях, тяжелых приступах БА, угрожающих развитием астматического состояния, нередко приходится применять большие дозы глюкокортикоидов внутривенно через короткие интервалы времени. Считается, что оптимальная концентрация глюкокортикоидов в плазме достигается при введении гидро-

кортизона гемисукцината в дозе 4–8 мг/кг или преднизолона в дозе 1–2 мг/кг с интервалами 4–6 ч. Более эффективно внутривенное капельное введение глюкокортикоидов, которое может производиться 1–4 раза в сутки в зависимости от состояния больного. Обычно курс лечения внутривенными капельными вливаниями глюкокортикоидов до достижения оптимального эффекта составляет 3–7 дней, после чего глюкокортикоиды отменяют, постепенно снижая дозу на  $\frac{1}{4}$  начальной суточной дозы, добавляя ингаляционные глюкокортикоиды.

При глюкокортикоидозависимой БА отменить полностью глюкокортикоиды невозможно, достаточно активной оказывается суточная доза преднизолона 5–10 мг.

#### Побочные эффекты системного лечения глюкокортикоидами

- Ожирение, преимущественно в области груди, живота, шеи, появление лунообразного гиперемированного лица;
  - психозы, эмоциональная лабильность;
  - истончение, сухость кожи, багрово-фиолетовые стрии, повышенная капиллярная проницаемость;
  - акне, гирсутизм;
  - атрофия мышц (стероидная миопатия);
  - остеопороз, в т. ч. позвоночника (возможны переломы позвоночника);
  - гиперсекреция и повышение кислотности желудочного сока, развитие язв желудка и двенадцатиперстной кишки (стероидные язвы);
  - тромбоземболии;
  - гипергликемия (стероидный сахарный диабет);
  - нарушение менструального цикла у женщин;
  - артериальная гипертензия;
  - задержка натрия, отеки, гипокалиемия;
  - зрительная дисфункция у мужчин;
  - задняя субкапсулярная катаракта;
  - глаукома;
  - активизация туберкулезного процесса;
  - восприимчивость к вирусным инфекциям;
  - угнетение функции надпочечников;
  - задержка роста у детей.
- Внезапная отмена глюкокортикоидов после длительного их применения, особенно в больших дозах, приводит к быстрому появлению *синдрома отмены*, который проявляется:
- ухудшением течения БА, возобновлением приступов удушья, возможным развитием астматического статуса;



- значительным падением артериального давления;
- резкой слабостью;
- тошнотой, рвотой;
- артралгией, миалгией;
- болями в животе;
- головной болью.

Для уменьшения развития побочных явлений глюкокортикоидной терапии и для уменьшения кортикозависимости рекомендуется:

- обязательно сочетать прием глюкокортикоидов внутрь с ингаляционной глюкокортикоидной терапией;
- стараться обходиться меньшими дозами препарата;
- назначать короткодействующие препараты (преднизолон, урбазон, полькортолон) и не применять длительно действующие глюкокортикоиды (кеналог, дексазон и др.);
- назначать глюкокортикоид в первой половине дня, наибольшую часть суточной дозы давать утром, чтобы концентрация препарата в крови совпадала с наибольшим выбросом эндогенного кортизола;
- поддерживающую дозу препарата (1,5–2 таблетки) целесообразно давать прерывистым способом (т. е. удвоенную поддерживающую дозу принимать однократно утром, но через день). При таком приеме уменьшается возможность угнетения надпочечников и развития побочных явлений;
- сочетать пероральную глюкокортикоидную терапию с  $\beta_2$ -адреностимуляторами длительного действия, теофиллинами.

Одним из наиболее тяжелых осложнений системной глюкокортикоидной терапии является остеопороз. Для его профилактики и лечения применяются препараты, содержащие гормон Щ-клеток щитовидной железы кальцитонин — кальцитрин, миакальцик. *Кальцитрин* назначается по 1 ЕД подкожно или внутримышечно ежедневно в течение месяца с перерывами каждый 7-й день (курс 25 инъекций) или по 3 ЕД через день (курс 15 инъекций). *Миакальцик (кальцитонин лосося)* вводится подкожно или внутримышечно по 50 ЕД (курс 4 недели). Можно применять также миакальцик в виде спрея интраназально по 50 ЕД через день в течение 2 месяцев с последующим двухмесячным перерывом. Лечение препаратами кальцитонина нужно проводить в сочетании с приемом кальция внутрь например, в виде препарата кальций- $D_3$ -Никомед-форте по 1 т. в день. Препараты кальцитонина способствуют поступлению кальция в костную ткань, уменьшают явления ос-

теопороза, обладают противовоспалительным действием, уменьшают дегрануляцию тучных клеток и кортикозависимости.

Большое значение в лечении глюкокортикоидного остеопороза имеют бифосфонаты. По мнению Homik и Stanley (2004), бифосфонаты — единственные препараты с доказанной эффективностью в отношении снижения переломов позвоночника при глюкокортикоидном остеопорозе. Бифосфонаты являются синтетическими аналогами пирофосфата, но вместо атома кислорода в их формуле находится атом углерода. При приеме внутрь в желудочно-кишечном тракте всасывается 1–5 % препарата, 20–50 % всосавшегося препарата депонируется в костной ткани на многие годы. Лечебный эффект бифосфонатов при остеопорозе обусловлен следующими механизмами действия:

- связывание с гидроксиапатитом костной ткани и уменьшение его растворимости;
- угнетение остеокласт-опосредованной резорбции костей;
- уменьшение синтеза и действия провоспалительных цитокинов.

В клинических рекомендациях «Остеопороз» Российской ассоциации по остеопорозу (2005) и в GINA-2006 бифосфонаты рекомендуются как препараты первой линии для профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза.

Наиболее широко применяемым препаратом бифосфонатов является *алендронат (фосамакс, остеотаб)*, обычная форма препарата применяется ежедневно по 5–10 мг 1 раз в день, пролонгированная форма — по 1 таблетке (70 мг) 1 раз в неделю. Препарат следует принимать натощак, запивать 1 стаканом воды, после приема препарата следует находиться в вертикальном положении около 30–40 минут (соблюдение указанных условий является важным для оптимального всасывания препарата). Одновременно необходимо принимать препараты кальция и витамин  $D_3$  (например, кальций- $D_3$ -Никомед-форте по 1 таблетке 2 раза в день).

Подробно о лечении остеопороза см. в соответствующей главе данного руководства.

#### *Лечение глюкокортикоидами беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой*

Большинство пульмонологов считает противопоказанной системную пероральную глюкокортикоидную терапию в первом триместре беременности из-за высокого риска развития уродств у плода. Ингаляционные глюкокортикоиды могут применяться для лечения БА (в дозе не более

1000 мкг в сутки) в течение всего периода беременности, т. к. их системные побочные эффекты незначительны, а риск гибели плода вследствие гипоксии при приступах астмы велик.

Небольшие дозы глюкокортикоидов при необходимости можно назначать внутрь во II-III триместрах в комбинации с ингаляционными глюкокортикоидами. При тяжелом приступе астмы и астматическом статусе показано внутривенное введение глюкокортикоидов.

#### *Доказательная медицина о роли системной глюкокортикоидной терапии при бронхиальной астме*

При выраженном обострении БА больные, поступившие в стационар по скорой медицинской помощи, должны получать системные глюкокортикоиды (А);

- при обострении БА предпочтение отдается пероральным глюкокортикоидам, так как установлена одинаковая эффективность внутривенных и пероральных глюкокортикоидов (А);
- при длительности курса пероральной глюкокортикоидной терапии не более 7–10 дней глюкокортикоиды можно отменить одномоментно (С);
- при тяжелом обострении БА суточная доза преднизолона составляет 30–60 мг, и она принимается до тех пор, пока БА становится контролируемой; этот срок обычно составляет 7–14 дней, иногда продлевается до 3 недель (С).

#### Стабилизаторы клеточных мембран

К мембраностабилизирующим средствам относятся натрия кромогликат (интал), натрия недокромил (тайлед).

#### *Натрия кромогликат*

*Натрия кромогликат (интал)* — мембраностабилизирующий противовоспалительный препарат, выпускается в различных лекарственных формах (табл. 2.13).

#### Механизм действия натрия кромогликата (интала)

- Стабилизирует мембрану тучных клеток, предупреждая их дегрануляцию и выделение медиаторов воспаления и бронхоспазма (гистамина, лейкотриенов). Этот механизм обусловлен подавлением активности фосфодиэстеразы, что приводит к накоплению в клетке

цАМФ. В свою очередь, это способствует угнетению тока кальция в клетку или даже стимулирует его выведение и уменьшает функциональную активность тучных клеток;

- стабилизирует мембрану других клеток-мишеней (эозинофилы, макрофаги, тромбоциты), тормозит их активность и выделение ими медиаторов воспаления и аллергии; оказывает противовоспалительный эффект;
- блокирует С1-каналы мембран тучных клеток, что тормозит поступление кальция в клетку, способствует развитию противовоспалительного эффекта;
- подавляет возбуждение чувствительных окончаний блуждающего нерва, что предупреждает развитие бронхоконстрикции;
- блокирует раннюю и позднюю фазы аллергически индуцированного бронхоспазма;
- уменьшает повышенную проницаемость сосудов слизистой оболочки и ограничивает доступ аллергена и неспецифических стимулов к тучным клеткам, нервным и гладкомышечным клеткам бронхов.

При БА натрия кромогликат наиболее часто применяется в капсулах (1 капсула содержит 20 мг препарата), которые ингалируются с помощью специального ингалятора спинхалера по 1–2 капсулы 3–4 раза в день. Длительность действия препарата около 5 ч. Для усиления эффекта рекомендуется за 5–10 мин до применения натрия кромогликата сделать ингаляцию симпатомиметика короткого действия (салбутамол, беротек). Выраженное действие препарата начинается через 1 месяц от начала приема. Натрия кромогликат не обладает прямым бронхорасширяющим действием.

#### Фармакокинетика натрия кромогликата

Натрия кромогликат легко абсорбируется в бронхах. 90 % препарата оседает в бронхах и трахее. Концентрация натрия кромогликата в плазме становится максимальной приблизительно через 10 минут и довольно быстро снижается до минимальной. Период полувыведения составляет около 1,5–2 часов, длительность действия препарата около 5–6 часов.

#### Клинико-фармакологическая характеристика интала (натрия кромогликата)

- Применяется профилактически, а не для купирования приступа астмы;
- уменьшает количество приступов астмы и их эквивалентов;

Таблица 2.13. Лекарственные формы натрия кромогликата

Лекарственная форма	Состав	Показания к назначению	Доза
Интал в капсулах для спринхалера	Одна капсула содержит 20 мг порошка натрия кромогликата и 20 мг лактозы	В качестве средства базисной терапии и для предупреждения бронхоспазма после физической нагрузки и контакта с аллергеном	По 1–2 капсулы 3–4 раза в сутки в виде ингаляций с помощью спринхалера
Интал — дозируемый аэрозоль	1 доза препарата содержит 1 или 5 мг натрия кромогликата	Те же	1–2 вдоха 3–4 раза в сутки
Кромоген «легкое дыхание» (дозированный ингалятор)	1 доза — 5 мг	Те же	1–2 вдоха 3–4 раза в сутки
Интал-раствор для небулайзера	1 ампула содержит 20 мг натрия кромогликата в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида	Те же	1–2 ингаляции 3–4 раза в сутки
Кропоз — аэрозоль	1 доза содержит 5 мг кромогликата		
Назалкром	1 мл содержит 40 мг натрия кромогликата	Профилактика и лечение сезонного и круглогодичного ринита	1 ингаляция в каждый носовой ход 5–6 раз в сутки
Оптикром	1 мл раствора содержит 40 мг натрия кромогликата	Лечение аллергических кератитов и конъюнктивитов	По 1–2 капли в каждый глаз 4–6 раза в сутки
Кромоген — аэрозоль	1 доза содержит 1 мг или 5 мг натрия кромогликата		

- снижает выраженность бронхиальной гиперреактивности;
- уменьшает потребность в симпатомиметиках;
- эффективность не уменьшается при длительном применении.

После ингаляции интала около 90 % препарата оседает в трахее и крупных бронхах, лишь 5–10 % достигает мелких бронхов.

Показания к назначению натрия кромогликата

- В качестве базисного противовоспалительного средства, предупреждающего бронхоспазм у больных любой формой БА. Наибольшая эффективность отмечается при атопической форме БА и астме физического усилия у молодых и среднего возраста;
- для снижения потребности в глюкокортикоидах при кортикозависимой БА.

Лечение натрия кромогликатом целесообразно проводить длительно (3–4 месяца и более). Лучшие результаты наблюдаются при сезонной БА, но улучшение возможно и при круглогодичной БА.

Препарат переносится хорошо, но в ряде случаев возможны небольшие побочные эффекты (раздражение дыхательных путей, появление кашля, чувство першения в горле, саднения за

грудиной). Интал не оказывает токсического действия на плод и может применяться во III–III триместрах беременности.

*Дитек* — комбинированный препарат в виде дозированного аэрозоля, состоящий из  $\beta_2$ -адреностимулятора беротека и интала. Применяется как для купирования приступа астмы, так и для профилактического лечения БА по тем же показаниям, что и интал.

С профилактической целью препарат ингалируется 4 раза в день по 2 дозы аэрозоля, при появлении приступа удушья можно дополнительно ингалировать еще 1–2 дозы.

*Натрия недокромил*

*Натрия недокромил (тайлед)* — натриевая соль пиранохинолиндикарбоксилевой кислоты, является противовоспалительным препаратом, выпускается в виде дозированного аэрозоля в баллончиках по 56 и 112 доз. 1 доза (1 вдох) обеспечивает поступление в бронхопульмональную систему 2 мг препарата. Обычно применяется в дозе 2 вдоха (4 мг) 2 раза в день, возможно повышение дозы до 4–8 мг 4 раза в день. Существует также форма *тайлед мит* с синхронизатором для детей старше 5 лет и пожилых людей.

Механизм действия натрия недокромилла (тайледа)

- Подавляет активацию и высвобождение медиаторов из клеток, участвующих в развитии воспаления при БА (тучных клеток, эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, тромбоцитов). По противовоспалительной активности натрия недокромилл в 4–10 раз эффективнее интала;
- ингибирует высвобождение хемотаксических факторов из эпителия бронхов; подавляет хемотаксис альвеолярных макрофагов и эозинофилов, ответственных за воспалительные реакции аллергического генеза;
- ингибирует выделение нейропептидов из окончаний нервных волокон, вызывающих бронхоспастические реакции, тем самым предупреждает развитие бронхоспазма.

Фармакокинетика натрия недокромилла

После ингаляции препарата около 90 % его количества оседает в полости рта, трахее, бронхах, определенная часть проглатывается, в желудке всасывается около 2–3 %. Концентрация натрия недокромилла в плазме крови достигает максимальной величины через 10–15 минут после ингаляции. Период полувыведения препарата составляет около 1,5–2 часов. Натрия недокромилл не метаболизируется и выводится с мочой и калом.

Показания к назначению натрия недокромилла

- Профилактика всех видов БА. Он эффективен при лечении аллергической и неаллергической БА у пациентов разного возраста, предупреждает развитие ранней и поздней астматических реакций на аллергены, а также бронхоспазма, вызываемого холодом, физической нагрузкой;
- снижение потребности в глюкокортикоидах при кортикостероидозависимой БА.

Переносимость препарата хорошая. Возможные побочные эффекты: нарушение вкуса, головная боль, явления раздражения верхних дыхательных путей.

*Роль стабилизаторов клеточных мембран в лечении бронхиальной астмы с позиций доказательной медицины*

В предыдущей версии GINA (2005) указывалось, что натрия кромогликат и натрия недокромилл можно применять в качестве базисного средства при легком течении персистирующей

БА как альтернативу низким дозам ингаляционных глюкокортикоидов (А), однако в GINA-2006 сформулировано новое положение: монотерапия кромонами больше не рекомендуется в качестве альтернативы монотерапии низкими дозами ингаляционных глюкокортикоидов в связи со слабым противовоспалительным эффектом.

Натрия кромогликат и натрия недокромилл могут применяться в качестве альтернативы  $\beta_2$ -адреномimetикам для предупреждения астмы физического усилия.

Натрия кромогликат и натрия недокромилл согласно клиническим исследованиям улучшают функцию внешнего дыхания, уменьшают симптомы БА и неспецифическую гиперреактивность бронхов, но они менее эффективны, чем ингаляционные глюкокортикоиды (уровень В) и, следовательно, не могут быть рекомендованы как средства первого ряда при БА.

Следует отметить, что при внезапной отмене стабилизаторов клеточных мембран возможно обострение течения БА (препарат следует отменять в течение 1 недели, постепенно снижая дозу).

### Антилейкотриеновые препараты

Лейкотриены образуются из арахидоновой кислоты под влиянием фермента 5-липоксигеназы и имеют в 5 положении гидроксигруппу, в 6 положении — несколько боковых серусодержащих цепей. Боковыми цепями могут быть глутатион (лейкотриен ЛТС) и цистеинилглицин (лейкотриен ЛТД<sub>4</sub>), или цистеин (лейкотриен ЛТЕ<sub>4</sub>). Сначала образуется лейкотриен ЛТА<sub>4</sub>, а из него — ЛТВ<sub>4</sub> и ЛТС. Далее лейкотриен ЛТС<sub>4</sub> быстро выделяется во внеклеточную среду, где под влиянием глутамилтрансфераз превращается в ЛТД<sub>4</sub>, из которого под действием аминокептидазы или карбоксипептидазы плазмы, лейкоцитов, тканей образуется лейкотриен ЛТЕ<sub>4</sub> (Parker и соавт., 1980).

Реакция трансформации ЛТС<sub>4</sub> в ЛТД<sub>4</sub> происходит в течение 3–5 минут, и в первые 15 минут синтеза лейкотриенов основным из них является ЛТД<sub>4</sub>, в последующем образуется ЛТЕ<sub>4</sub>, который выводится из организма с мочой и желчью.

Источниками синтеза лейкотриенов являются перитонеальные, альвеолярные моноциты (макрофаги), моноциты крови, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы крови, тучные клетки.

Лейкотриены вызывают бронхоспазм (в гладкой мускулатуре бронхов имеются лейкотриено-

вые рецепторы, которые возбуждаются лейкотриенами, что приводит к сокращению бронхиальной мускулатуры), хемотаксис лейкоцитов, высвобождение лизосомальных ферментов и развитие воспаления бронхов.

Антилейкотриеновые препараты — новое поколение противовоспалительных препаратов для длительной терапии БА. Антилейкотриеновые препараты подразделяются на две группы:

- блокаторы рецепторов к лейкотриенам — зафирлукаст и монтелукаст;
- ингибитор 5-липоксигеназы zileuton.

#### Блокаторы лейкотриеновых рецепторов

Препараты этой подгруппы конкурентно блокируют рецепторы к лейкотриенам  $C_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$ , вследствие чего предотвращается бронхоспазм, уменьшаются гиперреактивность и воспаление в бронхах, возможен слабый и нестойкий бронхорасширяющий эффект. Снижается выраженность симптомов бронхиальной астмы.

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов хорошо всасываются в желудочнокишечном тракте, метаболизируются в печени, выводятся через кишечник, период полувыведения зафирлукаста — 10 часов, монтелукаста — около 4–6 часов.

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов могут применяться в качестве базисной противовоспалительной терапии для контроля за течением персистирующей БА в виде монотерапии при легком и среднетяжелом течении и в комбинации с ингаляционными глюкокортикоидами — при тяжелом течении БА, а также для профилактики бронхоспазма при астме физического усилия.

Лечение продолжается 1–2 месяца.

#### Препараты блокаторов лейкотриеновых рецепторов:

**Монтелукаст (сингулар)** — выпускается в таблетках по 10 мг и в виде жевательных таблеток по 5 мг. Принимается внутрь по 10 мг перед сном.

**Зафирлукаст (аколат)** — выпускается в таблетках по 20 мг, принимается внутрь по 20 мг 2 раза в день за 1 час до или через 2 часа после еды. При отсутствии эффекта возможно повышение дозы до 40 мг 2 раза в день. Теофиллин снижает концентрацию аколата в крови.

Переносимость препаратов хорошая. Возможны головная боль, аллергические реакции, боли в животе, тошнота, редко — рвота.

#### Ингибиторы 5-липоксигеназы

Из этой группы в клинической практике применяется только **зилеутон (зуфло)** — выпускается в таблетках по 600 мг. Применяется внутрь по 600 мг 4 раза в сутки. Под влиянием препарата блокируется синтез лейкотриенов  $C_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$ ,  $V_4$ . В ходе лечения следует ежемесячно проверять содержание в крови аланиновой аминотрансферазы, уровень которой может повышаться. Зилеутон потенцирует действие теофиллина.

Ингибиторы синтеза лейкотриенов уменьшают бронхоспастический ответ на воздействие аллергенов, холодного воздуха, физического напряжения и аспирина у больных БА.

Israël и соавт. (1996) изучена эффективность трехмесячного лечения больных БА легкого и среднетяжелого течения зилеутоном — ингибитором 5-липоксигеназы и синтеза лейкотриенов. Установлен выраженный бронходилатирующий эффект зилеутона при приеме его внутрь в дозе 600 мг 4 раза в день, а также значительное уменьшение частоты обострений астмы и частоты использования ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов.

Основные положения доказательной медицины о роли модуляторов лейкотриенов в лечении бронхиальной астмы.

Могут применяться как средства базисной терапии у части больных с легкой интермиттирующей БА (В) или как препараты базисной терапии 2-го ряда при легкой персистирующей БА (А).

Могут применяться совместно со средними или высокими дозами ингаляционных глюкокортикоидов при персистирующей БА средней тяжести и тяжелой форме.

Показаны больным с аспириновой БА.

Позволяют снизить дозы ингаляционных глюкокортикоидов у больных среднетяжелой и тяжелой формой БА и улучшить контроль за БА у больных, плохо отвечающих на терапию низкими или высокими дозами ингаляционных глюкокортикоидов (В).

В GINA-2006 сформулировано следующее отношение к роли антилейкотриеновых препаратов в лечении больных бронхиальной астмой:

- лейкотриены проявляют слабый и вариабельный бронходилатирующий эффект, но вместе с тем уменьшают симптомы бронхиальной астмы (в том числе и кашель), улучшают функцию легких, уменьшают воспаление в дыхательных путях и обострение заболевания;
- могут применяться как альтернативный метод лечения у больных с легкой персистирующей

бронхиальной астмой и у отдельных пациентов с аспириновой астмой, хорошо реагирующих на модификаторы лейкотриенов;

- эффект антилейкотриеновых препаратов менее выражен по сравнению с низкими дозами ингаляционных глюкокортикоидов и у пациентов, уже ингалирующих глюкокортикоиды, они не могут их заменить без риска утраты контроля за астмой;
- антилейкотриеновые препараты, применяемые как дополнительная терапия, могут позволить снизить дозу ингалируемых глюкокортикоидов у пациентов со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, а также повысить степень контроля за астмой у пациентов, у которых астма не контролируется низкими или высокими дозами ингаляционных глюкокортикоидов;
- эффективность модуляторов лейкотриенов как средств дополнительной терапии ниже по сравнению с длительно действующими  $\beta_2$ -адреностимуляторами.

### Длительно действующие бронходилататоры

Длительно действующие  $\beta_2$ -адреностимуляторы

К длительно действующим  $\beta_2$ -адреностимуляторам относятся *сальметерол (серевент)*, *формотерол (форадил)*, *сальтос* (сальметерол для приема внутрь).

Эти препараты обладают высокой селективностью к  $\beta_2$ -адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов и высокой степенью связывания с  $\beta_2$ -адренорецепторами (табл. 2.14).

Данные приведены по сравнению с изопrenalином.

### Механизм действия продленных $\beta_2$ -адреностимуляторов

В гладкой мускулатуре бронхов имеются  $\alpha$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы, через которые симпатическая

нервная система оказывает регулирующее влияние на бронхиальный тонус. Возбуждение  $\beta_2$ -адренорецепторов приводит к расширению бронхов, возбуждение постсинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов оказывает бронхосуживающий эффект и вызывает также сужение бронхиальных сосудов, что приводит к уменьшению отека слизистой оболочки бронхов.

Продленные селективные  $\beta_2$ -адреностимуляторы стимулируют  $\beta_2$ -адренорецепторы в бронхах, что обуславливает следующие положительные эффекты:

- расширение бронхов (механизм бронходилатирующего эффекта заключается в том, что возбуждение  $\beta_2$ -адренорецепторов в гладкой мускулатуре бронхов повышает активность фермента аденилатциклазы, это ведет к увеличению содержания циклического 3,5-АМФ, который способствует транспорту ионов  $Ca^{++}$  из миофибрилл в саркоплазматический ретикулум, в результате задерживается взаимодействие актина и миозина в гладкой мускулатуре бронхов, и они расширяются);
- стимуляция функции мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов и улучшения мукоцилиарного транспорта и отхождения мокроты;
- торможение секреции ацетилхолина на окончаниях холинергических нервов, что способствует бронходилатации;
- торможение высвобождения медиаторов аллергии и воспаления (в частности, лейкотриенов) из тучных клеток и эозинофилов, базофилов;
- угнетение высвобождения цитокинов из Т-лимфоцитов в бронхопульмональной системе;
- уменьшение проницаемости сосудов и экссудации;
- небольшой противовоспалительный эффект при длительном применении  $\beta_2$ -адреностимуляторов;
- подавление ранней и поздней стадии реакции на вдыхаемые аллергены;

**Таблица 2.14.** Селективность к  $\beta_2$ -адренорецепторам и степень связывания с ними длительно действующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов

Препарат	Степень связывания с		Соотношение сродства к $\beta$ -рецепторам $\beta_2$ : $\beta_1$
	$\beta_1$ -адренорецепторами	$\beta_2$ -адренорецепторами	
Сальметерол	0,0001	8,5	85 000
Формотерол	0,05	20,0	400

- улучшение функции дыхательной мускулатуры.

Продленные ингаляционные  $\beta_2$ -адреностимуляторы действуют около 12 часов и в силу указанных выше механизмов действия предупреждают развитие приступов БА, а также обеспечивают защиту от факторов, приводящих к бронхоконстрикции.

### Препараты длительно действующих ингаляционных адреностимуляторов

#### Сальметерол

*Сальметерола ксинафоат (серевент)* — выпускается в виде дозированного аэрозольного ингалятора (1 доза, 1 вдох 25 мкг) и в виде порошка для ингаляций (1 доза, 1 вдох 50 мкг).

Сальметерол имеет некоторые особенности фармакодинамики. Он обладает высокой липофильностью и потому быстро проникает через мембраны клеток дыхательных путей, депонируется в них и, следовательно, задерживается его поступление к гладкомышечным клеткам бронхов и  $\beta_2$ -адренорецепторам. Указанные особенности фармакодинамики сальметерола обуславливают замедленное развитие бронхолитического эффекта (он начинается через 40–30 минут) и длительное действие препарата (около 12 часов) вследствие депонирования в клеточных мембранах вблизи  $\beta_2$ -адренорецепторов).

Сальметерол ингалируется для профилактики приступов БА по 2 вдоха ( $2 \times 25$  мкг) 2 раза в сутки, максимальная допустимая доза 4 вдоха ( $4 \times 25$  мкг) 2 раза в день. Препарат может применяться через спейсер. Сальметерол может применяться с целью профилактики астмы физического усилия в дозе 50 мкг за 45–60 мин до предполагаемой нагрузки.

#### Формотерол

*Существуют следующие формы формотерола:*

*Форадил* — выпускается в капсулах, содержащих порошок формотерола фумарата (1 капсула содержит 12 мкг). Препарат ингалируется с помощью специального устройства аэролайзера.

*Формотерол* — выпускается в виде дозированного порошкового ингалятора (оксис турбухалер) с содержанием в 1 ингаляционной дозе (в 1 вдохе) 4,5 мкг; 9,0 мкг и в капсулах для ингаляций (1 капсула содержит 12 мкг порошка формотерола).

*Особенности фармакокинетики формотерола*  
Формотерол по сравнению с сальметеролом

имеет меньшую липофильность, поэтому значительная часть его остается в водной фазе и сравнительно быстро проникает к  $\beta_2$ -адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов, что обеспечивает быстрое наступление (уже через 2–3 минуты после ингаляции) бронхорасширяющего эффекта. Указанные особенности позволяют использовать формотерол не только для профилактики приступов БА, но в отличие от сальметерола и для купирования приступа.

*Рекомендуемые дозы формотерола:*

- для купирования приступа БА — однократный вдох 12 мкг, при необходимости повторный вдох через 1 мин (последующие 2 вдоха могут быть сделаны через 30 минут), максимальная суточная доза 96 мкг (8 вдохов);
  - для профилактики приступов БА — 12 мкг (1 вдох) 2 раза в сутки (утром и вечером), в тяжелых случаях — 2 вдоха утром и вечером.
- При использовании формы *формотерола оксис турбухалер* по тем же показаниям разовая доза может колебаться от 4,5 мкг до 9 мкг (при необходимости возможно увеличение дозы до 18 мкг). Максимальная суточная доза составляет 36 мкг.

Формотерол применяется также для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, или в предвидении неизбежного действия аллергена — 1–2 вдоха по 12 мкг за 15 минут до провокации.

*Возможные побочные эффекты сальметерола и формотерола:*

- сердцебиения, экстрасистолия;
- мышечный тремор, иногда судороги мышц, миалгии;
- головная боль;
- сухость во рту, тошнота;
- раздражительность, возбуждение;
- гипокалиемия (особенно при сочетании с диуретиками, глюкокортикоидами, метилксантинами, а также у пациентов с выраженной гипоксией при тяжелом течении БА, хронической обструктивной болезни легких);
- парадоксальный бронхоспазм (он не является специфичным для длительно действующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов и может возникать при проведении других видов ингаляционной терапии, однако, развитие парадоксального бронхоспазма требует немедленной отмены препарата и купирования приступа удушья с помощью быстродействующего ингаляционного бронходилататора).

Следует отметить, что указанные побочные эффекты наблюдаются редко и преимущественно

при значительном превышении рекомендуемых доз. При наличии таких сопутствующих заболеваний, как ИБС, нарушения сердечного ритма и проводимости, выраженная сердечная недостаточность, гипертрофическая кардиомиопатия, тиреотоксикоз необходимо соблюдать большую осторожность и лечение длительно действующими  $\beta_2$ -адреностимуляторами проводить под тщательным наблюдением больного.

*Роль длительно действующих ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов в лечении больных бронхиальной астмой с позиций доказательной медицины*

В международном документе «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA- 2006) позиция длительно действующих ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов в лечении больных БА определена следующим образом:

- включение ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов длительного действия в дополнение к ежедневно применяемым ингаляционным глюкокортикоидам уменьшает количество обострений БА и потребность в применении  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия, снижает ночные проявления БА, улучшает функцию легких (А);
- $\beta_2$ -адреностимуляторы длительного действия можно рассматривать как альтернативу увеличению доз ингаляционных глюкокортикоидов в тех случаях, когда стандартные дозы ингаляционных глюкокортикоидов не контролируют течение БА; в этой ситуации  $\beta_2$ -адреностимуляторы длительного действия следует назначить до повышения доз ингаляционных глюкокортикоидов (А);
- применение ингаляционных длительно действующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов должно всегда сочетаться с ингаляционными глюкокортикоидами (А), которые оказывают выраженное ингибирующее влияние на персистирующий воспалительный процесс в бронхах;
- включение ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов в программу лечения больных БА, у которых не достигается контроль низкими или высокими дозами ингаляционных глюкокортикоидов за течением заболевания, позволяет добиться лучшего контроля БА, чем просто увеличение доз ингаляционных глюкокортикоидов (А);
- $\beta_2$ -адреностимуляторы не должны применяться в качестве монотерапии, так как они

не могут существенно повлиять на воспалительный процесс в бронхах;

- не рекомендуется применять ингаляционные  $\beta_2$ -адреностимуляторы длительного действия для купирования приступов БА (за исключением формотерола), для купирования приступов необходимо использовать  $\beta_2$ -агонисты короткого, но быстрого действия (В);
- перечисленные  $\beta_2$ -адреностимуляторы могут применяться для предупреждения бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой, и в этом случае они оказывают более длительное влияние, чем  $\beta_2$ -агонисты короткого действия.

*Пероральные  $\beta_2$ -адреностимуляторы длительного действия*

К пероральным  $\beta_2$ -адреностимуляторам длительного действия относятся следующие лекарственные средства:

- *сальтос (сальгим)* — таблетки салбутамола гемисульфата длительного действия, 1 таблетка содержит 0,00723 г лекарственного вещества; применяется внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки, обычно за 2–3 часа до сна (особенно рекомендуется для профилактики приступов БА в ночное время); при необходимости допускается увеличение суточной дозы до 2–3 таблеток (1 таблетка 2–3 раза в сутки);
- *вольмакс* — таблетки салбутамола по 4 мг, 8 мг — применяются 2 раза в сутки.

Механизм действия и возможные побочные эффекты пероральных  $\beta_2$ -адреностимуляторов такие же, как у ингаляционных форм.

*Тербуталин (бриканил)* — таблетки по 5 мг и 7,5 мг, применяются 2 раза в сутки по 1 таблетке;

*Тербуталин* в таблетках «Айронил Седико» — в 1 таблетке 2,5 мг, применяются по 1–2 т. 2 раза в день.

Роль пероральных  $\beta_2$ -адреностимуляторов длительного действия в лечении больных БА

Как правило, пероральные  $\beta_2$ -адреностимуляторы длительного действия применяются в дополнение к ингаляционным глюкокортикоидам в лечении тех больных, у которых контроль за течением БА не обеспечивается ингаляционными глюкокортикоидами. Особенно целесообразно применение пероральных пролонгированных  $\beta_2$ -адреностимуляторов для предупреждения приступов БА в ночное время.



### Комбинированные препараты

Комбинированные препараты представляют собой комбинацию длительно действующих ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов и ингаляционных глюкокортикоидов. В настоящее время установлена высокая эффективность комбинированных препаратов в лечении больных БА. Способность такой комбинации наиболее эффективно контролировать течение заболевания объясняется прежде всего синергизмом действия компонентов комбинированной терапии: при взаимодействии на уровне рецепторов ингаляционные глюкокортикоиды усиливают экспрессию  $\beta_2$ -адренорецепторов в бронхах, повышают их количество и предупреждают их возможное снижение, а  $\beta_2$ -агонисты усиливают противовоспалительное действие ингаляционных глюкокортикоидов и активируют глюкокортикоидные рецепторы. Кроме того, в результате синергизма между  $\beta_2$ -агонистами и ингаляционными глюкокортикоидами усиливается ингибирование продукции провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли и др.

В настоящее время известны следующие комбинированные препараты ингаляционных глюкокортикостероидов и пролонгированных ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов: *серетид* и *симбикорт*.

*Серетид* — комбинированный препарат, состоит из двух лекарственных средств:  $\beta_2$ -адреностимулятора длительного действия сальметерола и ингаляционного глюкокортикоида флутиказона пропионата. Серетид выпускается в двух лекарственных формах:

- дозированный аэрозольный ингалятор, содержащий в 1 дозе 25 мкг сальметерола и 50 мкг или 125 мкг, или 250 мкг флутиказона пропионата;
- активируемый вдохом порошковый ингалятор мультидиск, содержащий в 1 дозе 50 мкг сальметерола и 100 мкг или 250 мкг, или 500 мкг флутиказона пропионата.

Согласно инструкции к препарату, серетид показан больным, получающим эффективные поддерживающие дозы агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия и ингаляционные кортикостероиды, а также пациентам, у которых сохраняются симптомы на фоне терапии ингаляционными глюкокортикоидами, и пациентам, получающим регулярное лечение бронходилататорами и нуждающимся в ингаляционных глюкокортикоидах.

Дозировки препарата: дозированный аэрозольный ингалятор — 2 ингаляции (25 мкг саль-

метерола и 50 мкг флутиказона) 2 раза в сутки, или 2 ингаляции (25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона) 2 раза в сутки, или 2 ингаляции (25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона) 2 раза в сутки.

*Серетид-мультидиск* — 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона) 2 раза в сутки, или 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона) 2 раза в сутки, или 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона) 2 раза в сутки.

Побочные эффекты при лечении серетидом возникают редко. Клинические проявления соответствуют побочным эффектам, обусловленным компонентами препарата. Дополнительных побочных эффектов комбинированный препарат серетид-мультидиск не вызывает.

Разумеется, серетид предназначен для длительной базисной терапии (профилактика обострений БА), а не для купирования приступов. Острые симптомы БА купируются  $\beta_2$ -адреностимуляторами короткого действия. У больных, у которых удалось добиться контроля за течением астмы, дозы серетида можно снижать, но только постепенно.

В 2004 г. опубликованы результаты рандомизированного, стратифицированного, двойного слепого, мультицентрового исследования GOAL (Gaining Optimal Asthma Control Study — достижение оптимального контроля астмы), посвященного изучению эффективности комбинации сальметерола и ингаляционного глюкокортикоида флутиказона в лечении больных бронхиальной астмой (Boushey и соавт., 2004). В исследовании, продолжавшемся 12 месяцев, участвовали свыше 3000 пациентов в 44 странах.

Исследование GOAL ставило цель установить, у какого количества больных БА можно добиться полного контроля астмы с помощью препарата серетид (комбинации сальметерола и флутиказона).

*Критерии полного контроля астмы* сформулированы следующим образом — совокупность всех 7 нижеприведенных показателей, каждый из которых достигнут и поддерживается ежедневно на протяжении 7 недель:

1. отсутствие дневных симптомов;
2. отсутствие ночных пробуждений из-за астмы;
3. отсутствие обострений астмы;
4. отсутствие необходимости использовать короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты;
5. утренний показатель пиковой скорости выдоха  $\geq 80\%$  от должного;
6. отсутствие обращений за неотложной помощью;

7. отсутствие нежелательных явлений, связанных с лечением и требующих изменения лечения.

Исследование GOAL показало, что полный контроль БА возможен, и при лечении серетидом он достигается у 44 % больных, причем в группе пациентов, у которых был достигнут полный контроль астмы, он поддерживается до 12 месяцев в 69 % случаев.

*Симбикорт турбухалер* — комбинированный препарат, состоящий из длительно действующего  $\beta_2$ -адреностимулятора формотерола и ингаляционного глюкокортикоида будесонида, выпускается в виде порошкового ингалятора, содержащего в 1 вдохе — ингаляционной дозе 4,5 мкг формотерола и 80 или 160 мкг будесонида. Препарат ингалируется с помощью специального устройства турбухалер, назначается по 1–2 ингаляции (80/4,5–160/4,5 мкг) 2 раза в день. При тяжелом течении БА препарат обычно назначается в дозе 2 ингаляции (160 мкг будесонида + 4,5 мкг формотерола) 2 раза в день. После достижения оптимального контроля дозу можно снижать до наименьшей эффективной, иногда до 1–2 ингаляций в день.

Показания к назначению симбикорта турбухалера те же, что у серетиды. Облегчение симптоматики БА при лечении симбикортом наступает быстро, через 1–3 минуты.

Эффективность комбинированного препарата симбикорт турбухалер в контроле за течением БА установлена в ряде рандомизированных контролируемых исследований (Palmquist и соавт., 2001). Лечение БА симбикортом турбухалер значительно более эффективно, чем монотерапия раздельно ингаляционным глюкокортикоидом и продленным  $\beta_2$ -агонистом. Достижение контроля за БА осуществлялось быстрее при терапии симбикортом турбухалер, чем при комбинированной терапии пульмикортом (ингаляционный будесонид) и оксис турбухалер (ингаляционная форма формотерола), ингалируемые через отдельные ингаляторы. Установлена также возможность контроля легкой и среднетяжелой БА путем использования 1 ингаляции симбикорта турбухалера (обычно вечером) в дозе 160/4,5 мкг (Vuhl и соавт., 2001).

Побочные эффекты при лечении симбикортом возникают редко и соответствуют побочным эффектам, которые могут возникать при лечении длительно действующими  $\beta_2$ -адреностимуляторами и ингаляционными глюкокортикоидами.

Новая версия GINA (2006) предлагает новый и чрезвычайно важный для практического вра-

ча подход к применению комбинированных препаратов — возможность использования комбинации формотерола и будесонида в одном ингаляторе в качестве средства, применяемого и для базисной (предупреждающей обострение астмы) терапии, и в режиме «по требованию» для купирования симптомов бронхиальной астмы.

Отражением этого нового подхода является концепция SMART — *Symbicort Maintenance and Reliever Therapy* («поддерживающая и купирующая терапия симбикортом») (Gibson, 2005).

Суть концепции SMART заключается в следующем. Больной, получающий симбикорт 160 мкг/4,5 мкг (1 ингаляционная доза содержит 160 мкг будесонида и 4,5 мкг формотерола) в качестве базисной терапии (обычно по 1 ингаляции утром и вечером), использует его по потребности (т. е. дополнительно 1–2 вдоха во время приступа астмы) вместо дополнительных ингаляций быстродействующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия. Известно, что при ухудшении состояния возрастает потребность не только в  $\beta_2$ -адреностимуляторах, но и в глюкокортикоидах. Следовательно, заменив  $\beta_2$ -агонист короткого действия симбикортом, больной, с одной стороны, эффективно купирует обострение (приступ) бронхиальной астмы (входящий в состав препарата формотерол проявляет бронходилатирующий эффект уже через 2–3 минуты после ингаляции), с другой стороны, восполняет дефицит глюкокортикоидов.

Число дополнительных ингаляций симбикорта определяется состоянием пациента, но общее число ингаляций симбикорта не должно превышать 12 в сутки.

Исследования FACET (Tattersfield и соавт., 1999) и INSPIRE (Partridge и соавт., 2006) показали, что наиболее ранним признаком обострения бронхиальной астмы является увеличение потребности в ингаляциях бронхолитиков — быстродействующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов. Установлено также, что в целом для развития выраженного обострения бронхиальной астмы требуется около 5 суток. В периоде обострения заболевания (т. е. при неконтролируемом течении) удвоенные дозы ингаляционных глюкокортикоидов малоэффективно, необходимо увеличение дозы по меньшей мере в 4 раза, что сопоставимо с коротким пероральным курсом применения глюкокортикоидов (Reddel, Barnes, 2006). Учитывая вышесказанное, следует считать концепцию SMART рациональной и для уменьшения длительности обострения, так как больные имеют возможность при необходимости своевременно увеличить дозу ингалируемых

глюкокортикоидов в 4 раза. После стабилизации клинического состояния больного потребность в дополнительных ингаляциях быстро исчезает и, следовательно, общая доза глюкокортикоидов при использовании концепции SMART, как правило, оказывается меньшей, чем при стандартном купировании обострения. Эффективность концепции SMART подтверждена в 6 международных исследованиях, в которых наблюдали 14219 больных бронхиальной астмой (Rabe и соавт., 2006; Scicchitano и соавт., 2004; O'Вугне и соавт., 2005; Vogelmeier и соавт., 2005; Kuna и соавт., 2006).

Эти исследования показали, что использование концепции SMART более эффективно предотвращает обострение астмы, чем применение более высоких доз ингаляционных глюкокортикоидов, приводит к уменьшению обострений и улучшает контроль бронхиальной астмы.

#### *Роль комбинированных препаратов в лечении больных бронхиальной астмой с позиций доказательной медицины*

На основании результатов вышеприведенных и других рандомизированных клинических исследований роль комбинированных препаратов, содержащих ингаляционные формы длительно действующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов и ингаляционные формы глюкокортикоидов (серетид, симбикорта) в лечении больных БА можно оценить следующим образом:

- комбинации «ингаляционный глюкокортикоид + ингаляционный длительно действующий  $\beta_2$ -адреностимулятор» снижают потребность в применении ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия, уменьшают количество обострений БА и ночных приступов астмы, позволяет успешно контролировать БА (уровень доказательств А);
- применение ингаляционных глюкокортикоидов в комбинации с  $\beta_2$ -адреностимулятором длительного действия так же эффективно, как раздельное введение каждого препарата (уровень доказательств В), но использование фиксированных комбинаций более удобно для пациентов, дешевле, чем раздельное применение препаратов, а по некоторым данным, более эффективно.

#### *Длительно действующие метилксантины*

К длительно действующим метилксантинам относятся пероральные препараты теофиллина пролонгированного действия и зуфиллина (аминофиллина).

Эуфиллин (аминофиллин) представляет собой сочетание теофиллина и 1,2-дизтилендиамина, который способствует лучшему растворению теофиллина. Теофиллин является бронходилататором.

#### *Механизм действия теофиллина*

- Ингибирует фосфодиэстеразу, вследствие чего уменьшается разрушение и происходит накопление цАМФ в гладкой мускулатуре бронхов; это способствует транспорту ионов  $Ca^{++}$  из миофибрилл в саркоплазматический ретикулум, следовательно, реакция взаимодействия актина и миозина угнетается, и бронх расслабляется;
- блокирует аденозиновые  $A_1$ -рецепторы в гладкой мускулатуре бронхов, устраняет бронхосуживающее действие аденозина и его тормозящий эффект на высвобождение норадреналина из пресинаптических окончаний симпатических нервов, что вызывает расслабление бронхов;
- угнетает транспорт ионов кальция через медленные кальциевые каналы клеточных мембран;
- тормозит дегрануляцию тучных клеток;
- оказывает противовоспалительный эффект, который реализуется через неизвестные механизмы (возможно, имеет значение нормализующее влияние на  $Th_2$ -лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги и снижение продукции провоспалительных цитокинов);
- уменьшает проницаемость межэндотелиальных промежутков;
- улучшает мукоцилиарный транспорт и отхождение мокроты.

Установлено, что соответствующие эффекты теофиллина развиваются при определенных его концентрациях в крови. Так, например, противовоспалительный эффект теофиллина развивается при концентрациях 5–10 мкг/мл (следует отметить, что противовоспалительный эффект невелик); бронхорасширяющий эффект наблюдается при концентрации теофиллина в крови в пределах 10–20 мкг/мл (однако оптимальным считается диапазон 10–12 мкг/мл). Концентрации теофиллина в крови больше 20 мкг/мл вызывают тошноту, рвоту; более 25 мкг/мл — нарушения сердечного ритма; более 30 мкг/мл — судороги.

#### *Особенности фармакокинетики пролонгированных теофиллинов*

Для пролонгированных теофиллинов характерны высокая биодоступность — около 94 %, а также

циркадные фармакокинетические ритмы. Теофиллин, принятый утром, всасывается быстрее, чем принятый вечером, пик концентрации в крови утренней дозы приходится на 10–11 часов утра, вечерней дозы — в 2–4 часа ночи. Метаболизм теофиллина значительно более выражен ночью, и поэтому период полувыведения вечерней дозы короче, чем утренней. Важно подчеркнуть, что равновесная (ровная терапевтическая) концентрация теофиллина (5–15 мкг/мл) в сыворотке крови создается на 4–е сутки от начала лечения, и именно в этот срок целесообразно производить клиническую оценку эффективности препарата.

На метаболизм и выведение теофиллина из организма влияют различные факторы (табл. 2.15)

В табл. 2.16. представлено влияние лекарственных препаратов на концентрацию теофиллина в крови.

Курение способствует выведению теофиллина из организма. У курильщиков максимальная концентрация пролонгированных теофиллинов почти в 2 раза ниже, чем у некурящих.

Теофиллин связывается с белками плазмы крови на 50–60 %, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Около 90 % теофиллина подвергается метаболизму в печени с участием ферментов цитохрома P 450 с образованием метаболитов 1,3-диметилмочевой кислоты и 3-метилксантина, которые выводятся с мочой. Вместе с метаболитами выводится с мочой около 10–12 % неизмененного теофиллина.

Клиренс теофиллина ускорен у курящих пациентов и замедлен у больных алкоголизмом,

циррозом печени, печеночной и сердечной недостаточностью, хронической почечной недостаточностью при выраженной лихорадке, у лиц в возрасте старше 55 лет.

#### Формы выпуска теофиллина

- а) препараты с длительностью действия около 12 часов (*теопек*, таблетки по 100, 200, 300 мг)
- б) препараты с длительностью действия около 24 часов
  - таблетки: *ретафил* по 200 и 300 мг, *теостат* по 100 и 300 мг, *унидур* по 400 и 600 мг, *диффумол* по 24, 100 и 200 мг, *спофиллин ретард* по 100 и 250 мг, *зуфиллин ретард N* по 250 мг, *теобиолонг* по 100 мг
  - капсулы: *дуорофиллин* по 125 и 250 мг, *теотард* по 200, 250, 500 мг, *зуфилонг* по 250 и 375 мг, *вентакс* по 100 и 200 мг

#### Методика применения пролонгированных теофиллинов

Лечение пролонгированными теофиллинами следует проводить (при наличии условий) под контролем концентрации препарата в крови (ежедневное мониторирование концентрации) в связи с возможными серьезными побочными эффектами при передозировке. При длительной терапии пролонгированными теофиллинами необходимо стремиться к созданию равновесной концентрации препарата (5–15 мг/л), при которой проявляется терапевтический эффект и не развиваются

**Таблица 2.15.** Факторы, влияющие на метаболизм и элиминацию теофиллина

Факторы, заболевания	Влияние на метаболизм и элиминацию теофиллина
Острая и хроническая сердечная недостаточность	Снижение метаболизма, клиренса и элиминации
Болезни печени (циррозы, гепатиты)	Снижение метаболизма, удлинение периода полувыведения, снижение клиренса и элиминации
Острая и хроническая почечная недостаточность	Существенно не влияет, так как почки играют небольшую роль в элиминации теофиллина
Гипопротеинемия	Увеличение концентрации теофиллина в крови за счет свободной его фракции
Гипертиреоз	Увеличение скорости элиминации в 4 раза
Гипотиреоз	Уменьшение скорости элиминации в 1,5 раза
Лихорадка	Уменьшение скорости элиминации
Курение	Увеличение элиминации (клиренс теофиллина увеличивается на 50 %)
Избыточная масса тела	Замедление метаболизма и удлинение периода полувыведения
Диета с высоким содержанием белка	Увеличение скорости метаболизма

Таблица 2.16. Влияние лекарственных препаратов на концентрацию теофиллина в крови

Препарат	Влияние на концентрацию теофиллина в крови	Механизм влияния
Аллопуринол	Увеличение	Уменьшение скорости метаболизма, снижение общего клиренса
Верапамил, нифедипин, дилтиазем	Увеличение	То же
$\beta$ -Адреноблокаторы	Увеличение	То же
Эритромицин, олеандомицин, линкомицин, хлорамфеникол, фторхинолоны (эноксацин, перфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин);	Увеличение	Угнетение метаболической элиминации
Циметидин	Увеличение	Угнетение скорости метаболизма
Оральные контрацептивы	Увеличение	Угнетение скорости метаболизма
Цитостатики: азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклофосфамид, L-аспарагиназа	Увеличение	То же
Барбитураты, рифампицин, карбамазепин, изопротеренол, фенилбутазон, фенитоин	Уменьшение	Увеличение скорости метаболизма и увеличение клиренса

нежелательные побочные явления. В большинстве больничных учреждений и поликлиник, как правило, нет условий для мониторингования концентрации теофиллина в крови, поэтому лечение должно проводиться без превышения рекомендуемых доз. Обычно начальная доза теофиллина определяется с учетом массы тела, длительности действия, а также в зависимости от того, курит ли пациент. Для курящих пациентов характерно повышение клиренса препарата по сравнению с некурящими, и они нуждаются в увеличении дозы теофиллина. Так, период полувыведения теофиллина у некурящих пациентов составляет 6–12 часов, у курящих пациентов — 4–5 часов.

Методика лечения препаратами теофиллина продолжительностью действия 12 часов

Для некурящих пациентов с массой тела 60 кг и выше начальная доза составляет 200 мг, принимают ее вечером, а затем по 200 мг 2 раза в сутки. Для пациентов с массой тела менее 60 кг начальная разовая доза 100 мг вечером, затем по 100 мг 2 раза в сутки. Далее дозы можно повышать постепенно, с интервалом 1–2 дня до получения максимального терапевтического эффекта.

Принято считать, что средняя доза для взрослых составляет 10–15 мг/кг/сут. в 2 приема, т. е. в среднем 300 мг 2 раза в сутки, при необходимости 300 мг 3 раза в сутки.

При необходимости назначения больших доз лечение обязательно проводят под контролем концентрации теофиллина в крови. Как указы-

валось ранее, терапевтическая концентрация составляет 10–15 мкг/мл. Если концентрация теофиллина в крови достигла 20–25 мкг/мл, необходимо снизить суточную дозу на 10 %; при концентрации 25–30 мкг/мл — на 25 %; при концентрации выше 30 мкг/мл суточную дозу уменьшают в 2 раза.

Повторный контроль концентрации теофиллина в крови проводят через 5 дней, и если она значительно упала, суточную дозу теофиллина увеличивают на 25 % 1 раз в 3 дня. Если состояние больного стабилизируется на высоких дозах теофиллина, то мониторинг его концентрации проводят через каждые 3–6 мес.

Обычно на практике исходят из того, что равновесная концентрация теофиллина в крови наступает на 4–5 день, после этого можно задержаться на этой дозе несколько дней до улучшения состояния, после чего приступить к снижению дозы.

Поддерживающая доза теофиллина для взрослых с массой тела выше 60 кг — 600 мг/сутки, менее 60 кг — 400 мг/сутки.

Для курящих больных с массой тела более 60 кг рекомендуется суточная доза теофиллина 900 мг (600 мг вечером и 300 мг утром), если масса тела менее 60 кг, суточная доза теофиллина составляет 600 мг (400 мг вечером и 200 мг утром).

При наличии заболеваний сердца, патологии печени рекомендуются следующие суточные дозы теофиллина: при массе тела 60 кг и более — 400 мг, при массе тела менее 60 кг — 200 мг.

Методика лечения препаратами теофиллина продолжительностью действия около 24 часов

Для некурящих больных с массой тела более 60 кг рекомендуется начальная доза 375 мг в 1 прием перед ужином. Далее доза увеличивается на 250–375 мг каждые 2 дня до дозы 750 мг в сутки в 1 прием вечером.

Курящим пациентам теофиллин назначается в начальной дозе 375 мг, в последующем суточная доза постепенно увеличивается до 1,08–1,26 г (2/3 этой дозы следует принимать вечером, 1/3 дозы — утром).

Далее излагается методика применения препаратов теофиллина пролонгированного действия, наиболее часто применяемых в нашей стране, согласно инструкциям к ним и литературным данным.

**Теопек** — таблетки теофиллина пролонгированного действия содержат по 0,3 г теофиллина в сочетании с композиционным полимерным носителем, что обеспечивает дозированное высвобождение теофиллина в желудочнокишечном тракте. После приема теопека максимальная концентрация теофиллина в крови наблюдается через 6 часов.

Высвобождение теофиллина из таблеток теопека происходит только при запивании их водой в количестве не менее 250 мл. При этом создается более высокая концентрация теофиллина в крови.

Таблетку можно делить пополам, но нельзя размельчать.

Согласно инструкции, в первые 1–2 дня препарат назначают по 0,15 г (1/2 таблетки) 2 раза в день, в последующем разовую дозу увеличивают до 0,3 г 2 раза в день (утром и вечером).

В 1990 г. В. Г. Кукес опубликовал следующие данные по клинической фармакологии теопека:

- разовый прием дозы 0,3 г не вызывает изменений в состоянии больных, при курсовом лечении теопеком эффект отмечался на 3–5 день;
  - при отсутствии эффекта увеличение дозы до 400, 450, максимально до 500 мг теопека на прием приводит к достоверному бронхолитическому эффекту. Оптимальная концентрация теофиллина в крови создается при приеме 2 раза в сутки;
  - препарат достоверно снижает давление в легочной артерии.
- Ю. Б. Белоусов (1993) приводит следующие рекомендации по лечению теопеком:
- лечение целесообразно начинать с однократной минимальной дозы;
  - однократную минимальную дозу увеличивают постепенно через 3–7 дней на 50–150 мг

в зависимости от клинического эффекта и концентрации теофиллина в крови;

- препарат применяют 2 раза в сутки;
- при частых ночных приступах удушья 2/3 суточной дозы назначают вечером, 1/3 — утром;
- применение препарата на ночь в двойной дозе приводит к увеличению концентрации теофиллина в сыворотке крови выше нормы;
- у больных с ночными приступами удушья наиболее рационально однократное применение препарата на ночь в дозе 300–450 мг;
- при отсутствии строгой зависимости возникновения приступов удушья от времени суток назначают по 300 мг утром и вечером.

**Теотард** — 1 ретард-капсула содержит 200, 350 или 500 мг безводного теофиллина. После приема внутрь всасывается 100 % препарата. В течение первых 3 дней препарат принимают по 1 капсуле 2 раза в день (детям назначается 200 мг, взрослым — 350 мг, при необходимости можно повысить дозу до 500 мг).

**Теобиолонг** — таблетки пролонгированного действия, содержащие по 0,1 теофиллина в сочетании с биоразлагаемым полимером. Назначают внутрь после еды (не измельчая и не растворяя в воде). Лечение начинают с дозы 0,1 г два раза в день с интервалом 12 ч. Через 2–3 дня при отсутствии побочных эффектов дозу увеличивают: назначают по 0,2–0,3 г 2–3 раза в день в зависимости от терапевтической эффективности и переносимости.

Разовая доза не должна превышать 0,3 г, суточная — 0,6 г.

Увеличение разовой дозы выше 0,3, а суточной выше 0,6 г допустимо только в редких случаях, под строгим врачебным контролем и под контролем концентрации теофиллина в крови, которая не должна превышать 20 мкг/мл.

По сравнению с теопеком препарат действует несколько более длительно и более часто вызывает сердцебиение и головную боль.

**Ретафил** — выпускается в таблетках по 0,2 и 0,3 г. На первой неделе лечения суточная доза препарата составляет 300 мг. Затем дозу увеличивают до 600 мг. Препарат принимают 2 раза в день — утром и вечером.

**Вентакс** — капсулы, содержащие теофиллин пролонгированного действия по 100, 200, 300 мг. Препарат представляет собой микрогранулы, покрытые полупроницаемой мембраной, высвобождающие теофиллин равномерно и постепенно по мере прохождения по желудочнокишечному тракту.

Начальная суточная доза вентакса 400 мг принимается в течение 5 дней в 2 приема, далее пациента переводят на поддерживающую дозу:

- нормальный метаболизм (некурящие, нормальная функция печени) — 10 мг/кг массы тела (60 кг — 600 мг, 70 кг — 700 мг, 80 кг — 800 мг);
- замедленный метаболизм (пожилые люди, пациенты с нарушенной функцией печени) — 8 мг/кг массы тела (60 кг — 480 мг, 70 кг — 560 мг, 80 кг — 640 мг);
- ускоренный метаболизм (курящие) — 15 мг/кг массы тела (60 кг — 800 мг, 70 кг — 1100 мг, 80 кг — 1200 мг).

Суточная доза вентакса должна приниматься в 2 приема (утром и вечером), доза до 600 мг может быть принята однократно вечером, при ночных приступах БА большую часть дозы принимают вечером.

#### Побочные эффекты теофиллина

Выраженность и характер побочных эффектов теофиллина зависят от концентрации препарата в крови. При концентрации теофиллина 15–20 мкг/мл возможны побочные эффекты со стороны органов пищеварения (тошнота, анорексия, рвота, диарея). При концентрации теофиллина 20–30 мкг/мл поражается сердечно-сосудистая система, что проявляется тахикардией, аритмиями сердца. В наиболее тяжелых случаях возможно развитие трепетания и фибрилляции желудочков. Риск развития неблагоприятных влияний на сердечно-сосудистую систему возрастает у лиц старше 40 лет, а также страдающих ИБС.

При более высоких концентрациях теофиллина в крови отмечаются выраженные изменения ЦНС (бессоница, тремор рук, психомоторное возбуждение, судороги). В ряде случаев могут быть метаболические нарушения — гипергликемия, гипокалиемия, гипофосфатемия, метаболический ацидоз, респираторный алкалоз. Иногда развивается полиурия.

Во избежание развития побочных эффектов при лечении теофиллином пролонгированного действия необходимо учитывать следующие факторы:

- возраст больного;
- тяжесть течения БА;
- сопутствующие заболевания;
- возможные взаимодействия с другими лекарственными средствами;
- целесообразность проведения мониторинга концентрации теофиллина в крови при длительном применении.

**Противопоказания** к пролонгированным теофиллинам: повышенная индивидуальная чувствительность к теофиллину, беременность, кормление грудью, эпилепсия, тиреотоксикоз, инфаркт миокарда.

#### Место пероральных препаратов пролонгированного теофиллина в контроле бронхиальной астмы с позиций доказательной медицины

- Теофиллин длительного действия не должен применяться в качестве препарата первого ряда, но так как длительный его прием позволяет контролировать течение БА и улучшает функцию внешнего дыхания, то его можно применять как дополнительный бронхолитик (в дополнение к низким и высоким дозам ингаляционных глюкокортикоидов) у больных с тяжелой БА, а также пациентам с более легкой формой заболевания, если возникает необходимость в усилении контроля БА (т. е. при недостаточной эффективности лечения) (уровень доказательности А);
- в качестве дополнительной терапии пролонгированный теофиллин менее эффективен, чем ингаляционные  $\beta_2$ -стимуляторы длительного действия (уровень доказательности А), однако он является более дешевой альтернативой;
- теофиллин пролонгированного действия целесообразно применять для контроля за приступами БА в ночное время, если они сохраняются, несмотря на регулярное использование противовоспалительных средств.

#### Длительно действующие М-холинолитики

К длительно действующим М-холинолитикам (антихолинергическим препаратам) относится *тиотропиум бромид (спирива)*. Препарат блокирует М-холинорецепторы гладких мышц бронхов, вследствие чего уменьшается воздействие на них ацетилхолина, и бронхи расширяются. Тиотропиум бромид выпускается в капсулах, содержащих 18 мкг порошка для ингаляций. Продолжительность бронхорасширяющего действия тиотропиума бромида около 24 часов. Этот препарат применяется для лечения хронической обструктивной болезни легких, поэтому подробно об этом препарате см. в соответствующем разделе этого тома. Место тиотропиума бромида в лечении БА пока не определено. Учитывая механизм действия препарата, можно полагать, что тиотропиум бромид не станет, разумеется, лекарственным средством первого ряда для лечения больных БА, однако в ряде случаев (например, при развитии толерант-

ности к действию  $\beta_2$ -агонистов, снижению их эффективности, а также при сочетании БА с хроническим обструктивным бронхитом, применения тиотропиума бромида может быть оправданным.

### Препараты, блокирующие действие IgE

*Омализумаб* — выпускается во флаконах, содержащих 150 мг препарата, растворяется стерильной водой для инъекций в течение 20 минут. При растворении препарата нельзя встряхивать флакон (встряхивание может способствовать инактивации омализумаба).

Механизм действия омализумаба:

- угнетает синтез IgE;
- блокирует связывание IgE с его рецепторами на поверхности тучных клеток, базофилов и уменьшает и предупреждает их дегрануляцию и, следовательно, выход из гранул этих клеток медиаторов аллергии и воспаления;
- снижает легочную эозинофилию и продукцию интерлейкина-5.

Омализумаб вводится подкожно в дозе 150–375 мг 1 раз в 2–4 недели.

В документе GINA-2006 сформулировано следующие отношение к роли омализумаба в лечении бронхиальной астмы. Омализумаб (как препарат анти-IgE-направленности) является препаратом выбора для больных с высоким уровнем IgE в сыворотке крови. Лечение этим препаратом показано, как дополнительная, хорошо переносимая терапия больным с тяжелой аллергической астмой, которая не контролируется ингаляционными глюкокортикоидами.

*Другие препараты для поддерживающей терапии* (малые дозы метотрексата, циклоспорин, препараты золота, макролиды) изучались в некоторых исследованиях в качестве стероидсберегающих препаратов. Окончательного вывода об эффективности этих средств еще не сделано.

### Методика проведения медикаментозной терапии, направленной на удлинение ремиссии и достижение контроля за течением бронхиальной астмы

Лечение больных бронхиальной астмой препаратами I группы («базисными средствами») способствует удлинению ремиссии, предупреждению обострений и достижению контроля за течением бронхиальной астмы. Подходы к при-

менению этих препаратов существенно отличаются в последней версии «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA-2006) от подходов, опубликованных в предыдущей версии (GINA-2005).

Для сравнения рассмотрим стратегию лечения бронхиальной астмы в GINA-2005 и GINA-2006, что позволит понять принципиальные различия между этими документами.

### Ведение больных согласно GINA-2005

Лечение тем или иным «базисным» препаратом или их комбинацией проводится в зависимости от степени тяжести БА. При ухудшении состояния пациента, усугублении течения БА требуется увеличение количества и дозы препаратов, может понадобиться перевод на более высокую ступень терапии. Эффективность терапии в течение 3 месяцев и улучшение течения БА позволяет постепенно перевести больного на более низкую ступень лечения. Приводим схему ступенчатого контроля БА — табл. 2.17 (GINA, 2005).

Ступень 1 — медикаментозное лечение больных с интермиттирующей бронхиальной астмой

Как правило, большинство больных не нуждаются в постоянном ежедневном приеме «базисных» препаратов, контролирующих течение БА. Обычно лишь рекомендуется применение ингаляционных форм быстродействующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов или антихолинергических препаратов для купирования приступов БА (уровень доказательности А), в качестве альтернативных средств могут применяться в этой ситуации пероральные  $\beta_2$ -адреностимуляторы или теофиллин короткого действия. Более тяжелые или длительные обострения БА могут потребовать применения короткого курса пероральных глюкокортикоидов.

Перед предстоящей физической нагрузкой, перед выходом на улицу в холодную, морозную погоду целесообразно сделать ингаляцию  $\beta_2$ -адреностимулятора быстрого действия или интала, или принять внутрь антилейкотриновый препарат; в предвидении возможного контакта с аллергеном предпочтение отдается предварительной ингаляцией интала или тайледа.

Если больной вынужден пользоваться выше-названными лекарственными препаратами чаще одного раза в неделю на протяжении более 3 месяцев, или пиковая скорость выдоха в межприступном периоде не достигает оптимальных



**Таблица 2.17.** Схема ступенчатого контроля бронхиальной астмы (GINA, 2005)

На всех этапах терапии для купирования острой симптоматики следует применять ингаляционный  $\beta_2$ -агонист короткого действия или холинолитики, но не чаще 3–4 раз в день

Степень тяжести БА и степень терапии	Ежедневный прием препарата для контроля заболевания	Альтернативные варианты лечения
Степень 1 Интерmittирующая БА	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нет необходимости</li> </ul>	
Степень 2 Персистирующая БА легкой степени тяжести	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИГКС в низких дозах</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пролонгированный теофиллин или</li> <li>• Кромон (интал, тайлед) или</li> <li>• Антилейкотриеновый препарат</li> </ul>
Степень 3 Персистирующая БА средней степени тяжести	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИГКС в дозах от низких до средних + ингаляционный <math>\beta_2</math>-агонист длительного действия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИГКС в средних дозах + пролонгированный теофиллин или</li> <li>• ИГКС в средних дозах + пероральный <math>\beta_2</math>-агонист длительного действия или</li> <li>• Высокие дозы ИГК или</li> <li>• ИГКС в средних дозах + антилейкотриеновый препарат</li> </ul>
Степень 4 Тяжелая персистирующая БА	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИГКС в высоких дозах + ингаляционный <math>\beta_2</math>-агонист длительного действия + при необходимости, один или более из следующих препаратов:</li> <li>• пролонгированный теофиллин;</li> <li>• антилейкотриеновый препарат;</li> <li>• пероральный <math>\beta_2</math>-агонист длительного действия;</li> <li>• пероральный ГКС;</li> <li>• anti-IgE</li> </ul>	

На всех этапах: после достижения контроля БА и удержания его в течение минимум 3 месяцев следует попытаться постепенно уменьшать дозу поддерживающей терапии, чтобы установить минимальные дозы и количество ЛС, требующихся для поддержания контроля

1. Кратность использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия (3–4 раза в сутки) является одним из основных критериев оценки эффективности противовоспалительной терапии. Дальнейшее увеличение потребности в  $\beta_2$ -агонистах указывает на необходимость увеличения дозы противовоспалительных препаратов.
2. Все ингаляционные препараты должны вводиться через спейсер, что увеличивает их эффективность и снижает риск развития нежелательных лекарственных реакций.

величин для данного пациента, его следует рассматривать как больного, страдающего легкой персистирующей бронхиальной астмой и, следовательно, переводить на 2-ю ступень лечения. В международном документе «Глобальная стратегия лечения и профилактики БА» (2005) указывается, что пациентов с интерmittирующей БА и тяжелыми обострениями нужно лечить как больных с персистирующей БА средней степени тяжести» (уровень доказательности D).

Степень 2 — медикаментозное лечение больных с легкой персистирующей бронхиальной астмой

Больные, страдающие легкой персистирующей бронхиальной астмой, должны постоянно, ежед-

невно применять ингаляционные глюкокортикоиды (основной вид противовоспалительных средств) в низких дозах — < 500 мкг беклометазона дипропионата или другие ингаляционные глюкокортикоиды в эквивалентных дозах (дозы указаны выше в табл. 2.9). В качестве альтернативных препаратов с целью контроля за течением БА могут быть рекомендованы теофиллины длительного действия или кромоны (интал или тайлед), или антилейкотриеновые препараты. Однако следует учитывать, что альтернативные препараты менее эффективны, чем ингаляционные глюкокортикоиды. Поэтому, если спустя 4 недели от начала лечения альтернативными лекарственными средствами симптомы БА все еще сохраняются, следует или добавить или перейти на ингаляционные глюкокортикоиды.

Для купирования приступов БА следует применять ингаляционные формы быстродействующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов, но не больше 3–4 раз в сутки. С этой же целью можно применить ингаляции антихолинергических препаратов или пероральные  $\beta_2$ -адреностимуляторы.

Если быстродействующие  $\beta_2$ -адреностимуляторы приходится применять для купирования приступов БА чаще 3–4 раз в сутки, это свидетельствует о плохом контроле за течением заболевания, и пациента следует расценивать как нуждающегося в переводе на следующую ступень лечения — ступень 3 (лечение больных с персистирующей БА средней степени тяжести).

Ступень 3 — медикаментозное лечение больных с персистирующей бронхиальной астмой средней степени тяжести

Для контроля за течением персистирующей БА средней степени тяжести и профилактики ее обострения необходимо ежедневное применение ингаляционных глюкокортикоидов в в суточных дозах от низких до средних (например, беклометазона пропионата 500–1000 мкг, иногда диапазон суточных его доз колеблется от 200 до 1000 мкг или будесонид в суточной дозе 400–1000 мкг, или флутиказон в суточной дозе 250–500 мкг) обязательно в комбинации с ингаляционным  $\beta_2$ -стимулятором длительного действия 2 раза в сутки (уровень доказательности А). Удобны для лечения персистирующей БА средней степени тяжести ингаляторы, содержащие фиксированные комбинации  $\beta_2$ -адреностимуляторов длительного действия и глюкокортикоида (серетид—мультидиск, симбикорт—турбухалер, о них говорилось выше). Комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикоидами и  $\beta_2$ -адреностимуляторами длительного действия является терапией выбора и наиболее эффективна (уровень доказательности А).

В качестве альтернативной лекарственной терапии для контроля за течением персистирующей БА средней степени тяжести могут быть рекомендованы следующие варианты комбинированной терапии с обязательным включением в комбинацию ингаляционного глюкокортикоида:

- ингаляционный глюкокортикоид в средних дозах + теофиллин длительного действия;
- ингаляционный глюкокортикоид в средних дозах + пероральный  $\beta_2$ -адреностимулятор длительного действия;

- ингаляционный глюкокортикоид в средних дозах + антилейкотриеновый препарат. Следует отметить, что антилейкотриеновые препараты менее эффективны, чем ингаляционный  $\beta_2$ -адреностимулятор длительного действия.

Допускается в качестве альтернативы указанной комбинированной терапии увеличение дозы ингаляционных глюкокортикоидов, однако все же предпочтение следует отдавать какому-либо варианту комбинированного применения «базисных средств», лучше — комбинации ингаляционного глюкокортикоида и длительно действующего  $\beta_2$ -адреностимулятора.

Для купирования приступов БА пациент должен применять ингаляционные быстродействующие  $\beta_2$ -адреностимуляторы или антихолинергические препараты не чаще 3–4 раз в сутки.

Ступень 4 — медикаментозное лечение больных с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой

Основным способом лечения тяжелой персистирующей БА является комбинация ингаляционного глюкокортикоида в высоких дозах (бекламетазона дипропионата > 1000 мкг в сутки или в эквивалентных дозах другого ингаляционного глюкокортикоида) и ингаляционного  $\beta_2$ -адреностимулятора длительного действия 2 раза в сутки (уровень доказательности А) или готовой комбинации этих препаратов — серетид-мультидиск, симбикорт—турбухалер.

При необходимости, т. е. при невозможности достижения контроля за БА с помощью комбинации ингаляционных глюкокортикоидов и длительно действующих ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов следует добавлять один или более из следующих препаратов:

- теофиллин пролонгированного действия;
- антилейкотриеновый препарат;
- пероральный  $\beta_2$ -адреностимулятор длительного действия;
- пероральный глюкокортикоидный препарат;
- анти-IgE.

У наиболее тяжелых больных приходится к комбинации ингаляционных глюкокортикоидов и длительно действующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов добавлять одновременно еще 2 или 3 вышеперечисленных препарата, что, конечно, создает риск развития нежелательных побочных реакций. Среди больных тяжелой персистирующей БА могут быть пациенты, у которых течение заболевания удается контролировать лишь добавлением пероральных глюкокортикоидов. Следует

быть предельно внимательным к этим больным в связи с возможным развитием системных побочных реакций.

При приступе БА следует применять ингаляции быстро действующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов.

Лечение больных БА медикаментозными средствами проводится длительно, постоянно, практически пожизненно у большинства больных. Следует отметить, что лекарственные средства, которыми располагает врач в настоящее время, не могут излечить БА, но могут обеспечить контроль за ее течением, предупредить ее обострения, купировать приступы, сохранить работоспособность больного, обеспечить хорошее качество жизни. В профилактике обострений БА большое значение имеют устранение или предупреждение воздействия провоцирующих факторов (триггеров) (см. выше, в начале главы) и проведение в фазе ремиссии натуротерапии (немедикаментозных методов лечения, о чем сказано далее).

После достижения контроля за течением БА и его поддержания в течение 3 месяцев можно постепенно снижать дозировки лекарственных средств до поддерживающих доз. Обычно дозу ингаляционных глюкокортикоидов снижают каждые 3 месяца на 25 %, при достижении дозы беклометазона пропрана 500 мкг и ниже можно осторожно отменять дополнительную терапию.

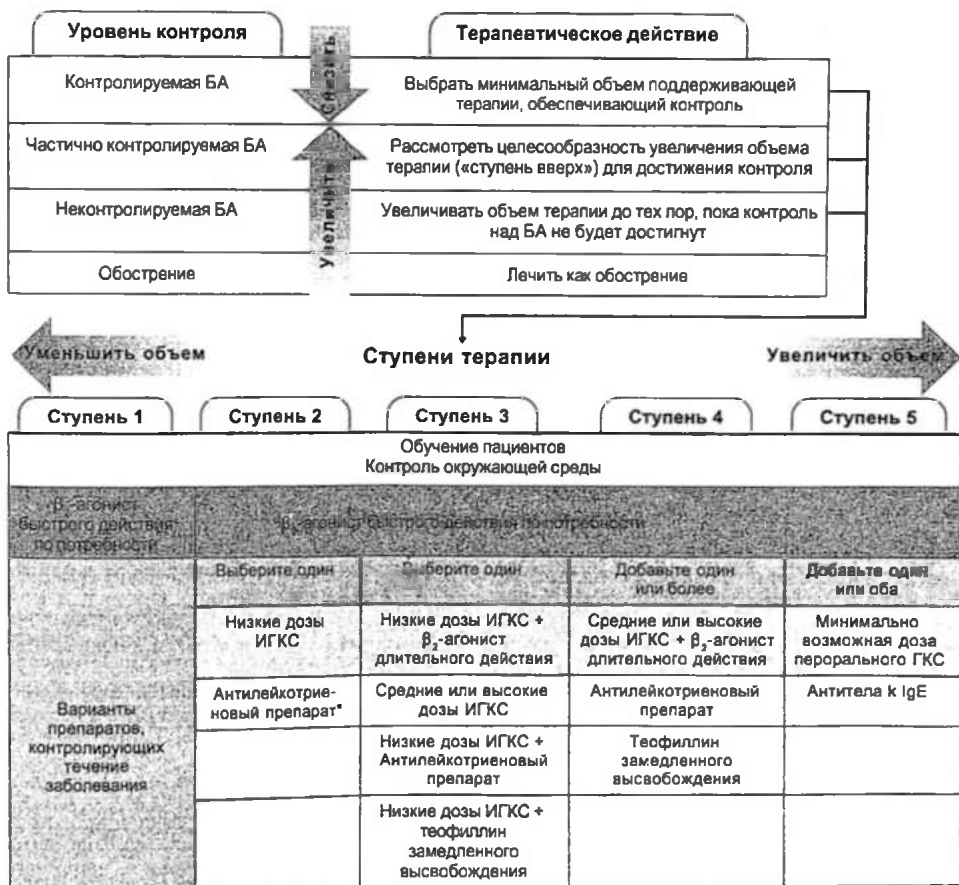
#### *Ключевые изменения в стратегии ведения больных бронхиальной астмой в пересмотренной версии GINA-2006*

1. Основное внимание уделяется концепции, согласно которой главной целью лечения бронхиальной астмы является достижение и поддержание клинического контроля. Подчеркивается, что при адекватной терапии полный контроль над бронхиальной астмой достижим. Критерии контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой бронхиальной астмы представлены выше, в разделе «Классификация бронхиальной астмы».
2. Роль врача заключается в оценке текущего лечения и контроля заболевания для каждого конкретного пациента (с этого, по сути, начинается лечение бронхиальной астмы). Объем терапии регулярно переоценивается в зависимости от достижения контроля.
3. По сравнению с GINA-2005 изменилась роль следующих лекарственных препаратов:
  - антилейкотриеновые препараты играют теперь более важную роль как препара-

ты, контролирурующие течение бронхиальной астмы;

- монотерапия кромонами (интал, тайлед) больше не рекомендуется в качестве альтернативы монотерапии низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов;
  - длительно действующие  $\beta_2$ -адреностимуляторы не рекомендуется использовать в монотерапии БА (имеются литературные данные о возможности повышения риска смерти, связанного с астмой при использовании  $\beta_2$ -стимуляторов длительного действия в небольшой группе больных); эти препараты должны использоваться только в комбинации с ингаляционными глюкокортикоидами в соответствующей дозе; монотерапия  $\beta_2$ -адреностимуляторами длительного действия больше не считается вариантом дополнительного лечения на любой степени терапии астмы, за исключением случаев их назначения вместе с ингаляционными кортикостероидами.
4. Варианты лечения организованы в 5 ступеней. Ступени отражают увеличение интенсивности лечения для достижения контроля (под увеличением интенсивности лечения понимается увеличение дозировок и/или количества лекарственных «базисных» препаратов), т. е. на каждой последующей ступени объем терапии увеличивается. Препараты, купирующие приступы астмы, должны быть назначены на всех ступенях терапии, если в этом есть необходимость (использование «по требованию»). Со 2 по 5 ступени рекомендованы различные контролирующие «базисные» препараты.
  5. Если астма не контролируется с помощью назначенного на данный момент режима (ступени) терапии, необходимо переводить больного последовательно на более высокую ступень терапии — step-up (т. е. увеличивать объем лечения до момента достижения контроля). После достижения контроля и успешного его поддержания интенсивность лечения может уменьшаться (step-down) с целью найти ту наименьшую ступень и дозы препаратов, которые поддерживают контроль. Данный принцип терапии с позиции контроля над бронхиальной астмой представлен на и рис. 2.2.

В GINA-2006 использованы следующие уровни доказательности для предлагаемых рекомендаций:



**Примечания:** ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; АЛП — антилейкотриеновые препараты.  
 \* Антагонист рецептора или ингибитор синтеза.  
 К альтернативным препаратам для облегчения симптомов относятся ингаляционные антихолинергические средства, пероральные β<sub>2</sub>-агонисты короткого действия, некоторые β<sub>2</sub>-агонисты длительного действия и теофиллин короткого действия. Регулярное использование β<sub>2</sub>-агонистов короткого и длительного действия рекомендуется ТОЛЬКО в случае одновременного регулярного применения ИГКС.

**Рис. 2.2.** Терапия с позиций контроля бронхиальной астмы. Ступени терапии, контролирующей течение бронхиальной астмы (GINA, 2006).

- **Уровень доказательности А** — основан на рандомизированных контролируемых исследованиях с большим количеством данных.
  - **Уровень доказательности В** — основан на рандомизированных контролируемых исследованиях с ограниченным количеством данных.
  - **Уровень доказательности С** — основан на нерандомизированных исследованиях, исследованиях-наблюдениях.
  - **Уровень доказательности D** — основан на заключении (мнении экспертов).
- У больных с персистирующей бронхиальной астмой, ранее не получавших поддерживающей тера-

пии, следует начинать лечение со ступени 2, а в случае наличия чрезвычайно выраженных симптомов (при неконтролируемой астме) — со ступени 3.

Ступени терапии бронхиальной астмы характеризуются следующим образом.

### Ступень 1

**Терапия:** только препарат неотложной помощи для облегчения симптомов по потребности

Предназначена только для пациентов, которые:

- не получают поддерживающей (контролирующей) терапии и
- эпизодически испытывают кратковременные (до нескольких часов) симптомы БА в дневное время (кашель, свистящие хрипы, одышка, возникающие  $\leq 2$  раз в неделю) или еще более редкие ночные симптомы, соответствующие определению контролируемой бронхиальной астмы.

В межприступный период у таких пациентов отсутствуют проявления заболевания и ночные пробуждения, функция легких в пределах нормы.

В случае более частого появления симптомов или эпизодического ухудшения состояния пациентам показана регулярная (контролирующая) терапия (см. ступень 2 или выше) в дополнение к препаратам для облегчения симптомов по потребности (уровень доказательности В).

Для большинства больных на ступени 1 в качестве препаратов «по требованию» рекомендуются ингаляционные быстро действующие  $\beta_2$ -адреностимуляторы (уровень доказательности А). Ингаляционные антихолинэргические препараты, пероральные  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого действия или теофиллины короткого действия могут рассматриваться как альтернативные, однако они малоэффективны и имеют высокий риск развития побочных эффектов (уровень доказательности А).

### *Бронхоспазм, обусловленный физической нагрузкой*

Физическая активность является важной причиной появления симптомов для большинства больных БА, а для некоторых — основной. Появление бронхоспазма, обусловленного физической нагрузкой, часто свидетельствует о том, что пациент плохо контролирует заболевание. В таком случае необходимо перейти на ступень выше. Для пациентов, страдающих бронхоспазмом вследствие физической нагруз-

ки, за исключением больных с хорошо контролируемой БА и у тех, у кого бронхообструкция, обусловленная физической нагрузкой, является единственным симптомом заболевания, рекомендовано назначение быстродействующих ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов перед нагрузкой для облегчения симптомов. Альтернативой ингаляционным  $\beta_2$ -агонистам являются антилейкотриеновые препараты или кромоны (уровень доказательности А). Тренировки и достаточная разминка также снижают количество и тяжесть бронхиальной обструкции, обусловленной физической нагрузкой (уровень доказательности В).

Последующие ступени терапии (со 2-й по 5-ю) предусматривают комбинированное лечение препаратами неотложной помощи (по потребности, для купирования приступа) и регулярное применение препаратов, контролирующих течение бронхиальной астмы.

### Ступень 2

**Терапия:** препарат для облегчения симптомов (т. е. препарат неотложной терапии) плюс один из контролирующих препаратов

В качестве начальной поддерживающей (контролирующей) терапии бронхиальной астмы у больных любого возраста на ступени 2 рекомендуются ингаляционные глюкокортикостероиды в низкой дозе (уровень доказательности А).

Альтернативными средствами поддерживающей терапии являются антилейкотриеновые средства (уровень доказательности А). Они показаны пациентам, которые не могут или не желают использовать ингаляционные глюкокортикостероиды или имеют выраженные побочные эффекты на фоне их применения, например, персистирующую осиплость голоса. Кроме того, антилейкотриеновые средства показаны больным БА с сопутствующим аллергическим ринитом (уровень доказательности С). На 2 ступени в качестве первой линии контролирующей терапии доступны и другие подходы, но они не рекомендуются для рутинного использования. Противовоспалительная и контролирующая эффективность длительно действующего теофиллина продолжается не более 1 недели (уровень доказательности В) и часто ассоциируется с различными побочными эффектами — от незначительных до выраженных. Кромоны (недокромил натрия и натрия кромогликат) имеют сравнительно более низкую эффективность, однако более выгодный профиль переносимости (уровень доказательности А).

## Ступень 3

**Терапия:** препарат для облегчения симптомов плюс

**1 или 2 препарата для контролирующей терапии**

1. Рекомендуется назначение комбинации низких доз ингаляционного глюкокортикостероида с ингаляционным длительно действующим  $\beta_2$ -адреностимулятором с помощью разных ингаляторов или с помощью ингалятора, содержащего фиксированную комбинацию этих средств (уровень доказательности А). В связи с аддитивным эффектом такой комбинации использования низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов вполне достаточно и только тогда, когда на фоне такой терапии контроль бронхиальной астмы не достигается в течение 3–4 месяцев, дозу ингалируемого глюкокортикостероида необходимо повысить (уровень доказательности А). Пролонгированный  $\beta_2$ -агонист формотерол, характеризующийся быстрым началом действия, при применении отдельно или в комбинации с будесонидом в одном ингаляторе, показал себя более эффективным при обострении БА по сравнению с  $\beta_2$ -агонистами короткого действия. Вместе с тем использование его в качестве монотерапии как средства для купирования симптомов себя не оправдало, поэтому сегодня формотерол используется исключительно в комбинации с ингаляционными глюкокортикоидами.

Комбинированный ингалятор, содержащий формотерол и будесонид, может использоваться как для неотложного лечения, так и для поддерживающей терапии. Такой подход в лечении БА приводит к уменьшению обострений и улучшает контроль заболевания на фоне применения относительно более низких доз препаратов (уровень доказательности А). Для определения эффективности лечения этими препаратами в комбинации с другими контролирующими и симптоматическими средствами необходимы дальнейшие исследования.

2. Вторым вариантом терапии является увеличение доз ингаляционного глюкокортикоида до средних доз (уровень доказательности А);

Для пациентов любого возраста рекомендовано введение высоких или средних доз ингаляционных глюкокортикостероидов при помощи спейсеров, четко дозирующих действующее вещество при нажатии и улучшающих его доставку в дыхательные пути, благодаря чему уменьшаются орофарингеальные побочные эффекты и степень системной абсорбции препарата (уровень доказательности А).

3. Еще одним вариантом терапии на этой ступени является комбинация ингаляционного глюкокортикоида в низкой дозе с антилейкотриеновым препаратом (уровень доказательности А); вместо антилейкотриенового препарата возможно применение теофиллина замедленного высвобождения в низкой дозе (уровень доказательности В).

## Ступень 4

**Терапия:** препарат для облегчения симптомов плюс **2 или более препаратов для поддерживающей (контролирующей) терапии**

- Выбор препаратов на ступени 4 зависит от предшествующих назначений на ступенях 2 и 3
- Предпочтительно использование комбинации ингаляционного глюкокортикостероида в средней или высокой дозе с  $\beta_2$ -адреностимулятором длительного действия. Однако у большинства пациентов повышение доз ингаляционных глюкокортикоидов до средних и высоких дает относительно небольшую прибавку эффективности (уровень доказательности А).

Применение высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов рекомендуется лишь в качестве пробного лечения в течение 3–6 месяцев, если контроль над бронхиальной астмой не достигается комбинированным применением ингаляционных глюкокортикостероидов в средней дозе и длительно действующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов и/или третьего контролирующего препарата (например, антилейкотриенового препарата или длительно действующего теофилина).

Длительное (от 3 до 6 месяцев) применение ингаляционных глюкокортикостероидов в высоких дозах сопровождается высоким риском развития побочных явлений.

Для большинства, но не для всех ингаляционных глюкокортикостероидов при применении их в средних и высоких дозах необходим двукратный прием (уровень доказательности А). Эффективность будесонида может быть повышена путем применения его 4 раза в сутки (уровень доказательности В). Добавление к получаемому лечению ингаляционными глюкокортикоидами в средних дозах антилейкотриеновых препаратов повышает эффективность лечения, которая все равно уступает терапии  $\beta_2$ -адреностимуляторами длительного действия (уровень доказательности А). Эффективность терапии также может повышать добавление к ингаляционным глюкокортикоидам,

применяемым в средних или высоких дозах, пролонгированного теофиллина в низких дозах и длительно действующего  $\beta_2$ -адреностимулятора (уровень доказательности В).

### Ступень 5

**Терапия:** препарат для облегчения симптомов плюс дополнительные варианты контролирующей терапии

Добавление перорального глюкокортикостероида к другим препаратам поддерживающей («базисной») терапии может увеличить эффективность лечения (уровень доказательности D), но при этом развиваются тяжелые побочные явления (уровень доказательности А). В связи с этим такой вариант лечения должен рассматриваться лишь у больных с тяжелой неконтролируемой БА на фоне терапии, соответствующей ступени 4, при наличии у пациентов симптомов, ограничивающих активность, и частых обострений.

Добавление препаратов, направленных против IgE, к другим контролирующим лекарственным средствам повышает контроль за аллергической астмой у больных, у которых он не достигается комбинацией контролирующих препаратов, включая высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов или пероральный прием глюкокортикостероидов (уровень доказательности А).

### Продолжительность и коррекция терапии

Эксперты GINA-2006, опираясь на результаты рандомизированных клинических исследований, рекомендуют переходить со 2 ступени на 3 и с 3 на 4 ступень через 3–4 месяца (уровень доказательности А), а с 4 на 5 ступень — через 3–6 месяцев (уровень доказательности В).

Практический врач должен принять во внимание, что препараты для поддерживающей терапии обеспечивают улучшение состояния уже в первые дни лечения, однако полный клинический эффект можно получить только спустя 3–4 месяца.

При тяжелом течении бронхиальной астмы и длительной неадекватной предшествующей терапии этот период может быть более длительным — до 6–12 месяцев.

Всем пациентам после достижения контроля за течением БА необходимо подбирать минимальные поддерживающие дозы препаратов путем ступенчатого снижения доз и длительного наблюдения.

В GINA-2006 предусмотрены следующие положения в отношении снижения объема терапии:

- у больных, получающих только ингаляционные глюкокортикостероиды в средних и высоких дозах, дозу препарата можно снижать на 50 % каждые 3 месяца (уровень доказательности В);
  - если контроль над заболеванием был достигнут на фоне терапии низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов, можно перейти на прием этих препаратов 1 раз в сутки (уровень доказательности А). Следует отметить, что возможность назначения ингаляционных глюкокортикостероидов 1 раз в сутки была доказана только для будесонида;
  - если контроль над бронхиальной астмой был достигнут на фоне терапии комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов и  $\beta_2$ -адреностимулятора длительного действия, предпочтительно начинать уменьшение объема терапии со снижения дозы ингаляционного глюкокортикостероида примерно на 50 % при продолжении терапии  $\beta_2$ -адреностимулятором длительного действия (уровень доказательности В). В последующем, если контроль над БА сохраняется, следует продолжить снижение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов до низкой, на фоне которой возможно прекращение терапии  $\beta_2$ -адреностимуляторами длительного действия (уровень доказательности D). В качестве альтернативы комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов и  $\beta_2$ -адреностимуляторов длительного действия может назначаться 1 раз в сутки или можно отменить  $\beta_2$ -адреностимуляторы длительного действия при сохранении прежней дозы ингаляционных глюкокортикостероидов;
  - базисную терапию можно полностью отменить только тогда, если контроль над БА сохраняется при использовании минимальной дозы поддерживающего препарата и отсутствии рецидивов симптоматики в течение 1 года (уровень доказательности D).
- Подъем на ступень выше необходим в случае недостижения адекватного контроля над бронхиальной астмой.
- Во всех случаях ухудшения контроля над заболеванием, при его обострении необходимо корректировать лечение. Подходы к терапии в таких случаях следующие:
- *Быстродействующие бронходилататоры* (коротко- или длительно действующие  $\beta_2$ -адреностимуляторы). Повторный прием этих бронходилататоров приводит к быстрому облегчению симптоматики, однако злоупотребление этими препаратами может вызвать

нарушение проходимости дыхательных путей. Необходимость повторного применения быстроедействующих бронходилататоров более 1–2 раз в день говорит о необходимости пересмотра контролирующей терапии и увеличения доз контролирующих препаратов.

- **Ингаляционные глюкокортикостероиды.** Быстрое удвоение дозировок ингаляционных глюкокортикостероидов не повышает эффективность лечения и не рекомендуется в течение длительного времени (уровень доказательности А). Наряду с этим увеличение дозировок в 4 раза и более в период обострения сопоставимо по эффективности с коротким курсом пероральной глюкокортикоидной терапии (уровень доказательности А). Длительность применения больших доз не должна превышать 7–14 дней.
- **Комбинация ингаляционных глюкокортикоидов с быстро- и длительно действующими бронходилататорами** (например, формотеролом) для достижения симптоматического и контролирующего эффекта. Использование этой комбинации в одном ингаляторе с целью симптоматической и контролирующей терапии эффективно для поддержания более высокого уровня контроля над бронхиальной астмой и уменьшения количества обострений, требующих применения системных глюкокортикостероидов и госпитализации. Целесообразно назначать препараты в 2-х- или 4-х-кратных дозировках в комбинации как можно более рано (при появлении симптомов обострения в течение 2 или более дней). Однако результаты этого лечения непостоянны.

Обычной терапией обострения бронхиальной астмы является назначение более высоких доз  $\beta_2$ -адреностимуляторов и системных глюкокортикоидов (см. далее).

## Лекарственные средства для купирования приступа бронхиальной астмы

Эта группа препаратов позволяет купировать приступы БА и включает следующие подгруппы:

- $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого, но быстрого действия;
- $\beta_1$ ,  $\beta_2$  и  $\alpha$ -адреностимуляторы;
- М-холинолитики (антихолинэргические средства) короткого, быстрого действия;
- системные глюкокортикоидные препараты;

- парентеральные препараты теофиллина короткого действия.

### *$\beta_2$ -Адреностимуляторы короткого, но быстрого действия*

*Механизм бронхолитического действия  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого, но быстрого действия аналогичен механизму действия  $\beta_2$ -адреностимуляторов длительного действия (см. выше).*

Короткодействующие  $\beta_2$ -адреностимуляторы подразделяются на *селективные* (стимулируют  $\beta_2$ -адренорецепторы бронхов и практически не влияют на  $\beta_1$ -рецепторы миокарда) и *частично селективные* (стимулируют преимущественно  $\beta_2$ -адренорецепторы бронхов и в значительно меньшей мере стимулируют  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда).

Селективные  $\beta_2$ -адреностимуляторы быстрого, короткого действия

В настоящее время селективные  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого, быстрого действия являются препаратами первого ряда (препаратами выбора) для купирования приступов БА. К селективным  $\beta_2$ -адреностимуляторам относятся:

- сальбутамол,
- сальмефамол,
- тербуталин (бриканил),
- ипратрол,
- фенотерол (частично селективный  $\beta_2$ -адреностимулятор).

Основным способом применения  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия для купирования приступов БА является ингаляционный, некоторые препараты имеют пероральную и парентеральные формы применения (см. далее). Большинство больных пользуются дозированными аэрозольными ингаляторами и купируют приступы, делая 1–2 вдоха  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия.

*Роль  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия в лечении обострений бронхиальной астмы (купировании приступов) с позиций доказательной медицины*

- Препараты  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого, быстрого действия в виде ингаляционных форм быстро купируют приступ БА и показаны всем больным с любой степенью тяжести заболевания для снятия астматического приступа и как средство профилактики аст-



мы физического усилия (уровень доказательности А);

- ингаляционные  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого, но быстрого действия должны применяться по потребности (то есть для купирования обострения), но не должны рекомендоваться для постоянного ежедневного применения в качестве «базисного средства» для контроля за течением БА (уровень доказательности А);
- необходимость ежедневного, особенно многократного применения в течение дня ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия свидетельствует о том, что больно́й нуждается в лечении базисными противовоспалительными средствами (уровень доказательности А);
- пероральные  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого, быстрого действия рассматриваются как препараты второго ряда, и они, как правило, применяются в случае неэффективности ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов (уровень доказательности С).

$\beta_2$ -Адреностимуляторы короткого действия могут применяться ингаляционно, внутрь и парентерально. Наиболее частый способ применения  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия — ингаляционный — обеспечивает быстрый и выраженный бронхорасширяющий эффект, что обусловлено непосредственным взаимодействием препаратов этой группы с  $\beta_2$ -адренорецепторами бронхов.

Ингаляционное введение  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого, быстрого действия в дыхательные пути обеспечивается с помощью дозированных ингаляторов (аэрозольных или порошковых), комбинации «спейсер-дозированный ингалятор», небулайзеров. Достоинства и недостатки различных способов ингаляционной доставки лекарственных препаратов в бронхи изложены ранее. Здесь же отметим лишь основные положения. Следует подчеркнуть, что эффективность лечения ингаляционными  $\beta_2$ -адреностимуляторами короткого действия в большой мере зависит от метода доставки препарата в дыхательные пути, от соблюдения правил пользования ингаляционным устройством.

При использовании дозированных аэрозольных ингаляторов всего лишь около 15–20 % ингалируемого вещества достигает дистальных бронхов и альвеол. Кроме того, пациенты (особенно дети и старики) не всегда могут успешно синхронизировать вдох с моментом поступления препарата. Больше предпочтении отдается использованию комбинации дозированный аэрозольный

ингалятор и спейсер (пластмассовый резервуар, присоединенный к ингалятору). Использование спейсера позволяет увеличить количество препарата, поступающего в бронхи при тяжелом обострении БА, не требует строгой координации вдоха и момента высвобождения  $\beta_2$ -адреностимулятора из ингалятора. Более целесообразно использовать спейсеры большого объема (около 700–750 мл), имеющие однонаправленный клапан вдоха.

В настоящее время в дозированных аэрозольных ингаляторах не используется фреон в качестве газа-носителя по соображениям экологической безопасности (фреон, выделяясь в атмосферу, способствует разрушению озонового слоя). В последние годы выпускаются бесфреоновые дозированные аэрозольные ингаляторы.

Особенно удобными являются дозированные аэрозольные бесфреоновые ингаляторы системы «Легкое дыхание», которые позволяют ингалировать  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого, быстрого действия без координации вдоха пациента и момента высвобождения  $\beta_2$ -адреностимулятора из ингалятора. Препарат автоматически ингалируется во время вдоха. Обычно к ингалятору «Легкое дыхание» прилагается спейсер.

Порошковые формы  $\beta_2$ -адреностимуляторов ингалируются с помощью специальных порошковых ингаляторов. Поступление  $\beta_2$ -адреностимулятора в дыхательные пути активируется вдохом больно́го. При использовании порошковых ингаляторов в бронхи может доставляться около 17–30 % ингалируемого лекарственного вещества, но это возможно лишь при мощности вдоха не менее 30 л/мин.

Существуют три типа порошковых ингаляторов:

- а) капсульные (спинхалер, ротахалер, дискхалер);
  - б) резервуарные (турбухалер, циклохалер, изихалер);
  - в) мультидозировующие (мультидиск, аккухалер).
- Капсульные ингаляторы эффективны только тогда, когда мощность воздушного потока во время вдоха составляет 30–60 л/мин, поэтому пожилые пациенты и имеющие выраженную эмфизему легких, пневмосклероз не всегда могут воспользоваться этим типом порошкового ингалятора.

Резервуарные ингаляторы более удобны для больно́ых, так как достаточно эффективны при мощности воздушной струи на вдохе около 30 л/мин.

Наиболее оптимальным порошковым ингалятором считается мультидиск, обладающий следующими достоинствами:

- активация вдохом;
- проникновение в бронхи около 30 % вдыхаемого препарата;
- высвобождение при каждом вдохе стабильной дозы;
- низкое сопротивление воздушному потоку;
- возможность применения данного типа порошкового ингалятора больными с тяжелой бронхиальной обструкцией.

Современной оптимальной формой применения ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого, быстрого действия является небулайзер, превращающий раствор лекарственного препарата в аэрозольные частицы величиной 3–5 мкм. Ингаляция  $\beta_2$ -адреностимулятора производится с помощью загубника или маски, рабочим газом является воздух или кислород, подающийся со скоростью 6–8 л/мин.

Небулайзерная терапия  $\beta_2$ -адреностимуляторами быстрого действия имеет следующие преимущества по сравнению с остальными ингаляционными формами:

- возможность доставки в бронхи большого количества  $\beta_2$ -адреностимулятора;
- отсутствие необходимости форсированного вдоха и строгой координации вдоха и момента высвобождения лекарственного вещества;
- возможность применения и высокая терапевтическая эффективность у тяжелых больных, когда отсутствует эффект дозированных аэрозольных и порошковых ингаляторов и в силу тяжести состояния больной не может точно выполнить технику ингаляции.

Следует учесть, что при использовании небулайзеров имеет место значительная потеря лекарственного вещества во время ингаляции и задержка его в «остаточном объеме» небулайзера. Эти недостатки компенсируются использованием при небулайзерной терапии значительно более высоких доз бронходилататоров по сравнению с портативными дозируемыми ингаляторами.

При лечении тяжелых приступов БА часто используется постоянная, в течение нескольких часов, ингаляция  $\beta_2$ -адреностимулятора через маску небулайзера с постоянной скоростью в смеси с кислородом.

#### Препараты селективных $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого, быстрого действия

1. **Сальбутамол** — высокоселективный  $\beta_2$ -адреностимулятор, селективность (отношение способности связываться с  $\beta_2$ -адренорецепто-

рами по отношению к  $\beta_1$ -адренорецепторам) составляет 1375. Обладает способностью хорошо всасываться из желудочнокишечного тракта, быстро, через 2 часа, достигается максимальная концентрация в крови. После поступления в кровь подвергается частичному метаболизму в печени. Небольшая часть сальбутамола метаболизируется в кишечной стенке. Выводится почками и с желчью. При ингаляционном применении бронхолитический эффект развивается сразу после ингаляции, максимум действия наступает через 40–60 минут, длительность действия около 4–6 часов.

#### Формы выпуска сальбутамола:

- **Сальбутамол (вентолин)** — дозированный аэрозольный ингалятор, 1 вдох (1 доза) содержит 100 мкг;
- **Сальбутамол (вентолин)** — дозированный аэрозольный ингалятор «Легкое дыхание», активируемый вдохом, 1 вдох (1 доза) содержит 100 мкг;
- **Вентолин** — ротацидски с пудрой для порошкового ингалятора дискхалер по 200 мкг и 400 мкг в 1 дозе (1 вдохе);
- **Вентолин (сальбутамол)** — небулы, раствор для ингаляции с помощью небулайзера, пластиковые ампулы по 2,5 мл, содержащие 2,5 мг сальбутамола;
- **Сальбутамол** — 0,1 % раствор по 1 мл в ампуле для парентеральных инъекций;
- **Вентодиск** — особая форма сальбутамола, состоит из 8 пузырьков, запечатанных в двойной слой фольги. Каждый пузырек содержит мельчайший порошок сальбутамола (200–400 мкг) и частицы лактозы. Ингаляция препарата из вентодиска после прокалывания его иглой производится с помощью специального ингалятора — дискхалера. Использование вентодиска позволяет вводить сальбутамол даже при неглубоком дыхании. Для купирования приступа необходимо сделать 1–2 вдоха;
- **Сальбен** — дозированный порошковый ингалятор циклохалер в комплекте с капсулой, содержит в 1 дозе (1 вдохе) 200 мкг сальбутамола;
- **Сальгим** — дозированный порошковый ингалятор циклохалер в комплекте с капсулой, содержит в 1 дозе (1 вдохе) 250 мкг сальбутамола;
- **Сальгим** — раствор для небулайзера во флаконах по 10 мл 0,1 %-раствора сальбутамола;

- **Биастен** — порошок для ингаляций с помощью циклохалера, содержит сальбутамол 200 мкг и 100 мкг будесонида. Приступ бронхиальной астмы купируется 1–2 вдохами препарата;
- **Интал плюс** — комбинированный дозируемый аэрозольный ингалятор, содержащий в 1 дозе (1 вдохе) 100 мкг сальбутамола и натрия кромогликата (интала) 1 мг. Применяется как для купирования приступов БА, так и для их профилактики;
- **Комбивент** — комбинированный дозируемый аэрозольный ингалятор, содержащий в 1 дозе (1 вдохе) 120 мкг сальбутамола и ипратропиума бромидом 20 мкг. Применяется для купирования приступа БА.

*Рекомендуемые дозы сальбутамола для купирования приступа бронхиальной астмы:*

При использовании дозированного аэрозольного ингалятора применяется разовая доза 100–200 мкг (1–2 вдоха, так как при каждом нажатии дозирующего клапана распыляется 100 мкг), рекомендуемая суточная доза не более 4–6 раз в сутки; возможно применение интал плюс, комбивента в той же дозе.

При применении дозированного порошкового ингалятора (вентолин-дискхалер, сальбенциклохалер) для купирования приступа БА используется разовая доза 200–400 мкг (1–2 вдоха), при применении сальгима — разовая доза 250–500 мкг (1–2 вдоха).

При тяжелом приступе БА целесообразно ингалировать раствор сальбутамола (вентолин-небулы, сальгим — раствор для небулайзера во флаконах) с использованием небулайзера в течение 5–15 мин в начальной дозе 2,5–5 мг.

Внутривенное введение сальбутамола в настоящее время применяется главным образом при тяжелом обострении БА в качестве препарата второй линии, при отсутствии эффекта от ингаляционной терапии сальбутамолом, в том числе с использованием небулайзера. Рекомендуется медленное капельное введение сальбутамола в дозе 0,5 мг (500 мкг) в течение 1 часа. Возможно вначале внутривенное болюсное введение 0,25 мг (250 мкг) с последующим капельным вливанием от 5 до 20 мкг в минуту.

2. **Сальмефамол** — выпускается в виде дозированного аэрозоля, применяется для купирования приступа БА — 1–2 вдоха (при 1 вдохе ингалируется 200 мкг). Рекомендуется ингалировать в течение суток не более 3–4 раз.

3. **Тербуталин (бриканил)** — фармакодинамические и фармакокинетические свойства близки свойствам сальбутамола. Рекомендуется ингалировать в сутки не более 3 раз. Выпускается в виде порошкового мультидозового ингалятора турбухалера, по 500 мг в 1 дозе (1 вдохе). Для купирования приступа БА рекомендуется 1 вдох тербуталина (бриканила). Существует также форма тербуталина для парентерального введения — ампулы 0,05 % раствора по 1 мл, можно применять для купирования приступа БА, для чего вводится внутривенно медленно 0,5 мл в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида. При внутривенном капельном введении рекомендуется доза 0,5 мг/час. Можно применять тербуталин также подкожно для купирования приступа БА в дозе 0,25 мг.

4. **Фенотерол** — частично селективный, а по мнению некоторых авторов, селективный  $\beta_2$ -адреностимулятор (отношение способности связывания с  $\beta_2$ -адренорецепторами по сравнению с  $\beta_1$ -адренорецепторами составляет 120). Бронходилатирующий эффект фенотерола так же выражен, как и сальбутамола. Существует мнение даже о более высокой эффективности фенотерола по сравнению с сальбутамолом. Действие препарата начинается через 1–3 мин, максимум бронхорасширяющего действия наступает через 30 мин, продолжительность действия — 4–6 часов.

*Формы выпуска фенотерола:*

- **Беротек** — дозированные аэрозольные ингаляторы по 100 мкг и 200 мкг в 1 дозе (1 вдохе). Для купирования приступа БА необходимо сделать 1–2 вдоха (100–200 мкг), рекомендуемая доза не более 3–4 раз в сутки.
- **Беротек Н** — дозированный аэрозольный ингалятор, не содержащий фреона (нефреоновый пропеллент), выпускается с содержанием фенотерола 100 мкг в 1 вдохе. Для купирования приступа БА необходимо сделать 1–2 вдоха (100–200 мкг).
- **Беротек** — раствор для ингаляций с помощью небулайзера, содержит в 1 мл 1 мг фенотерола гидробромида. Разовая доза для купирования приступа БА составляет 1–2 мг.
- **Литек** — комбинированный дозированный аэрозольный ингалятор, содержащий в 1 дозе (1 вдохе) 50 мкг фенотерола и 1 мг натрия кромогликата (интала). Применяется для купирования приступа БА (1–2 вдоха) и для

профилактики приступов (2 вдоха 3–4 раза в день).

- **Беродуал** — комбинированный дозированный аэрозольный ингалятор, содержащий в 1 дозе (1 вдохе) 50 мкг фенотерола и 20 мкг холинolitikа ипратропиума бромид. Для купирования приступа БА необходимо сделать 2 вдоха препарата.
  - **Беродуал** — раствор для небулайзера — комбинированный препарат, содержащий в 1 мл 500 мкг фенотерола и 250 мкг ипратропиума бромид. Разовая доза для купирования приступа БА с помощью небулайзера составляет 2 мл.
5. **Ипрадол** (гексопреналин) — селективный  $\beta_2$ -адреностимулятор. В настоящее время применяется редко. Выпускается в виде дозированного аэрозольного ингалятора с содержанием в 1 дозе 200 мкг препарата и в ампулах по 2 мл для парентерального введения (в 1 мл содержится 2,5 мкг препарата). Для купирования приступа БА необходимо сделать 1–2 вдоха аэрозоля ипрадолола или ввести внутривенно 1 мл ипрадолола в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Неселективные  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого, быстрого действия

**Орципреналин** (*алупент, астмопент*) обладает значительно меньшей способностью связываться с  $\beta_2$ -адренорецепторами бронхов по сравнению с салбутамолом и фенотеролом. Является неселективным  $\beta_2$ -адреностимулятором, так как стимулирует и  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда. Бронхорасширяющий эффект орципреналина развивается через 10–15 минут после ингаляции, достигает максимума через 1,5–2 часа и сохраняется в течение 3–6 часов. Выпускается в виде дозированного аэрозольного ингалятора по 750 мкг в 1 вдохе, для купирования приступа удушья необходимо сделать 1–2 вдоха. Рекомендуется применять в течение суток не более 3 раз.

Существует также инъекционная форма препарата — ампулы 0,05 %-раствор 1 мл, т. е. с содержанием в 1 мл 500 мкг орципреналина. Для купирования приступа БА можно вводить внутривенно медленно 0,5–1 мл орципреналина (астмопента) в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Однако внутривенное введение орципреналина для купирования БА применяется редко в связи со значительной стимуляцией  $\beta_1$ -адренорецепторов миокарда и возможным

появлением тахикардии и даже нарушений сердечного ритма. При необходимости лучше использовать внутривенное капельное вливание 1 мл 0,05 % раствора орципреналина в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Правила пользования ингаляционными симпатомиметиками

При лечении ингаляционными симпатомиметиками необходимо соблюдать следующие правила (успех лечения на 80–90 % зависит от правильного вдоха):

- до введения препарата сделать глубокий выдох;
- вдох производить медленно за 1–2 секунды до нажатия на клапан ингалятора (нажатие на него должно приходиться на момент максимальной скорости вдоха);
- после ингаляции препарата задержать дыхание на 5–10 секунд.

Некоторые больные не могут синхронизировать вдох с моментом поступления препарата. Таким больным рекомендуется использовать спейсеры, индивидуальные ультразвуковые ингаляторы (небулайзеры), переходить на ингаляции лекарственных средств в порошкообразном виде с помощью спинкалеров, дисккалеров, турбокалеров или на прием внутрь таблетированных форм.

При описании препаратов  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого, быстрого действия приведены лишь разовые дозы, используемые для купирования приступов БА. Разумеется, возможно повторное применение препаратов в зависимости от степени тяжести приступа БА (см. далее раздел «Методика купирования приступа бронхиальной астмы»).

Нежелательные реакции при лечении  $\beta_2$ -адреностимуляторами короткого, быстрого действия.

При лечении  $\beta_2$ -адреностимуляторами короткого, быстрого действия могут развиваться нежелательные реакции, в целом аналогичные побочным эффектам при лечении пролонгированными  $\beta_2$ -адреностимуляторами (см. выше), особенно при превышении рекомендуемых дозировок.

*Побочные явления со стороны ССС*

Чаше наблюдаются при лечении неселективными  $\beta_2$ -адреностимуляторами, могут также быть при значительном превышении доз селективных  $\beta_2$ -адреностимуляторов.

**Побочные эффекты при лечении со стороны ССС**

- тахикардия (особенно при парентеральном применении);
- нарушения сердечного ритма (предсердная желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия);
- снижение диастолического и повышение систолического артериального давления;
- изменение электрокардиограммы — уплощение зубца Т, удлинение интервала Q-T (независимый фактор риска внезапной смерти в связи с развитием фибрилляции желудочков);
- обострение ишемической болезни сердца.

Следует отметить, что указанные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы могут встречаться значительно чаще при гипоксемии, поэтому очень важно при купировании приступов БА, особенно тяжелых,  $\beta_2$ -адреностимуляторами, проводить адекватную кислородотерапию.

**Нарушения метаболизма**

Метаболические нарушения обычно дозозависимые (чем выше доза, тем чаще их развитие) и заключаются в развитии следующих метаболических сдвигов:

- гипокалиемия (вследствие перемещения калия из внескелеточного пространства в клетки скелетной мускулатуры, что обусловлено стимуляцией натрий-калиевого насоса мембранами миоцитов  $\beta_2$ -адреностимуляторами. При назначении больших доз  $\beta_2$ -адреностимуляторов в ингаляциях снижение калия в сыворотке крови происходит в среднем на 0,25 ммоль/л, при внутривенно введении — на 0,4 ммоль/л, причем фенотерол вызывает более выраженное снижение уровня калия в крови по сравнению с сальбутамолом. Гипокалиемия может иметь серьезные последствия для больного, так как способствует развитию аритмий сердца и слабости дыхательной мускулатуры);
- повышение уровня свободных жирных кислот в крови.

**Усугубление гипоксемии**

Существует мнение о возможности нарастания гипоксемии при лечении  $\beta_2$ -адреностимуляторами вследствие легочной вазодилатации и увеличения потребления кислорода мышцами. Однако выраженность нарастания гипоксемии невелика, и она не является противопоказанием для назначения  $\beta_2$ -адреностимуляторов.

**Побочные эффекты со стороны ЦНС**

Проявляются головной болью, тремором, психоэмоциональным возбуждением.

**Парадоксальный бронхоспазм**

Парадоксальный бронхоспазм в ответ на применение ингаляционных форм  $\beta_2$ -адреностимуляторов может наблюдаться как при использовании препаратов быстрого, но короткого действия, так и пролонгированных  $\beta_2$ -адреностимуляторов. Наблюдается этот побочный эффект редко, не более чем в 1 % случаев, и среди возможных механизмов его развития обсуждаются влияние на ирритативные рецепторы бронхов холодного аэрозоля, высокой скорости ингалируемых аэрозольных частиц, влияние различных растворителей и адъювантов.

Ранее утверждалось, что при лечении  $\beta_2$ -адреностимуляторами возможно развитие феномена «замыкания», «запирания» легких вследствие расширения бронхиальных сосудов и усиления отека слизистой оболочки бронхов, что сопровождается снижением бронходилатирующего эффекта  $\beta_2$ -адреностимуляторов. В настоящее время такая точка зрения признана неаргументированной и оставлена. Напротив, вазодилатирующий эффект  $\beta_2$ -адреностимуляторов сопровождается противоэксудативным (противоотечным) влиянием на бронхи.

Противоотечный эффект  $\beta_2$ -адреностимуляторов объясняется следующим образом:

- дилатация сосудов посткапиллярного русла, снижение соотношения пре- и посткапиллярного сопротивления, что, в конечном итоге уменьшает экссудацию плазмы в просвет бронхов;
- релаксация эндотелиальных клеток и уменьшение в силу этого пор между ними.

 **$\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha$ -Адреностимуляторы**

Как следует из названия, препараты этой группы одновременно стимулируют  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha$ -адренорецепторы.

К  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha$ -адреностимуляторам относятся адреналин и эфедрин.

**Адреналин** имеет многосторонний механизм действия. Стимулируя  $\beta_2$ -адренорецепторы бронхов, он вызывает расширение бронхов, а стимулируя  $\alpha$ -адренорецепторы — спазм бронхиальных сосудов и уменьшение отека слизистой оболочки бронхов. Наряду с этим, стимуляция

$\alpha$ -адренорецепторов приводит к сокращению артериол, артерий, росту периферического сопротивления, повышению системного артериального давления. Адреналин вызывает также возбуждение  $\beta_1$ -адренорецепторов миокарда, что приводит к тахикардии, повышению потребности миокарда в кислороде.

Адреналин выпускается в ампулах по 1 мл 0,1 %-раствора. Может вводиться подкожно, внутримышечно, внутривенно. При подкожном введении всасывание его затруднено в связи с резко выраженным местным сосудосуживающим действием. Наиболее эффективным считается внутримышечное введение адреналина, потому что в сосудах, кровоснабжающих мышцы, преобладают  $\beta_2$ -адренорецепторы, стимуляция которых вызывает расширение сосудов, что способствует улучшению всасывания адреналина.

Бронходилатирующее действие адреналина начинается через 2–5 минут после введения и продолжается около 35–50 минут. Метаболизм адреналина происходит в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся почками.

Для купирования приступа БА адреналин вводится подкожно или лучше внутримышечно в дозе 0,1–0,3 мл 0,1 % раствора, повторное введение возможно не ранее, чем через 20–30 минут.

*Современные представления о роли адреналина в купировании приступа БА:*

В настоящее время адреналин при БА применяется редко. В международном документе «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA-2005) указывается, что адреналин можно использовать в лечении тяжелого, быстро развившегося обострения бронхиальной астмы в тех случаях, когда  $\beta_2$ -агонисты (ингаляционные или парентеральные) недоступны. Адреналин иногда назначают при тяжелом обострении бронхиальной астмы в случае отсутствия ответа на ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты быстрого действия (уровень доказательств В). Кроме того, адреналин применяется, конечно, при развитии анафилактических реакций у больного бронхиальной астмой.

В GINA-2006 сформулировано следующее отношение к адреналину: подкожное или внутримышечное введение адреналина может применяться для лечения анафилаксии и ангионевротического отека, но не должно быть рутинным при обострении бронхиальной астмы.

*Побочные явления при лечении адреналином:*

Чаще развиваются у лиц пожилого возраста и в первую очередь при передозировке адреналина, а также при наличии гипоксии.

Возможно развитие следующих побочных действий:

- со стороны ССС: тахикардия, нарушения сердечного ритма (экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия), повышение артериального давления, обострение ИБС (вследствие увеличения потребности миокарда в кислороде), усугубление имеющейся у пациента сердечной недостаточности;
- со стороны ЦНС: выраженное ощущение беспокойства, тревоги, возбуждения, головкружение, головная боль, тремор;
- потливость;
- гипергликемия.

При частом применении адреналина возможно развитие эффекта последствия, который заключается в том, что из адреналина образуется метанефрин, блокирующий  $\beta_2$ -адренорецепторы в бронхах, что способствует усилению бронхоспазма.

Основными противопоказаниями к применению адреналина являются выраженные формы ИБС, артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма, синдром тиреотоксикоза, сахарный диабет с выраженной гипергликемией, хроническая сердечная недостаточность.

**Эфедрин** — неселективный стимулятор  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  и  $\alpha$ -адренорецепторов. С одной стороны, эфедрин непосредственно стимулирует  $\beta_2$ -адренорецепторы, что вызывает бронходилатирующий эффект. С другой стороны, действует опосредованно — способствует выходу норадреналина из пресинаптических окончаний, ингибирует обратный его захват и значительно повышает чувствительность  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  и  $\alpha$ -адренорецепторов к норадреналину и адреналину. Кроме того, эфедрин стимулирует выделение адреналина надпочечниками. Указанные механизмы действия обуславливают бронходилатирующий эффект, повышение артериального давления, учащение сердцебиений. При внутримышечном введении бронхолитический эффект развивается через 15–20 мин, а длительность действия достигает 5–6 часов. Ранее эфедрин применялся для купирования приступа БА в виде подкожных или внутримышечных введений по 1 мл 5 % раствора. Эфедрин обладает теми же побочными эффектами, что и адреналин, несколько менее выраженными.

Эфедрин входит в состав некоторых комбинированных бронходилатирующих препаратов — теофедрина, бронхолитина, солутана.

В настоящее время *эфедрин, теофедрин, бронхолитин, солутан* не включаются в современные программы лечения больных БА и хронической обструктивной болезнью легких. Это объясняется недостаточной эффективностью, неблагоприятным воздействием на сердечно-сосудистую систему (см. побочные эффекты адреналина), развитие у ряда больных пристрастия к эфедрину. С учетом изложенного далее указанные препараты упоминаться не будут.

Стимуляторы  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -адренорецепторов *изопrenalин* (изадрин, изопротеренол, новодрин) ранее применялся для купирования приступа БА в ингаляционных формах. При ингаляционном введении изопrenalина максимальный бронхорасширяющий эффект наступает через 1–3 минуты, длительность его — около 1–2 часов. В ходе метаболизма изопrenalина образуется метоксиизопrenalин, который вызывает блокаду  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов и, следовательно, может вызвать или усугубить бронхоспазм (это бывает обычно при частом применении изопrenalина, особенно в больших дозах). Изопrenalин оказывает неблагоприятное воздействие на миокард, стимулируя  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда (тахикардия, аритмии, повышение потребности миокарда в кислороде). В настоящее время изопrenalин для купирования приступов БА практически не применяется.

### *М-холинолитики (антихолинергические средства) быстро, короткого действия*

Парасимпатическая система и холинергические рецепторы играют большую роль в формировании гиперреактивности бронхов и развитии БА. Гиперстимуляция холинергических рецепторов приводит к усилению дегрануляции тучных клеток с выходом большого количества медиаторов аллергии и воспаления, что способствует развитию в бронхах воспалительной и бронхоспастической реакций.

Следовательно, снижение активности холинергических (ацетилхолиновых) рецепторов может привести к бронходилатирующему эффекту и оказать благоприятное влияние на течение БА.

Максимальная плотность холинергических рецепторов характерна для крупных и менее выражена в бронхах среднего калибра. В мелких бронхах холинергических (ацетилхолиновых) рецепторов значительно меньше и они играют небольшую роль в развитии бронхоспазма. Это

объясняет меньшую эффективность холинолитиков при лечении БА по сравнению со стимуляторами  $\beta$ -адренорецепторов. В отличие от холинергических, аднергические рецепторы расположены равномерно по всему бронхиальному дереву, причем в средних бронхах имеется некоторое преобладание  $\alpha$ -рецепторов, а в мелких —  $\beta$ -рецепторов. Вот почему  $\beta$ -адреностимуляторы высокоэффективны при заболеваниях, протекающих с обструкцией мелких бронхов — БА и дистальном бронхите.

М-холинолитики блокируют М-холинореактивные структуры и тем самым уменьшают бронхосуживающее влияние блуждающего нерва.

Эти средства показаны прежде всего при развитии ваготонического (холинергического) варианта БА. В этих случаях нередко обнаруживаются системные явления ваготонии: спастичность с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, наклонность к артериальной гипотензии, брадикардия, гипергидроз ладоней и т. д.

Довольно часто холинолитики вызывают эффективные и при атопической БА, хроническом обструктивном бронхите.

Наиболее часто применяются следующие холинолитики.

*Ипратропиум бромид (атровент)* — четвертичное производное атропина, является антихолинергическим препаратом, действующим преимущественно на холинорецепторы бронхов (блокирует  $M_1$ - и  $M_3$ -холинорецепторы). Он характеризуется высокой активностью как конкурентный антагонист нейромедиатора ацетилхолина, связывается с холинергическими рецепторами в гладкой мускулатуре бронхов и подавляет вазоспосредованную бронхоконстрикцию. Блокада М-холинорецепторов снижает активность гуанилатциклазы, что уменьшает синтез цГМФ и тормозит дегрануляцию тучных клеток.

При ингаляционном введении препарата всасываемость его минимальная. Можно считать, что действие его носит местный характер без сопутствующих системных эффектов. Действие ипратропиума бромида начинается через 5–25 мин после ингаляции, достигает максимума в среднем через 90 мин, продолжительность действия 5–6 ч. Повышенные дозы увеличивает продолжительность действия.

Атровент применяется для купирования тяжелых приступов удушья (преимущественно при ваготонических формах), а также при трахеобронхиальной дискинезии, при астме физического усилия. Выпускается в виде дозированного аэрозоля. Назначают по 2 вдоха (1 вдох = 20 мкг) 3–4 раза в день.

Атровент выпускается также в других формах:

- капсулы для ингаляций (в одной капсуле 0,2 мг) — ингалируется по 1 капсуле 2 раза в день;
- раствор для ингаляций — используется 0,025 % раствор препарата (в 1 мл содержится 0,25 мг) по 1–2 мл для ингаляций с помощью небулайзера.

*Окситропиум бромид (тровентол)* — по действию близок к атровенту. Назначается по 2 вдоха (1 вдох = 40 мкг) 3–4 раза в сутки для профилактического приема и по 2 вдоха для купирования приступа удушья. После однократной ингаляции 80 мкг бронхорасширяющий эффект начинается через 20–30 мин, достигает максимума через 1 ч и продолжается до 5 ч.

Атровент и тровентол хорошо сочетаются со стимуляторами  $\beta_2$ -адренорецепторов.

*Беродуал* — комбинированный аэрозольный препарат, содержащий холинолитик атровент и  $\beta_2$ -адреностимулятор беротек (фенотерол). Такая комбинация позволяет получить бронхолитический эффект при меньшей дозе фенотерола (беротека). Каждая доза беродуала содержит 0,5 мг фенотерола и 0,02 мг атровента. Препарат показан для купирования острых приступов удушья, а также для лечения хронической бронхиальной обструкции. Обычная доза для взрослых составляет 1–2 вдоха дозированного аэрозоля 3–5 раз в день. Начало действия препарата через 3–5 мин, максимальный эффект — через 2 часа, длительность действия около 6 часов.

Для ингаляции с помощью небулайзера применяется 2 мл раствора беродуала, содержащего в 1 мл 0,25 мг ипратропиума бромид и 0,5 мг фенотерола гидробромид.

#### *Место антихолинергических препаратов в лечении обострений бронхиальной астмы с позиций доказательной медицины*

- Антихолинергический препарат ипратропиум бромид вместе с  $\beta_2$ -адреностимулятором при ингаляционном способе применения улучшает функцию внешнего дыхания легких и уменьшает риск госпитализаций (уровень доказательств В);
- одновременное применение ипратропиума бромид и  $\beta_2$ -адреностимулятором оказывает более выраженное бронходилатирующее действие по сравнению с применением одного из этих препаратов (уровень доказательности В);
- купирование тяжелого приступа БА, рефрактерного к монотерапии  $\beta_2$ -адреностимуляторами (в этой ситуации ипратропиум добавля-

ется к  $\beta_2$ -адреностимуляторам или используется комбинированный препарат беродуал);

- ипратропиума бромид эффективен для профилактики приступов ночной астмы, а также для профилактики приступов, индуцируемых изменением метеоусловий, атмосферными поллютантами, химическими раздражающими веществами.

Рекомендованные ранее для купирования приступа БА такие М-холинолитики, как атропин, платифиллин, в настоящее время не применяются.

#### *Возможные побочные эффекты антихолинергических препаратов*

*Местные побочные эффекты:* сухость во рту, кашель, обострение хронического фарингита, горький привкус во рту, редко тошнота, при использовании через небулайзер — обострение глаукомы (редко).

У некоторых больных при использовании антихолинергических препаратов в больших дозах развиваются *системные побочные эффекты:* тахикардия, задержка мочеиспускания, запоры.

#### *Системные глюкокортикоидные препараты*

Под системной глюкокортикоидной терапией понимается пероральное или парентеральное применение глюкокортикоидных препаратов. Механизм действия системных глюкокортикоидов аналогичен механизму действия ингаляционных глюкокортикоидов. Здесь лишь отметим, что эффективность системной глюкокортикоидной терапии в купировании тяжелого обострения БА обусловлена быстрым подавлением аллергического воспаления в бронхах, значительным уменьшением гиперреактивности бронхов, повышением чувствительности  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов к  $\beta_2$ -адреномиметикам и катехоламинам (адреналину).

Препараты глюкокортикоидов, применяемые для системной терапии, сравнительная их активность, основные сведения о фармакокинетике изложены выше, в разделе «Лекарственные средства, контролирующие течение и предупреждающие обострение бронхиальной астмы».

#### *Место системных глюкокортикоидных препаратов в лечении обострений бронхиальной астмы с позиций доказательной медицины*

На основании литературных данных и международного документа «Глобальная стратегия лече-



ния и профилактики бронхиальной астмы» (GINA-2006) можно определить значение и особенности применения системной глюкокортикоидной терапии в купировании обострений бронхиальной астмы с позиций доказательной медицины следующим образом:

- Системные глюкокортикостероиды играют важную роль при обострениях БА, т. к. уменьшают прогрессирование БА, снижают потребность в госпитализации, число обращений за скорой медицинской помощью, уменьшают рецидивы обострений БА после выписки из стационара;
- при тяжелом приступе БА системные глюкокортикоиды необходимо применять как можно раньше, что позволяет предотвратить внезапную смерть и снизить вероятность рецидива;
- основные эффекты системной глюкокортикоидной терапии становятся выраженными через 4–6 часов;
- предпочтительна пероральная терапия, которая так же эффективна, как внутривенное введение гидрокортизона. Обычно прием преднизолона или метилпреднизолона продолжают в течение 5–10 дней в зависимости от тяжести обострения, суточная доза преднизолона составляет 40–50 мг. После купирования симптоматики обострения БА пероральные глюкокортикоиды отменяют или снижают дозу при условии, что больной получает ингаляционные глюкокортикостероиды;
- для усиления терапевтического эффекта системных глюкокортикоидов их необходимо комбинировать с селективными  $\beta_2$ -адреностимуляторами быстрого действия и/или эуфиллином;
- при тяжелом приступе БА более целесообразно вводить внутривенно один из водорастворимых системных глюкокортикостероидов (гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон), которые проявляют довольно быстрый эффект за счет «негеномного» действия (т. е. быстро снижают синтез воспалительных белков — провоспалительных цитокинов, эндотелина-1, обладающего бронхоконстрикторным и провоспалительным эффектом, молекул адгезии, рецепторов субстанции P).

#### *Парентеральные препараты теофиллинов короткого действия*

К парентеральным препаратам теофиллина короткого, но быстрого действия относится эуфил-

лин (аминофиллин). Эуфиллин представляет полусинтетический препарат, состоящий из 80 % теофиллина и 20 % 1,2-этилендиамина. Выпускается в ампулах по 10 мл 2,4 % раствора для внутривенного введения.

Бронходилатирующим эффектом обладает основной компонент эуфиллина теофиллин. Механизм действия теофиллина описан ранее в разделе «Лекарственные средства, контролирующее течение и предупреждающие обострение бронхиальной астмы».

Для купирования приступа БА эуфиллин вводят внутривенно капельно (значительно реже — струйно) вначале в нагрузочной дозе, которая составляет:

- для больных, не получавших теофиллин в предшествующие 12 часов, 5–6 мг/кг массы тела в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида;
- для больных, получавших теофиллин в предшествующие 12 часов, 3 мг/кг массы тела в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида.

В дальнейшем при необходимости назначается поддерживающая доза эуфиллина, которая составляет:

- для некурящих больных 0,5 мг/кг/час внутривенно капельно;
- для курящих больных 0,84 мг/кг/час.

#### *Место теофиллина короткого действия (эуфиллина) в лечении обострений бронхиальной астмы с позиций доказательной медицины*

Эуфиллин (аминофиллин) обладает по сравнению с  $\beta_2$ -адреностимуляторами быстрого действия менее выраженным бронходилатирующим эффектом, к тому же значительно более медленно проявляющимся (приблизительно через 20–30 минут). При внутривенном струйном введении эуфиллина часто наблюдаются побочные реакции: тахикардия, нарушения сердечного ритма, двигательное и психоэмоциональное возбуждение, тошнота, ощущение жара в лице, и пульсации в голове.

В настоящее время место теофиллина короткого действия (эуфиллина) в купировании обострения БА определено следующим образом:

- можно применять для купирования симптомов БА, хотя действие эуфиллина начинается позже, чем  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия, положительно влияет на дыхательную мускулатуру и дыхательный центр;

- теофиллин короткого действия (эуфиллин) следует считать только дополнительным средством для купирования обострений БА и воздерживаться от его применения в первые 4 часа пребывания больного в стационаре.

Обычно эуфиллин внутривенно назначается как дополнительная экстренная терапия у стационарных больных при отсутствии купирующего эффекта ингаляционных селективных  $\beta_2$ -адреностимуляторов и системных глюкокортикоидов в высоких дозах (А. А. Пунин и соавт., 2003).

Следует обратить внимание на то, что в GINA-2006 теофиллин не рекомендуется применять для купирования обострений бронхиальной астмы в связи с недоказанностью его благоприятного эффекта и возможностью развития опасных побочных эффектов. Однако среди практических врачей применение эуфиллина (теофиллина) для купирования приступа астмы широко распространено.

## Лечебная тактика при обострении бронхиальной астмы

Согласно международному документу «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA-2006), «обострения бронхиальной астмы или острые приступы — это эпизоды быстро прогрессирующей одышки, кашля, свистящих хрипов, чувства стеснения в груди или сочетание этих симптомов».

Обострение БА характеризуется резким уменьшением объема выдыхаемого воздуха, что проявляется падением пиковой скорости выдоха (определяется при пикофлоуметрии), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (определяется при спирографии), а также снижением насыщения крови кислородом ( $Sat O_2$ ).

Тяжесть обострений БА бывает различной: от легкого обострения до угрожающего жизни.

Основными причинами, вызывающими обострение БА, являются: поступление в дыхательные пути различных аллергенов (в том числе и тех, которые послужили причиной развития атопической формы БА у данного больного); инфекции (вирусные, бактериальные); применение некоторых лекарственных препаратов (например, неселективных  $\beta_2$ -адреноблокаторов, способствующих развитию бронхоспазма, некоторых антибиотиков, вакцин, сывороток); воздействие аэрополлютантов; психоэмоциональные стрессовые ситуации; метеорологические факторы; недостаточная терапия БА базисными лекарствен-

ными средствами и отсутствие, таким образом, контроля за течением БА.

## Степени тяжести обострения бронхиальной астмы

Оценка клинического состояния больного, определение пиковой скорости выдоха с помощью пикофлоуметрии и насыщения крови кислородом позволяет оценить степень тяжести обострения (приступа) БА, что имеет огромное значение, так как определяет лечебную тактику и прогноз для жизни больного. Обострение может быть легким, средней тяжести, тяжелым и в виде астматического статуса (угрожающее жизни обострение).

Степени тяжести обострения (приступа) бронхиальной астмы (Клинические рекомендации. Пульмонология. Под ред. А. Г. Чучалина, 2005 и GINA-2006) представлены в табл. 2.18.

## Лечение обострения бронхиальной астмы

Лечение обострения бронхиальной астмы (в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества (А. Г. Чучалин, 2006) включает следующие основные положения:

- тщательный мониторинг клинической симптоматики, общего состояния больного и физической (аускультативной) симптоматики со стороны легких как на начальном этапе оказания медицинской помощи больному, так и в ходе последующего лечения;
- мониторинг пиковой скорости выдоха, а при тяжелом обострении БА и астматическом статусе — показателей газового состава крови;
- оказание помощи с учетом степени тяжести обострения БА;
- основа лечения обострения БА — многократное назначение быстродействующего ингаляционного  $\beta_2$ -адреностимулятора или комбинации быстродействующего  $\beta_2$ -адреностимулятора и ингаляционного М-холинолитического препарата), раннее назначение глюкокортикоидной терапии (прежде всего системной) на фоне кислородотерапии.

## Лечение обострения бронхиальной астмы на догоспитальном этапе

Лечебная тактика при купировании приступа БА на догоспитальном этапе определяется степенью тяжести приступа и характером ответа (хороший,

Таблица 2.18. Степени тяжести обострения (приступа) бронхиальной астмы

Показатели	Степень тяжести обострения			
	Легкое	Средней тяжести	Тяжелое	Жизнеугрожающее (астматический статус)
Физическая активность	Сохранена	Ограничена	Резко снижена	Отсутствует или резко снижена
Одышка и положение больного	При ходьбе, больной может лежать	При разговоре, предпочитает сидеть	В покое, сидит, наклоняясь вперед	Одышка в покое
Сознание	Может быть возбуждение	Обычно возбуждение, иногда агрессивность	Возбуждение, испуг	Заторможенность, вялость, спутанность сознания, кома
Речь	Предложения	Короткие, отдельные фразы	Отдельные слова	Больной не разговаривает
Частота дыханий	Тахипноэ до 22 в 1 мин (экспираторная одышка)	Тахипноэ до 25 в 1 мин (выраженная экспираторная одышка)	Тахипноэ > 25 в 1 мин (резко выраженная экспираторная одышка)	Тахипноэ > 30 в 1 мин (резко выраженная экспираторная одышка) или брадипноэ < 12 в 1 мин
Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры	Обычно отсутствует	Обычно выражено	Резко выражено	Парадоксальные торакоабдоминальные движения (инспираторное втяжение передней брюшной стенки — признак утомления дыхательной мускулатуры)
Втяжение яремной ямки, западение надключичных ямок	Обычно нет	Обычно есть	Обычно есть	Обычно есть
Аускультация легких	Свистящие сухие хрипы, обычно в конце выдоха	Громкие свистящие сухие хрипы на вдохе и выдохе	Громкие свистящие сухие хрипы на вдохе и выдохе	Свистящие хрипы отсутствуют, «немое» легкое
Частота сокращений сердца в 1 мин	< 100	100–120	> 120	Брадикардия (< 55 в 1 мин)
Парадоксальный пульс (разница между систолическим АД на вдохе и выдохе)	Отсутствует (< 10 мм рт. ст.)	Имеется (10–25 мм рт. ст.)	Имеется (> 25 мм рт. ст.)	Отсутствует при развитии утомления дыхательных мышц
Пиковая скорость выдоха после первого введения бронхолитика, % от нормального или лучшего значения	> 80 %	50–80 % (ПСВ > 250 л/мин) GINA-2006 60–80 %	< 50 % (ПСВ < 250 л/мин) GINA-2006 < 60 % (ПСВ < 100 л/мин)	< 33 % (ПСВ < 100 л/мин)
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	≥ 80	60–80	< 60, возможен цианоз	< 50, цианоз
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	< 45	< 45	> 45	> 45
Sat O <sub>2</sub> , %	> 95	91–95	< 90	< 88

неполный, плохой) на лечебные мероприятия на начальном этапе оказания медицинской помощи.

Следует отметить, что на догоспитальном этапе обычно хорошо купируется легкий приступ БА. Приступы БА средней степени тяжести и тяжелые следует лечить в стационаре.

На амбулаторном (догоспитальном) этапе приступ БА купирует сам больной (при легком приступе это удается практически всегда, хотя, конечно, следует помнить и о возможном прогрессировании приступа) или бригада скорой медицинской помощи. Для оказания адекватной неотложной помощи врачи должны располагать следующим оборудованием и лекарственными средствами:

- небулайзер в комплексе с компрессором;
- кислородный ингалятор;
- ингаляционные формы β<sub>2</sub>-адреностимуляторов быстрого действия (сальбутамол, фенотерол) и М-холинолитиков (ипратропиум бромид) или ингаляционный комбинированный препарат беродуал (комбинация фенотерола и ипратропиума бромид);
- растворы названных бронходилататоров для небулайзерного применения;
- препараты системных глюкокортикоидов (пероральные и парентеральные формы);
- теофиллин короткого действия (эуфиллин, аминофиллин).

Начальный этап купирования легкого приступа заключается в применении ингаляций быстродействующих β<sub>2</sub>-адреностимуляторов (сальбутамол или фенотерол) 2–4 вдоха (200–400 мкг) или беродуала (фиксированной комбинации β<sub>2</sub>-адреностимулятора фенотерола и М-холинолитика ипратропиума бромид) 2 вдоха каждые 20 мин в течение часа. Используется дозированный аэрозольный ингалятор, лучше со спейсером.

Более целесообразно и эффективно даже легкий приступ БА купировать ингаляциями быстродействующих селективных β<sub>2</sub>-адреностимуляторов через небулайзер в течение 5–10 мин с использованием следующих доз препаратов:

- сальбутамол (вентолин) — 2,5 мг (1 небула, 2,5 мл);
- сальгим 2,5 мг (2,5 мл 0,1 % раствора);
- фенотерол (беротек) — 1 мл (1 мг);
- беродуал 1–2 мл (20–40 капель) в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида.

При отсутствии эффекта небулайзерная терапия повторяется через 20–30 минут.

После выполнения начального этапа производится оценка состояния больного, то есть оцен-

ка ответа на проведенную терапию. Возможны различные варианты ответа: хороший (полный), неполный, плохой.

*Хороший (полный) ответ* характеризуется удовлетворительным общим состоянием, отсутствием одышки, свободной речью, легким отхождением мокроты, небольшим количеством сухих хрипов преимущественно в конце выдоха, пиковой скоростью выдоха > 80 % от должных или наилучших показателей, сохранением указанных признаков в течение 4 часов.

При хорошем (полном) ответе рекомендуется продолжать ингаляции быстродействующих β<sub>2</sub>-адреностимуляторов каждые 4 часа по 2–4 вдоха или беродуала 2 вдоха в течение 24–48 часов. В дальнейшем пациент должен посетить участкового терапевта или пульмонолога, цель визита — коррекция плановой терапии, то есть решение вопроса об оптимальном лечении базисными лекарственными средствами, контролирующими течение БА и предупреждающими ее обострение.

Большинство больных с легким обострением БА дают хороший ответ на терапию, проводимую на начальном этапе.

При *неполном ответе* на лечебные мероприятия начального этапа купирования приступа БА в течение 1 часа у больного сохраняется симптоматика обострения, иногда наблюдается улучшение, но оно кратковременное (исчезает через 1 час), пиковая скорость выдоха составляет 60–80 % от должной или наилучшей величины, в дыхании участвуют вспомогательные дыхательные мышцы. В этом случае обострение БА расценивается как обострение средней тяжести, и большая часть больных госпитализируется (см. далее раздел «Лечение обострения бронхиальной астмы в стационаре»). Однако если решено продолжить лечение больного амбулаторно, необходимо:

- дополнительно назначить ингаляции М-холинолитика ипратропиума бромид (если он не применялся на начальном этапе);
- добавить пероральные глюкокортикоидные препараты (преднизолон в дозе 0,5 мг-1 мг/кг/сутки или его эквивалент в 1–2 присма); возможно внутривенное введение указанной дозы преднизолона или гидрокортизона гемисукцината (солукортэф) 100–120 мг 3–4 раза в сутки;
- продолжить ингалировать быстродействующие β<sub>2</sub>-адреностимуляторы (сальбутамол 600–1000 мкг, т. е. 6–10 вдохов или фенотерол 400–600 мкг в сочетании с ипратропиума бромидом 40 мкг) или беродуал 3–4 дозы с

помощью дозированных аэрозольных ингаляторов со спейсером каждые 1–2 часа в течение 3–6 часов, в дальнейшем 4–6 раз в сутки.

После включения в лечебную программу системных глюкокортикоидов клинически выраженное улучшение наступает через 3 часа. При отсутствии эффекта больного необходимо обязательно госпитализировать.

*Плохой ответ* на лечебные мероприятия начального этапа выражается в продолжающемся приступе удушья, большом количестве сухих свистящих хрипов, одышке экспираторного типа, низких показателях пиковой скорости выдоха (< 60 % от должных или наилучших показателей и свидетельствует о тяжелом обострении БА).

Такие больные должны быть немедленно госпитализированы, и лечение проводится так же, как при тяжелом приступе БА с обязательным проведением системной глюкокортикоидной терапии, повторным применением  $\beta_2$ -адреностимуляторов быстрого, короткого действия и М-холинолитиков, кислородотерапии (подробно купирование тяжелого приступа БА изложено далее в разделе «Лечение обострения бронхиальной астмы в стационаре»).

В заключение этого раздела приводим алгоритм ведения больных с обострением БА на амбулаторном этапе (рис. 2.3).

Алгоритм ведения больных с обострением бронхиальной астмы на амбулаторном этапе

## Лечение обострения бронхиальной астмы в стационаре

Существуют следующие показания к неотложной госпитализации больных с обострением БА:

- нарастание симптомов обострения БА или отсутствие быстрой и сохраняющейся на протяжении не менее 3 часов явной положительной реакции в ответ на бронхолитическую терапию начального этапа;
- тяжелое обострение БА (т. е. после применения бронходилататоров пиковая скорость выдоха остается < 50 % от должной или наилучшей величины или < 250 мл/мин);
- невозможность оказать амбулаторно необходимую помощь при обострении БА средней тяжести;
- отсутствие улучшения состояния больного и показателей пиковой скорости выдоха в течение 3–6 часов после начала лечения системными глюкокортикоидами;
- принадлежность больного к группе высокого риска летального исхода от БА.

Согласно «Глобальной стратегии лечения и профилактики БА» (2006), группу высокого риска летального исхода от БА составляют следующие больные:

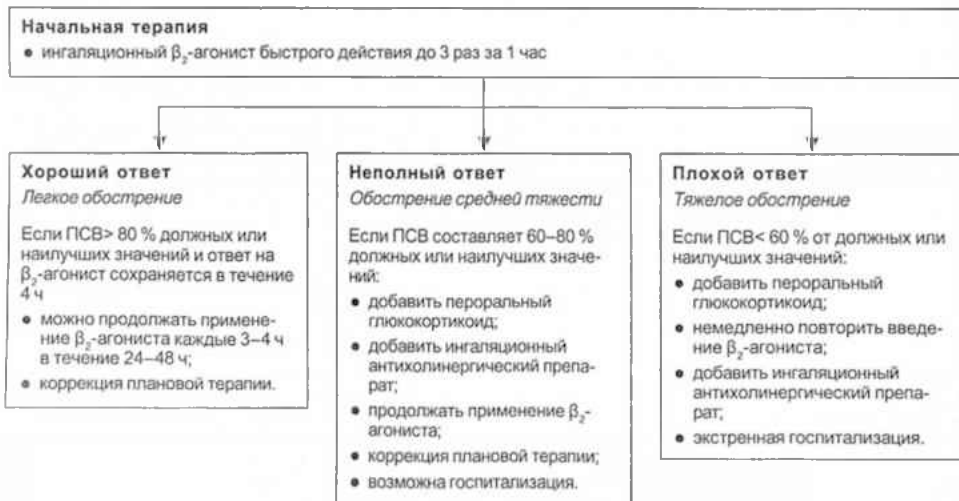


Рис. 2.3. Алгоритм ведения больных с обострением бронхиальной астмы на амбулаторном этапе (С. Н. Авдеев, 2005)

- больные с наличием в анамнезе сведений о том, что они находились в состоянии, близком к летальному, требующем интубации или ИВЛ, что приводит к 19-кратному возрастанию риска интубации при последующих обострениях;
  - пациенты, которые в течение последнего года были госпитализированы или обращались за неотложной помощью по поводу обострения БА;
  - больные, применяющие сейчас или недавно прекратившие прием пероральных глюкокортикоидов;
  - больные, не пользующиеся в настоящее время ингаляционными глюкокортикоидами, которые несомненно уменьшают вероятность летальных исходов и терминальных состояний при БА;
  - больные, чрезмерно употребляющие ингаляционные  $\beta_2$ -адреностимуляторы, особенно более одной упаковки сальбутамола (или эквивалентного препарата) в месяц;
  - больные, страдающие психическими заболеваниями или имеющие сложные психологические проблемы в анамнезе и злоупотребляющие приемом транквилизаторов;
  - больные, плохо соблюдающие план лечения БА.
- Как указывалось ранее, в стационар госпитализируются больные с тяжелым обострением и среднетяжелым обострением БА.

### *Купирование приступа бронхиальной астмы средней тяжести*

Незамедлительно выполняются следующие лечебные мероприятия:

1. Ингаляции быстродействующих селективных  $\beta_2$ -адреностимуляторов или фиксированной комбинации  $\beta_2$ -адреностимулятора быстрого действия фенотерола и М-холинолитика ипратропиума бромида (беродуала) обычно через небулайзер каждые 20 мин в течение часа в следующих дозах:
  - сальбутамол (вентолин) 2,5 мг (2,5 мл), допустима доза 5 мг (5 мл);
  - салгим 2,5 мг (2,5 мл 0,1 % раствора);
  - фенотерол (беротек) 0,5 мг-1 мг (0,5 мл-1 мл);
  - беродуал 1-2 мл (20-40 капель) в сочетании с 2 мл изотонического раствора поваренной соли.

Продолжительность ингаляции 5-10 мин. При отсутствии небулайзером ингаляции указанных препаратов производятся с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов со спейсером в дозах:

- сальбутамол или фенотерол (беротек) 200-400 мкг (2-4 вдоха);
  - беродуал 2 вдоха.
2. Системная глюкокортикоидная терапия — назначается преднизолон внутрь в суточной дозе 0,5-1 мг/кг массы тела (обычно 30-60 мг) в 1-2 приема или внутривенно (60 мг), или гидрокортизон (солукортеф) внутривенно 120 мг, или пульмикорт в ингаляциях через небулайзер 1000-2000 мкг в течение 5-10 минут.
  3. Кислородная терапия до достижения  $\text{Sat O}_2 > 90\%$ . Кислородная терапия проводится через назальные катетеры (скорость потока 1-2 л/мин) или маску Вентури (она обеспечивает наиболее точное дозирование кислорода, содержание кислорода во вдыхаемой смеси 24-28 %).

Указанные в пунктах 1, 2, 3 мероприятия составляют начальный этап терапии. После их выполнения (т. е. через 1 час) производится повторная оценка состояния больного, оценивается ответ на проведенную терапию на начальном этапе.

4. При хорошем ответе на проведенную терапию (купирован приступ БА, пиковая скорость выдоха  $> 70\%$  от должной или наилучшей величины, положительный ответ на бронходилататоры сохраняется в течение 4 часов) необходимо:
  - продолжить ингаляции  $\beta_2$ -адреностимуляторов быстрого, короткого действия (лучше через небулайзер) каждые 4 часа в течение 24-48 часов;
  - продолжить прием глюкокортикоидов внутрь; в качестве альтернативы — прием мененна пульмикорта 1000 мкг или будесонида 0,5 мг/мл через небулайзер.

В последующем через несколько дней при стабильном хорошем состоянии возможна выписка пациента домой с рекомендациями продолжать дома прием глюкокортикоидных препаратов (как указывалось ранее, длительность курса пероральной глюкокортикоидной терапии может составить в целом 5-10 дней), длительно действующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов, обсудить с лечащим врачом коррекцию плана базисной терапии БА.

5. При неполном ответе на проведенный первоначальный этап лечения (сохраняются одышка, физикальные легочные симптомы обострения БА, пиковая скорость выдоха  $< 70\%$ , но  $> 50\%$  от должной или наилучшей величины в течение 1-2 часов) необходимо:
  - продолжать ингаляции через небулайзер  $\beta_2$ -адреностимуляторов быстродействующего

щих в сочетании с ипратропиума бромидом или беродуала в вышеуказанных дозах каждый час в течение 2–3 часов;

- продолжать лечение системными глюкокортикоидами внутрь или вводить дополнительно преднизолон внутривенно 60–90 мг через 4–6 ч или его эквивалент;
- продолжать ингаляции увлажненного кислорода;
- начать внутривенное капельное введение зуфиллина 10 мл 2,4 %-раствора в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида с последующим капельным внутривенным введением со скоростью 0,6 мг/кг/час в общей дозе 6 мг/кг (применение зуфиллина рекомендуется не ранее 4 часов от поступления в стационар).

При отсутствии улучшения состояния больной расценивается как страдающий тяжелым обострением БА, и лечение далее проводится как при тяжелом приступе (см. далее). При продолжающемся ухудшении состояния необходим перевод в отделение интенсивной терапии и реанимации.

6. При плохом (неудовлетворительном) ответе на лечебные мероприятия начального этапа (продолжающийся приступ удушья, резко выраженные физикальные симптомы бронхиальной обструкции, большой заторможен, пиковая скорость выдоха 50–30 % или ниже от должной или наилучшей величины) больной переводится в отделение интенсивной терапии и реанимации (см. далее раздел «Тяжелое обострение бронхиальной астмы»).

Основными лечебными мероприятиями при этом являются:

- продолжение ингаляций быстродействующего  $\beta_2$ -адреностимулятора и антихолинергического препарата (беротека) или готовой комбинации  $\beta_2$ -адреностимулятора и антихолинергического препарата в виде беродуала с помощью небулайзера каждый час в указанных выше дозах; при отсутствии небулайзера возможна ингаляция бронхолитиков при помощи дозированного аэрозольного ингалятора с большим спейсером 0,75 л), при этом однократные дозы ингаляционных быстродействующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов могут увеличиваться до 10 раз, а беродуала — до 4 доз однократно через 1 или 2 часа;
- дополнительное внутривенное, подкожное или внутримышечное введение  $\beta_2$ -адреностимуляторов;
- продолжение системной глюкокортикоидной терапии, к пероральному приему глю-

кокортикоидов обычно добавляется внутривенное введение преднизолона 90 мг каждые 4–6 часов; небулайзерная ингаляция пульмикорта 1000 мкг;

- ингаляции кислорода;
- внутривенное капельное введение зуфиллина;
- своевременное решение вопроса о переводе на ИВЛ.

### Купирование тяжелого обострения бронхиальной астмы

Тяжелое обострение БА — это приступ БА, характеризующийся необычной тяжестью и резистентностью к обычной терапии. Тяжелое обострение БА возникает у 3–5 % всех больных, летальность при этом колеблется от 1 до 10 %. К тяжелому обострению относят также жизнеугрожающую астму, при которой существует угроза остановки дыхания. Клинические признаки и данные пиковой скорости выдоха и газового анализа крови при тяжелом приступе и жизнеугрожающем обострении БА представлены выше, в табл. 2.15.

Принято различать два типа тяжелого обострения БА: медленно прогрессирующей и быстро прогрессирующей. *Медленно прогрессирующий тип тяжелого обострения БА* характеризуется постепенным нарастанием клинической симптоматики (обычно дольше 6 часов, иногда в течение нескольких дней или недели), чаще встречается у женщин, в его основе лежит воспаление бронхов вследствие перенесенной инфекции верхних дыхательных путей, ответная положительная реакция на лечение развивается медленно.

*Быстро прогрессирующий тип тяжелого обострения БА* развивается быстро (< 6 ч) или внезапно, может быстро привести к асфиксии, часто бывает у мужчин, в его основе лежит тяжелый бронхоспазм, провоцируемый аллергенами, физической нагрузкой, психоэмоциональным стрессом. Наиболее часто встречается медленно прогрессирующий тип (80–90 % всех случаев тяжелого обострения БА).

Тяжелое обострение БА имеет определенные морфологические особенности:

- выраженная десквамация и гибель эпителиальных клеток слизистой оболочки бронхов, скопление десквамированного эпителия и вязкого бронхиального секрета, образование большого количества слизистых пробок, обтурирующих просвет дыхательных путей;
- утолщение базальной мембраны и образование в ней рубцовых изменений;

- гипертрофия и гиперплазия бокаловидных и серозных желез;
- гипертрофия гладкой мускулатуры бронхов (при тяжелых формах БА мышечная масса возрастает более чем на 200 %).

Описанные морфологические изменения в бронхах получили название ремоделирование бронхов и развиваются под влиянием гистамина, тромбина, тромбоксана А<sub>2</sub>, эндотелина, эпидермального фактора роста, триптазы, интерлейкина-1.

Характеристика тяжелого обострения БА представлена в таблице 2.15. Здесь лишь подчеркнем большую важность в диагностике тяжелого обострения таких симптомов, как положение ортопноэ, профузная потливость, невозможность связно говорить из-за одышки, втяжение надключичных впадин, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, частоту дыханий > 25 в 1 мин, частоту сокращений сердца более 120 в 1 мин, снижение пиковой скорости выдоха < 50 % от должного или наилучшего значения для больного.

С целью купирования тяжелого обострения БА выполняются следующие лечебные мероприятия.

1. *Применение β<sub>2</sub>-адреностимуляторов быстрого действия.* Ингаляции через небулайзер быстродействующих β<sub>2</sub>-адреностимуляторов или комбинированного препарата беродуала (β<sub>2</sub>-адреностимулятор и М-холинолитик ипратропиума бромид) каждые 20 мин в течение первого часа в следующих дозах:

- салбутамол 2,5–5 мг (2,5–5 мл);
- фенотерол 0,5–1 мг (0,5–1 мл);
- тербуталин 5–10 мг;
- беротек 1–2 мл (20–40 капель), допустима доза 3 мл (60 капель);
- сальгим 2,5 мг (2,5 мл, 0,1 % раствора).

В качестве «рабочего газа» используется кислород. При отсутствии возможности проводить ингаляции препаратов с помощью небулайзера ингаляции бронходилататоров проводятся с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов со спейсером, при этом используются следующие дозы:

- салбутамол 400 мкг (4 вдоха);
- фенотерол (беротек) 400 мкг (4 вдоха);
- тербуталин 500–1000 мкг (1–2 вдоха);
- сальгим 500 мкг (2 вдоха).

При сохраняющемся тяжелом состоянии больного (положение ортопноэ, цианоз, продолжающийся приступ удушья, пиковая скорость выдоха < 50 % от должной или наилучшей величины) необходимо далее продолжать инга-

ляции через небулайзер быстродействующих β<sub>2</sub>-адреностимуляторов в сочетании с ипратропиума бромидом или фиксированной комбинации β<sub>2</sub>-адреностимулятора быстрого действия и М-холинолитика (беродуал) каждые 60 минут в течение 3 часов или до значимого улучшения состояния, после чего возможно назначение препаратов каждые 4–6 часов.

Рекомендуемые дозы препаратов при использовании небулайзером в этом случае составляют:

- салбутамол 5 мл (5 мг);
- фенотерол 1 мг (1 мл);
- беротек 3 мл (60 капель);
- беродуал 2 мл (40 капель).

При отсутствии небулайзера проводятся ингаляции бронходилататоров при помощи дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером большого объема (0,75 л), при этом допускается увеличение однократной дозы β<sub>2</sub>-стимулятора до 10 вдохов, а беродуала до 4 доз.

В ряде случаев применяется даже постоянная небулизация, в основе которой лежит длительная, в течение нескольких часов ингаляция быстродействующих β<sub>2</sub>-адреностимуляторов через маску небулайзера. При этом в качестве «рабочего газа» в камеру небулайзера с постоянной скоростью подается кислород. Установлено, что при постоянной небулизации повышается эффективность β<sub>2</sub>-адреностимуляторов, менее выражены побочные явления, больному значительно легче выполнять ингаляцию (А. Г. Чучалин, 2000).

В 2000 г. были опубликованы результаты исследования Nannini и соавт., которые показали, что, если применять ингаляции салбутамола через небулайзер, но использовать в качестве растворителя изотонический раствор магния сульфата, то эффективность салбутамола возрастает по сравнению с ингаляцией раствора салбутамола на изотоническом растворе натрия хлорида (уровень доказательности В). Однако стандартное назначение ингаляций салбутамола на растворе магния сульфата всем больным с обострением БА пока не может быть рекомендовано до завершения других рандомизированных исследований.

В некоторых случаях при тяжелом обострении БА применяется внутривенное или подкожное введение β<sub>2</sub>-адреностимуляторов быстрого действия. В настоящее время проведено достаточно исследований, показавших высокую эффективность ингаляционной терапии быстродействующими β<sub>2</sub>-адреностимуляторами при помощи небулайзера у больных с тяжелым обострением БА. Однако возможны ситуации, когда больные с тяжелым

обострением БА не отвечают на небулайзерную ингаляционную бронходилатирующую терапию. Предполагается, что в этом случае ингаляционно вводимый  $\beta_2$ -адреностимулятор не может попасть в дистальные бронхи из-за выраженной бронхоконстрикции и закупорки просвета бронхов очень вязким, густым бронхиальным секретом.

В настоящее время сформировалась точка зрения о том, что внутривенное вливание быстродействующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов показано небольшой группе пациентов с тяжелым обострением БА, не отвечающих на ингаляционную терапию  $\beta_2$ -адреностимуляторами быстрого действия даже с помощью небулайзера. Рекомендуется внутривенная капельная инфузия сальбутамола в дозе 0,5 мг/час. Данные об эффективности внутривенного введения  $\beta_2$ -адреностимуляторов при тяжелом обострении БА противоречивы. Кроме того, внутривенное введение сальбутамола или тербуталина всегда должно проводиться в условиях мониторинга их концентрации в крови, поскольку во всех исследованиях применение этих препаратов сопровождалось явлениями токсичности. Разумеется, в первую очередь речь идет о возможных побочных явлениях со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, нарушения сердечного ритма (желудочковые экстрасистолы высоких градаций, пароксизмальные желудочковые тахикардии), обострение ИБС, повышение артериального давления.

Уместно заметить, что при комплексном выполнении указанных в этом разделе мероприятий по купированию тяжелого обострения БА надобность во внутривенном введении  $\beta_2$ -адреностимуляторов возникает редко.

2. **Оксигенотерапия** — обязательное неотложное мероприятие при купировании тяжелого обострения БА. Проводятся ингаляции увлажненного кислорода через носовые канюли или маску Вентури со скоростью подачи кислорода 1–4 л/мин до достижения сатурации  $O_2$  (Sat  $O_2$ ) > 90 %. Газовый состав крови должен контролироваться через 30–45 мин. Чип и соавт. (2000) установили, что у некоторых больных при дыхании 100 % кислородом возможно ухудшение показателей  $PaO_2$ , однако эти данные нуждаются в дальнейшем подтверждении.

3. **Системная глюкокортикоидная терапия** — необходимое лечебное мероприятие при выведении больного из тяжелого обострения БА. Системные глюкокортикостероиды должны включаться в лечение всех обострений, кроме самых легких, особенно если:

- после первого введения ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов стойкого улучшения не получено;
- прежние обострения требовали терапии пероральными глюкокортикоидами;
- обострение развилось на фоне приема пероральных глюкокортикоидов.

Существует мнение, что глюкокортикоиды, принимаемые внутрь в оптимальной дозе, так же эффективны, как и глюкокортикоиды, вводимые внутривенно. Суточная доза преднизолона, назначаемого внутрь, составляет 1 мг/кг массы тела (60–80 мг в 1–2 приема); можно применить внутрь другие глюкокортикоидные препараты в эквивалентных дозах. Клинически значимое улучшение пероральные системные глюкокортикоиды вызывают обычно не ранее, чем через 4 часа.

При тяжелом обострении БА введение системных глюкокортикоидов внутривенно все же следует считать более предпочтительным, так как клинически значимое улучшение при этом (вследствие уменьшения воспалительного отека слизистой оболочки бронхов и восстановления функциональной активности  $\beta_2$ -адренорецепторов) наступает раньше, через 1–2 часа от начала применения.

Кроме того, следует учесть, что у некоторых больных при тяжелом обострении БА возможна рвота, что требует затем повторного приема глюкокортикоидного препарата внутрь.

Вводятся внутривенно метилпреднизолон 40–125 мг каждые 6 ч, или гидрокортизон гемисукцинат (солукортэф) 125–250 мг каждые 6 ч, или преднизолон 60 мг каждые 4–6 часов. Возможно применение дексаметазона 4–8 мг внутривенно струйно или капельно 3 раза в сутки.

Длительность системной глюкокортикоидной терапии при тяжелом обострении БА окончательно не определена и, конечно, зависит от состояния больного. В зависимости от продолжительности обострения, эффективности комплексной терапии пероральная глюкокортикоидная терапия может продолжаться около 7–14 дней. Иногда внутривенное введение глюкокортикоидов проводится на фоне перорального лечения глюкокортикоидами как дополнение к ним, затем после улучшения состояния внутривенное введение глюкокортикоидов прекращается (обычно через 2–3 суток), а пероральный прием глюкокортикоидов продолжается.

В качестве альтернативы системным глюкокортикоидам можно рекомендовать ингаляции через небулайзер будесонида 4 мг (8 мл) каждые 8 часов.



#### 4. Внутривенное введение эуфиллина (аминофиллина)

Обычно к внутривенному введению эуфиллина прибегают не с момента начала оказания помощи больному с тяжелым обострением БА, а приблизительно через 1–2 часа (а по некоторым данным, даже через 4 часа) при неудовлетворительном ответе на вышеприведенные мероприятия. Такое отношение к эуфиллину обусловлено повышенной вероятностью развития нежелательных побочных явлений при внутривенном его применении, особенно в больших дозах. С. Н. Авдеев (2005) рекомендует первоначально вводить так называемую нагрузочную дозу 5–6 мг/кг массы тела (т. е. около 15–20 мл 2,4 % раствора в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида) в течение 30–40 минут, а далее поддерживающую дозу 0,2–0,8 мг/кг/ч (для некурящих — 0,6 мг/кг/ч, для курящих — 0,8 мг/кг/ч, для лиц пожилого возраста со сниженным клиренсом теофиллина — 0,2 мг/кг/ч).

Лечение эуфиллином следует проводить под контролем постоянного определения концентрации теофиллина в крови и во избежание нежелательных побочных явлений не превышать концентрацию 10–15 мг/л. Однако на практике осуществить мониторинг концентрации теофиллина в крови не представляется возможным. Поэтому рекомендуется не превышать суточную дозу эуфиллина 720 мг, что соответствует 30 мл 2,4 % раствора эуфиллина (1 ампула 10 мл 2,4 % раствора содержит 240 мг эуфиллина). Побочные эффекты эуфиллина изложены выше.

#### 5. Применение магния сульфата

Магния сульфат обладает бронходилатирующим эффектом. Имеются сообщения об эффективности применения магния сульфата (магнесии сернокислой) внутривенно у взрослых и детей, у которых объем форсированного выдоха за первую секунду остается низким после первого часа проведенных мероприятий по поводу обострения БА (Rowe и соавт., 2000; Fitzgerald и соавт., 2000) — уровень доказательности В.

Магния сульфат применяется внутривенно в дозе 2–2,5 г (10 мл 25 % раствора) в течение 20 мин. Однако согласно «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA-2006), при обострениях БА рутинно назначать магния сульфат внутривенно не следует.

#### 6. Гелиево-кислородная терапия

Manthous и соавт. (1995), Henderson и соавт. (1999) провели сравнительную оценку влияния ингаляции смеси кислорода и гелия (гелиокс) с монотерапией кислородом на степень бронхиаль-

ной обструкции и тяжесть одышки у больных с обострением БА и установили, что при бронхиальной астме легкой и среднетяжелой такое лечение не должно быть рутинным методом.

Kass и Terregino (1999) считают, что гелиокс должен рассматриваться как резервный метод лечения у больных с тяжелым обострением БА (уровень доказательности В). Гелиокс применяется в виде смеси гелия с  $\text{FiO}_2$  21–40 % ( $\text{FiO}_2$  — фракция кислорода в дыхательной смеси), ингаляции проводятся через маску с расходным мешком. Согласно GINA-2006, гелиево-кислородная терапия не является рутинным методом лечения обострения бронхиальной астмы.

С. Н. Авдеев (2005) распределяет все лекарственные средства, применяемые для купирования тяжелого приступа БА, на препараты 1-й, 2-й, 3-й линии (табл. 2.19)

При тяжелом течении БА могут возникать показания для госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации.

Согласно «Клиническим рекомендациям Российского респираторного общества «Пульмонология» (2005), имеются следующие показания к госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации (табл. 2.20).

Основные принципы ведения больного с тяжелым обострением БА в отделении интенсивной терапии и реанимации

При поступлении в отделение интенсивной терапии и реанимации наряду с проведением неотложных лечебных мероприятий необходимо произвести следующие лабораторно-инструментальные исследования:

- общий анализ крови и мочи;
- биохимический анализ крови (определение содержания глюкозы, билирубина, мочевины, аминокислот, натрия, калия, кальция);
- общий анализ мокроты;
- бактериоскопия мазков мокроты, окрашенной по Граму;
- мониторинг пиковой скорости выдоха;
- ЭКГ;
- определение кислотно-щелочного равновесия;
- рентгенологическое исследование легких;
- пульсоксиметрия, определение  $\text{Sat O}_2$ ;
- подключение пациента к кардиомонитору для постоянного контроля за частотой дыхания, пульса, величиной артериального давления.

В отделении интенсивной терапии и реанимации больному с тяжелым обострением БА выполняется следующий объем обязательных лечебных мероприятий:

Таблица 2.19. Медикаментозная терапия тяжелого обострения бронхиальной астмы

Линия терапии	Группа препаратов	Препараты	Дозирование
Первая	Ингаляционные $\beta_2$ -адреностимуляторы	Сальбутамол	Ингаляции через небулайзер (по 2,5 мг) или из дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером (по 400 мкг) — 3 дозы каждые 20 мин
		Фенотерол (беротек)	Ингаляции через небулайзер 1 мг
	Глюкокортикостероиды	Метилпреднизолон	40–125 мг каждые 6 часов в/в
		Гидрокортизон	125–200 мг каждые 6 часов в/в
Кислород		Преднизолон	40–80 мг/сут внутрь
		Будесонид (суспензия)	2–4 мг каждые 8 часов через небулайзер
			1–4 л/мин через носовые канюли или маску Вентури до достижения Sat $O_2 > 90\%$
Вторая	Метилксантины	Аминофиллин (зуфиллин)	Нагрузочная доза 5–6 мг/кг массы тела в течение 30 мин в/в, поддерживающая 0,2–0,8 мг/кг/ч (у некурящих 0,6 мг/кг/ч, у курящих 0,8 мг/кг/ч, при сниженном клиренсе — 0,2 мг/кг/ч)
	Антихолинергические (М-холинолитики)	Ипратропиума бромид	Ингаляции через небулайзер (0,5 мг) или из дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером (80 мкг) каждые 4–6 часов
	Парентеральные $\beta_2$ -адреностимуляторы	Сальбутамол	Медленное в/в введение 0,5 мг/ч
Адреналин		Подкожно по 0,3 мл 0,1 % раствора, три дозы каждые 20 мин, затем те же дозы каждые 4–8 часов	
Третья	Магния сульфат		2–2,5 г в/в в течение 20 мин
	Гелиокс		Смесь гелия с Fi $O_2$ 21–40 %, ингаляции через маску с расходным мешком

Примечание: Fi  $O_2$  — фракция кислорода в дыхательной смеси.

Таблица 2.20. Показания к госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации

Больные с тяжелым обострением бронхиальной астмы	Больные с обострением бронхиальной астмы, угрожающим жизни (астматический статус)
Отсутствие положительного эффекта от начальной терапии в течение 3 часов в сочетании с одним из перечисленных симптомов:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие откашливания мокроты</li> <li>Спутанность сознания</li> <li>Цианоз</li> <li>Аускультативная картина «немного» легкого</li> <li>Брадикардия</li> <li>Пиковая скорость выдоха &lt; 100 л/мин или &lt; 33 % от должной после применения <math>\beta_2</math>-агонистов короткого действия</li> <li>Pa<math>O_2</math> &lt; 55 мм рт. ст. или Sa<math>O_2</math> &lt; 88 %</li> <li>Pa<math>CO_2</math> &gt; 45 мм рт. ст., pH &lt; 7,3</li> <li>Гипоксемическая и/или гиперкапническая кома / спутанность сознания</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>частота дыханий <math>\geq 25</math> в 1 мин;</li> <li>пульс <math>\geq 110</math> в 1 мин;</li> <li>пиковая скорость выдоха <math>\leq 250</math> л/мин или <math>\leq 50\%</math> от должной после применения <math>\beta_2</math>-агонистов короткого действия в течение 3 часов;</li> <li>Pa<math>O_2</math> &lt; 60 мм рт. ст. или Sat <math>O_2</math> &lt; 90 %</li> </ul>	

- постоянная ингаляция увлажненного кислорода со скоростью потока 1–4 л/мин до уровня Sat  $O_2 > 90\%$  (ингаляции проводятся через маску или носовые канюли);
- ингаляции  $\beta_2$ -адреностимулятора быстрого действия сальбутамола 2,5 мг-5 мг (2,5–5 мл) или фенотерола (беротека) 1–2 мг (20–40 капель) через небулайзер с кислородом в качестве рабочего газа каждые 20 минут в течение 1 часа, или 2 мл раствора комбинированного препарата беродуала (фенотерол + ипратропиума бромид) через небулайзер каждые 20–30 мин в течение 1 часа;
- далее ингаляции указанных бронходилататоров в тех же дозах через небулайзер с кислородом повторяются через 1 час в течение 2–4 часов до улучшения клинического состояния, показателей пиковой скорости выдоха, Sat $O_2$ ; затем ингаляции повторяются через 4–6 часов в указанных дозах;
- одновременно с выполнением вышеизложенных мероприятий обязательно проводится системная глюкокортикоидная терапия: гидрокортизона гемисукцинат (солукортэф) 125–200 мг или метилпреднизолон 90 мг вводятся внутривенно каждые 6 часов, или принимается преднизолон внутрь в дозе 0,75 мг-1 мг/кг массы тела (60–80 мг) в сутки, или
- в качестве альтернативы применяются ингаляции будесонида (пульмикорта) 2–8 мг через небулайзер с кислородом 3 раза в сутки.

При отсутствии эффекта от проводимой вышеизложенной терапии в течение 6 часов дополнительно применяется внутривенно теофиллин быстрого, но короткого действия в виде препарата зуфиллина (аминофиллина). Вначале вводится внутривенно капельно нагрузочная доза зуфиллина 5–6 мг/кг массы тела в течение 30 минут (в среднем 15–20 мл 2,4 % раствора в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида), далее — зуфиллин применяется в поддерживающей дозе 0,5–0,9 мг/кг/час под контролем электрокардиограммы. Рекомендуются суточная доза 750 мг. Более целесообразно лечение зуфиллином проводить под контролем уровня концентрации теофиллина в крови.

На определенном этапе оказания помощи больному с тяжелым обострением БА может проводиться *неинвазивная вентиляция легких* — т. е. вентиляционное пособие без использования искусственных дыхательных путей (без интубационной или трахеостомической трубки). Неинвазивная вентиляция легких способствует раз-

грузке дыхательной мускулатуры и восстановлению нормального газообмена. При неинвазивной вентиляции легких взаимосвязь респираторной вентиляции осуществляется с помощью носовых или лицевых масок, и при этом не требуется применения седативных или миорелаксирующих препаратов.

Существуют три режима неинвазивной вентиляции легких: вентиляция с положительным давлением во время вдоха, вентиляция с положительным давлением в конце выдоха и вентиляция с положительным давлением во время вдоха и выдоха.

Неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением на вдохе и выдохе (CPAP — continuous positive airway pressure) характеризуется тем, что пациент дышит самостоятельно, положительное давление (выше атмосферного) устанавливается как во время вдоха, так и выдоха. Обычно давление во время вдоха составляет 8–10 см водн. ст., в конце выдоха — 3–5 см водн. ст., частота дыханий — 16–20 в 1 мин. Подача кислорода осуществляется непосредственно в маску и регулируется так, чтобы Sat  $O_2$  была > 90 %. Режим CPAP применяется при тяжелом обострении БА, при этом снижается нагрузка на дыхательную мускулатуру, уменьшается бронхиальная обструкция.

При тяжелом обострении БА часто используется также режим неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением во время вдоха (не выше 15–20 см водн. ст.). Режим хорошо переносится больными и дает положительные результаты, при этом увеличивается просвет мелких и средних бронхов (Hogg-Chuan и соавт., 1995). Реже применяется режим неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением на выдохе (5–10 см водн. ст.).

Показаниями к неинвазивной вентиляции легких являются:

- выраженная дыхательная недостаточность, одышка в покое, частота дыхания > 24 в 1 мин, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры;
- Pa $CO_2$  > 45 мм рт. ст., pH < 7,35;
- Pa $O_2$ /Fi $O_2$  < 200 мм рт. ст.

Противопоказаниями к неинвазивной вентиляции легких являются:

- остановка дыхания;
- нестабильная гемодинамика (артериальная гипотензия, неконтролируемые аритмии, ишемия миокарда);
- признаки нарушения сознания;
- избыточная бронхиальная секреция.

Абсолютными показаниями для *искусственной вентиляции легких* являются:

- гипоксемическая кома;
- остановка дыхания;
- остановка сердца или фатальные аритмии сердца;
- нестабильная гемодинамика (АД сист. < 70 мм рт. ст., ЧСС < 50 или > 160 в минуту);
- выраженное утомление дыхательной мускулатуры;
- рефрактерная гипоксемия ( $PaO_2 < 60$  мм рт. ст. при  $FiO_2 > 0,6$ ).

Ведение больных на ИВЛ включает те же основные принципы, которые соблюдаются и у больных с тяжелым обострением БА, не находящихся на ИВЛ: оптимальная оксигенотерапия, применение быстродействующих бронхолитиков (введение  $\beta_2$ -адреностимуляторов и ипратропиума бромида осуществляется непосредственно в контур аппарата ИВЛ из дозированного аэрозольного ингалятора), системная глюкокортикоидная терапия.

При отсутствии положительной динамики следует вводить бронхолитики парентерально. Рекомендуется также медленное внутривенное введение магния сульфата — 2 г в течение 20 минут.

Перевод больного из отделения интенсивной терапии и реанимации в терапевтическое осуществляется при достижении следующих клинических и лабораторных критериев:

- полное купирование тяжелого обострения БА или астматического статуса;
- свободное отхождение мокроты;
- отсутствие одышки (число дыханий < 25 в 1 мин);
- пульс < 110 в 1 мин;
- пиковая скорость выдоха  $> 250$  л/мин или  $> 50\%$  от должной или наилучшей индивидуальной величины;
- $PaO_2 > 70$  мм рт. ст. или  $Sat O_2 > 92\%$ .

После перевода из отделения интенсивной терапии и реанимации в терапевтическое или пульмонологическое отделение больной должен непременно продолжить лечение глюкокортикоидами внутрь в течение 7–10 дней, а также ингаляционными глюкокортикоидами в суточной дозе, соответствующей степени тяжести БА (если пациент ранее не лечился ингаляционными глюкокортикоидами, их необходимо назначить). Следует также выяснить, правильно ли больной пользуется пикфлоуметром и ингалятором.

## Лечение астматического статуса

*Астматический статус* — синдром острой прогрессирующей дыхательной недостаточности,

характеризующийся нарастающей обструкцией бронхов, развившийся вследствие необычно тяжелого обострения БА, резистентный к обычной бронходилатирующей терапии. Согласно определению Picado (1996), под астматическим статусом понимается эпизод тяжелого обострения БА, продолжающийся более 24 часов.

В настоящее время астматический статус рассматривается как вариант тяжелого обострения БА, протекающий с угрозой остановки дыхания (т. е. жизнеугрожающее обострение БА). Летальность при астматическом статусе достигает 5%. В России, США, Канаде чаще употребляется термин «астматический статус», но в его определение вкладывается тот же смысл, что и в термин «тяжелое обострение бронхиальной астмы», т. е. прежде всего, отмечается его необычная тяжесть и резистентность к обычной или повседневной бронходилатирующей терапии (А. Г. Чукалин и соавт., 2006).

Целесообразно отметить наиболее важные *причины, вызывающие развитие астматического статуса*:

- бесконтрольное, чрезмерное применение  $\beta_2$ -адреностимуляторов вне обострения БА, что приводит к своеобразной функциональной блокаде  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов, снижающей их чувствительности к бронходилатирующим факторам и преобладанию бронхосуживающей эффективности  $\alpha$ -адренорецепторов;
- быстрая или внезапная отмена системных глюкокортикоидов, особенно если пациент получал большие суточные дозы этих препаратов;
- обострение бронхопневмопневмонии, что ведет к усилению воспалительного процесса в бронхах и их гиперактивности;
- поступление в нижние дыхательные пути большого количества специфических антигенов (аллергенов), к которым сенсибилизирован больной, и аэрополлютантов;
- чрезмерное психоэмоциональное стрессовое воздействие, интенсивная физическая нагрузка;
- неблагоприятные метеорологические условия (сильный холодный ветер, мороз и т. д.);
- выраженная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- прием аспирина, НПВС, седативных, снотворных, противокашлевых препаратов,  $\beta$ -адреноблокаторов, лечение вакцинами, сыворотками, специфическая гипосенсибилизирующая терапия, проводимая в фазе обострения.

Указанные факторы вызывают усиление воспаления в бронхах, выраженный отек слизистой оболочки бронхов, распространенный, выражен-

ный бронхоспазм, нарушение дренажной функции бронхов, скопление густой и вязкой мокроты, обструкцию просвета бронхов слизистыми пробками. Следствием этих изменений являются высокое сопротивление воздухоносных путей, нарушение механики дыхания (затруднение не только выдоха, но и вдоха, однако, в меньшей мере), ранний экспираторный коллапс мелких бронхов (вследствие резкого возрастания внутриплеврального давления на выдохе), усиленная, но малоэффективная работа дыхательной мускулатуры с дальнейшим ее утомлением. В последующем наблюдается прогрессирующее снижение дыхательной экскурсии легких и легочной вентиляции, резкое снижение экспираторного и инспираторного потока воздуха, падает вентиляционно-перфузионное отношение, развивается гипоксемия ( $\text{PaO}_2 < 50$  мм рт. ст.). Парциальное напряжение углекислоты в крови меняется следующим образом. В самом начале астматического статуса, когда наблюдается компенсаторная гипервентиляция, уровень  $\text{CO}_2$  в крови снижен (гипокапния). В последующем по мере нарастания альвеолярной гиповентиляции и утомления дыхательной мускулатуры величина  $\text{PaCO}_2$  в крови нарастает (гиперкапния). Нарастание гиперкапнии сопровождается дыхательным ацидозом, одновременно развивается метаболический ацидоз.

Нарушения легочной вентиляции, прогрессирующая дыхательная недостаточность, гиперкапния, гипоксемия, значительные колебания внутриплеврального и внутригрудного давления при продолжающемся некупированном астматическом статусе приводят в последующем к значительным нарушениям гемодинамики — объемная перегрузка правого желудочка (в связи с увеличением притока крови к правому желудочку во время вдоха вследствие резкого снижения внутриплеврального и внутригрудного давления).

В дальнейшем нарушается диастолическое наполнение левого желудочка (этому в определенной мере способствует смещение влево межжелудочковой перегородки в связи с объемной перегрузкой правого желудочка), что сопровождается уменьшением ударного объема, сердечного выброса и артериальной гипотензией.

Различают 2 формы астматического статуса:

1. *Медленно развивающаяся* (метаболическая) форма астматического статуса или тяжелое обострение БА с медленным темпом развития — характеризуется медленным (в течение нескольких дней) нарастанием клинических и инструментальных признаков бронхиаль-

ной обструкции, прогрессирующим ухудшением состояния больного, несмотря на увеличение кратности приема бронхолитиков. Главными механизмами развития этой формы астматического статуса является резко выраженный воспалительный отек слизистой оболочки бронхов и скопление в бронхах большого количества вязкого секрета, глубокая блокада  $\beta_2$ -адренорецепторов, дефицит глюкокортикоидов.

2. *Немедленно развивающаяся* (анафилактическая) форма астматического статуса (быстрое, молниеносное развитие тяжелого обострения БА) — характеризуется быстрым развитием (в течение нескольких часов, а иногда даже минут), обусловлена гиперергической анафилактической реакцией немедленного типа с высвобождением медиаторов аллергии и воспаления, что приводит к тотальному бронхоспазму и асфиксии вследствие контакта с аллергеном. Остановка дыхания и летальный исход возможны в первые 1–3 часа.

### *Медленно развивающийся астматический статус*

Различают 3 стадии медленно развивающегося астматического статуса: I стадия (относительной компенсации, отсутствие вентиляционных расстройств), II стадия (декомпенсации, «немного легкого»), III стадия (гиперкапническая, гипоксемическая кома).

#### I стадия (относительной компенсации)

Основными *клиническими признаками* I стадии медленно развивающегося астматического статуса являются:

- длительно некупирующееся продолжающееся удушье;
- приступообразный, мучительный кашель, сухой или с очень трудно отделяемой мокротой;
- вынужденное положение (ортопноэ), учащенное дыхание (до 40 в 1 мин), выраженное участие вспомогательной дыхательной мускулатуры;
- выслушивание сухих свистящих хрипов даже на расстоянии;
- выраженный цианоз;
- характерные данные при физикальном исследовании легких (при перкуссии — корочечный звук, при аускультации — жесткое дыхание с удлинненным выдохом, сухие свистящие хрипы в большом количестве;

возможно «мозаичное дыхание»: в нижних отделах легких дыхание не выслушивается, а в верхних — прослушивается жесткое дыхание с умеренным количеством сухих хрипов);

- тахикардия (число сокращений сердца до 120 в 1 минуту), тоны сердца глухие, иногда появляется аритмия, артериальное давление нормальное или даже несколько повышено;
- возможно развитие острого легочного сердца, о чем свидетельствуют болезненное увеличение печени и набухание шейных вен;
- раздражительность, возбуждение больного, иногда бред, галлюцинации.

**Основные лабораторные и инструментальные данные:**

- общий анализ крови: эритроцитоз, повышенные уровни  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов, фибрина, серомукоидна, гаптоглобина, сиаловых кислот;
- газовый состав крови: умеренная артериальная гипоксемия ( $\text{PaO}_2$  60–70 мм рт. ст.) или гипокания;
- исследование кислотно-щелочного равновесия: респираторный алкалоз (рН крови увеличен, норма рН венозной крови 7,34–7,38, норма рН артериальной крови 7,38–7,42),  $\text{PaCO}_2$  снижено, уровень SB (стандартный бикарбонат) — снижен (норма 21–28 мэкв/л);
- объем форсированного выдоха за первую секунду или пиковая скорость выдоха после приема бронходилататора менее 50 % (пиковая скорость выдоха менее 100 л в 1 минуту) от должной или наилучшей величины для больного;
- ЭКГ-признаки перегрузки правого предсердия и правого желудочка.

II стадия (декомпенсации, «немного легкого», прогрессирующих вентиляционных нарушений)

II стадия характеризуется следующей *клинической симптоматикой*:

- крайне тяжелое состояние больного;
- резко выраженная одышка, дыхание поверхностное, больной судорожно хватается ртом воздух;
- число дыханий в 1 мин 40–50 (тахипноэ) или < 18–20 в 1 мин (брадипноэ);
- «неэффективный» кашель;
- бледно-серый или серо-цианотичный оттенок кожи, кожа влажная;
- отсутствие дыхательных шумов над целым легким или на большом участке легких («не-

мое легкое»), лишь на небольшом протяжении легких можно прослушать небольшое количество сухих, свистящих хрипов;

- частый пульс (до 140 в 1 мин), малой величины, нередко аритмия;
- артериальное давление снижено;
- глухость тонов сердца, патологический трехчленный ритм галопа;
- острая правожелудочковая недостаточность (увеличенная болезненная печень, набухшие шейные вены);
- периодическое возбуждение больного, сменяющееся безразличием, апатией к происходящему вокруг.

**Лабораторные и инструментальные данные:**

- общий и биохимический анализ крови: данные те же, что и в I стадии;
- газовый состав крови: выраженная артериальная гипоксемия ( $\text{PaO}_2$  < 60 мм рт. ст.) и гиперкапния ( $\text{PaCO}_2$  > 50–70 мм рт. ст.);
- исследование кислотно-щелочного равновесия крови: респираторный ацидоз, снижение рН крови;
- ЭКГ-признаки перегрузки миокарда правого предсердия и правого желудочка, диффузное снижение амплитуды зубца Т, различные аритмии.

III стадия (гипоксемическая, гиперкапническая кома)

**Ведущие клинические симптомы:**

- полная утрата сознания, перед потерей сознания возможно появление судорог;
- разлитой, диффузный «серый» цианоз, возможен диффузный «красный» цианоз, кожа покрыта холодным потом;
- дыхание поверхностное, редкое, аритмичное, возможно дыхание Чейн-Стокса;
- отсутствие дыхательных шумов или резкое их ослабление при аускультации легких;
- нитевидный, аритмичный пульс;
- артериальная гипотензия, резко выраженная, артериальное давление может вообще не определяться;
- глухость тонов сердца, часто ритм галопа, возможно развитие фибрилляции желудочков.

**Лабораторные и инструментальные данные:**

- общий анализ и биохимический анализ крови: данные те же, что в I стадии, увеличение гематокрита;
- газовый состав крови: тяжелая артериальная гипоксемия ( $\text{PaO}_2$  < 60 мм рт. ст.), резко выраженная гиперкапния ( $\text{PaCO}_2$  около 80–90 мм рт. ст.);

- кислотно-щелочное равновесие резко нарушено: развивается метаболический ацидоз;
- ЭКГ: признаки перегрузки миокарда правого предсердия, правого желудочка, диффузное снижение амплитуды зубца Т, аритмии.

### Немедленно развивающийся астматический статус

Клиническая картина немедленно развивающегося астматического статуса протекает в 3 стадии:

**I стадия** — стадия парциального бронхоспазма, характеризуется быстро развивающимся экспираторным удушьем, массой сухих свистящих хрипов (выслушиваются при аускультации легких и слышны на расстоянии — «дистанционные» сухие хрипы). Картины «немного легкого» на этой стадии еще нет.

**II стадия** — стадия тотального бронхоспазма. В этой стадии больной испытывает мучительное удушье, появляется чувство страха смерти. Грудная клетка пациента как бы застывает в положении глубокого вдоха. Он не может сделать полноценного глубокого выдоха. Дыхание выражено ущемленное, часто поверхностное, аритмичное, иногда развивается брадипноз. Аритмия дыхания, брадипноз — грозные предвестники остановки дыхания. Появляется резко выраженный диффузный серый цианоз, кожа влажная.

Аускультативно — картина «немного легкого». Потери сознания еще нет.

**III стадия** — гипоксемическая, гиперкапническая кома

Клиническая симптоматика очень характерна:

- полное отсутствие сознания;
- разлитой, диффузный, «серый» цианоз;
- кожа покрыта холодным потом;
- дыхание поверхностное, редкое, аритмичное;
- отсутствие дыхательных шумов при аускультации легких;
- нитевидный, аритмичный пульс;
- артериальная гипотензия глубокая, артериальное давление резко снижено или не определяется;
- тоны сердца глухие, часто аритмичные, возможна фибрилляция желудочков.

При исследовании газового состава крови определяется тяжелая артериальная гипоксемия ( $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт. ст.) и гиперкапния ( $\text{PaCO}_2 > 45$  мм рт. ст.), характерен метаболический ацидоз.

На ЭКГ — перегрузка правых отделов сердца, диффузное снижение амплитуды зубцов Т.

У больных БА наиболее частой формой астматического статуса является медленно развивающийся астматический статус. *Основные принципы*

*лечения* астматического статуса полностью соответствуют лечению больных с тяжелым обострением БА и включают системную глюкокортикоидную терапию, борьбу с гипоксемией (кислородную терапию), применение  $\beta_2$ -адреностимуляторов быстрого, короткого действия и антихолинергических средств, внутривенные инфузии теофиллина быстрого действия (эуфиллина), искусственную вентиляцию легких.

Больные БА должны быть немедленно госпитализированы в отделение интенсивной терапии и реанимации и подключены к кардиомонитору для получения постоянной информации о частоте дыхания, пульсе, артериальном давлении, ЭКГ. Должна осуществляться также постоянная пульсоксиметрия (определение насыщения крови кислородом). Необходимо определить также показатели кислотно-щелочного равновесия, в первую очередь рН крови, а также выполнить общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови (определение содержания в крови глюкозы, билирубина, аминотрансфераз, креатинина, натрия, калия, кальция), исследовать коагулограмму. Целесообразно выполнить катетеризацию подключичной вены, что позволит измерять ЦВД и иметь постоянный венозный доступ для введения препаратов внутривенно.

### Лечение глюкокортикоидами

Назначение системной глюкокортикоидной терапии является обязательным, глюкокортикоидные средства должны быть назначены, как только поставлен диагноз астматического статуса. Глюкокортикоиды удобнее назначать внутривенно, особенно, когда речь идет о II и тем более III стадии астматического статуса. В I стадии возможно применение глюкокортикоидов внутрь, однако все же более целесообразно вводить их внутривенно, потому что терапевтический эффект глюкокортикоидов при внутривенном введении проявляется раньше (в частности, устранение функциональной блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов происходит уже через 1–2 часа), чем при приеме внутрь (только через 4–6 часов).

Существуют различные предложения в отношении суточных доз глюкокортикоидных препаратов. Так, например, Т. А. Сорокина (1987) рекомендует вводить внутривенно струйно преднизолон первоначально в дозе 60 мг, если состояние больного не улучшится, то разовая доза увеличивается до 90 мг и эту дозу 90 мг вводят внутривенно каждые 4 часа или к преднизолону добавляют гидрокортизона гемисукцинат или

фосфат внутривенно по 125 мг каждые 6–8 часов. Если состояние больного улучшается, продолжают вводить преднизолон по 30 мг каждые 3–4 часа, затем интервалы удлиняются.

Заслуживает внимания методика купирования астматического статуса глюкокортикоидами Ю. В. Аншелевича, предложенная еще в 1987 г.: начальная доза преднизолона внутривенно струйно 250–300 мг, после этого продолжается введение преднизолона каждые 2 часа струйно по 250 мг или непрерывно капельно со скоростью 250 мг за 2 часа до достижения дозы 900–1000 мг в течение 6 часов. При сохраняющемся астматическом статусе следует продолжать введение преднизолона по 250 мг каждые 3–4 часа до общей дозы 2000–3500 мг или до получения купирующего эффекта на протяжении 1–2 суток.

Встречаются рекомендации (В. А. Корячкин, 2002) вводить преднизолон внутривенно в дозе 2–4 мг/кг массы тела с интервалом 4–6 часов, суточная доза преднизолона может достигать 3–4 г.

Следует, однако, отметить, что если терапию глюкокортикоидами начинать рано, в начале развития астматического статуса, таких больших доз обычно не требуется.

В клинических рекомендациях «Пульмонология» Российского респираторного общества (2005) предлагается применять гидрокортизона гемисукцинат 125–200 мг или метилпреднизолон 40–125 мг, или преднизолон 90 мг каждые 6 часов внутривенно, или преднизолон внутрь 0,75–1 мг/кг (60–80 мг) в сутки.

После купирования астматического статуса ежесуточно доза преднизолона уменьшается на 25–50 % по отношению к исходной. Курс лечения глюкокортикоидами продолжается около 7–10 дней.

В I и II стадии астматического статуса в качестве альтернативы преднизолону или другим системным глюкокортикоидами может применяться через небулайзер суспензия будесонида (пальмекорта) в дозе 4 мг (8 мл) через 8–12 часов в течение 24–48 часов.

### *Борьба с гипоксемией*

Прогрессирующая гипоксемия является главной причиной смерти больных бронхиальной астмой в состоянии астматического статуса. Ингаляции увлажненной кислородно-воздушной смеси назначаются сразу же, как только больной поступает в отделение интенсивной терапии и реанимации.

Целью кислородной терапии является поддержание SatO<sub>2</sub> (насыщение крови кислородом) в

пределах 90–92 %. Наиболее точное дозирование кислорода обеспечивается с помощью маски Вентури. Следует отметить, что у некоторых больных вдыхание чистого 100 % кислорода может ухудшить показатели PaO<sub>2</sub>. Обычно проводят оксигенотерапию с содержанием кислорода менее 40 %, скорость подачи кислорода колеблется от 2 до 4 л/мин. Важнейшим принципом кислородной терапии является титрование скорости подачи кислорода и содержания кислорода в воздушно-кислородной смеси в зависимости от показателей пульсоксиметрии, которая должна проводиться постоянно.

### *Применение β<sub>2</sub>-адреностимуляторов и антихолинергических средств быстрого, короткого действия*

Ингаляции β<sub>2</sub>-адреностимуляторов быстрого, короткого действия, как и применение системных глюкокортикоидов, являются обязательными при выведении больного из астматического статуса. Фактически лечение быстродействующими β<sub>2</sub>-адреностимуляторами и системными глюкокортикоидами производится одновременно. В целом методика применения β<sub>2</sub>-адреностимуляторов быстрого действия аналогична методике их применения при тяжелом приступе БА, что описано выше. Наилучшим способом введения быстродействующих β<sub>2</sub>-адреномиметиков, конечно, является небулайзерный, можно воспользоваться также дозированным аэрозольным ингалятором со спейсером. Наиболее часто ингалируются через небулайзер быстродействующие β<sub>2</sub>-адреностимуляторы сальбутамол 2,5–5 мг или фенотерол (беротек) 2 мл (40 капель), или препарат беродуал (сочетание быстродействующих β<sub>2</sub>-адреностимулятора фенотерола и холинолитика ипратропиума бромидом) в количестве 2 мл. Ингаляции проводятся каждые 20 минут в течение 1 часа. В качестве рабочего газа используется кислород. При отсутствии беродуала к ингаляциям сальбутамола добавляется ингаляция через небулайзер холинолитика ипратропиума бромидом 0,5 мг. Далее при отсутствии эффекта ингаляции указанных бронходилататоров продолжают в тех же дозах каждый час в течение 2–4 часов (иногда дольше, в зависимости от состояния больного). При неэффективности ингаляционной небулайзерной терапии быстродействующими β<sub>2</sub>-адреностимуляторами возможно дополнительное внутривенное их применение, в частности вводится внутривенно капельно сальбутамол 0,5 мг/ч. Можно вводить внутривенно капельно селективный β<sub>2</sub>-адреностимулятор тер-

буталин (бриканил) 0,5–1,0 мл 0,05 % раствора в 200–300 мл изотонического раствора натрия хлорида. Внутривенное введение  $\beta_2$ -адреностимуляторов целесообразно проводить под контролем их концентрации в крови в связи с высоким риском побочных эффектов.

### *Внутривенные инфузии теофиллина быстрого, короткого действия*

К внутривенному введению зуфиллина (препарата, содержащего теофиллин) приходится прибегать в большинстве случаев при астматическом статусе при отсутствии эффекта от вышеизложенных мероприятий в течение четырех часов.

Зуфиллин вводится внутривенно в начальной дозе 5–6 мг/кг массы тела (т. е. приблизительно 15 мл 2,4 % раствора для человека массой 70 кг) в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида, затем внутривенное капельное вливание зуфиллина продолжается в дозе 0,6–0,8 мг/кг/час до улучшения состояния. Конечно, целесообразно мониторировать концентрацию теофиллина в крови, оптимальная концентрация составляет 15–20 мкг/мл.

Доза зуфиллина может быть повышена у курльщиков и подростков до 0,7–0,9 мг/кг/час и должна быть снижена у пожилых больных и с нарушением функции печени до 0,2–0,4 мг/кг/час.

Внутривенное капельное вливание зуфиллина с вышеуказанной скоростью лучше всего производить с помощью инфузомата — автоматического дозирующего устройства. При его отсутствии производится внутривенное капельное вливание 2,4 % раствора зуфиллина на изотоническом растворе натрия хлорида с подсчетом количества капель согласно табл. 2.21.

Допустимая суточная доза зуфиллина при оказании помощи больному в состоянии астматического статуса 0,75–1,5 г (30–60 мл 2,4 % раствора зуфиллина). Аналогами зуфиллина являются аминофиллин, диафиллин. В 1 мл 2,4 % раствора зуфиллина и его аналогов содержится 19,2 мг теофиллина.

При оказании помощи больному в состоянии астматического статуса необходимо своевременно решить вопрос о *переведе больного на искусственную вентиляцию легких.*

*Абсолютными показаниями к интубации трахеи и ИВЛ при астматическом статусе являются:*

- нарушение сознания (сопор, кома);
- остановка сердца или фатальные аритмии сердца;
- нестабильные гемодинамические показатели (артериальное давление систолическое менее 70 мм рт. ст., частота сокращений сердца в 1 мин < 50 или > 160);
- выраженное утомление дыхательной мускулатуры;
- рефрактерная гипоксемия ( $PaO_2 < 60$  мм рт. ст. при  $FiO_2 > 60$  %).

При проведении интубации трахеи необходимо обеспечить быструю и полную седацию больного (используют мидазолам, кетамин, пропофол), выбрать интубационную трубку наибольшего диаметра (для облегчения удаления секрета и снижения сопротивления дыхательных путей) и быть готовым к внутривенному введению больших объемов кристаллоидов при развитии выраженной артериальной гипотензии.

Изложенные выше лечебные мероприятия при астматическом статусе являются основными и общепринятыми. Из дополнительных мероприятий

**Таблица 2.21.** Таблица расчета скорости внутривенной инфузии зуфиллина

Концентрация зуфиллина в растворе 0,6 мг/мл (10 мл 2,4 % раствора зуфиллина в 400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида)

Расчетная дозировка мг/кг/час	Скорость внутривенной инфузии (масса тела больного 70 кг)	
	мл/мин	капли/мин
0,20	0,23	7–8
0,30	0,35	11–12
0,40	0,46	15
0,50	0,58	19
0,60	0,70	23
0,70	0,82	27
0,80	0,93	31
0,90	1,00	34



следует обсудить борьбу с дегидратацией, коррекцию нарушений кислотно-щелочного равновесия, мероприятия по улучшению отхождения мокроты.

### Борьба с дегидратацией

При тяжелом и длительно протекающем обострении БА возможна дегидратация больных, что обусловлено учащением дыхания, потливостью, уменьшением перорального употребления жидкости. Нередко дегидратация наблюдается у детей. Регидратация восполняет дефицит объема циркулирующей крови, внеклеточной жидкости, нормализует артериальное давление, если оно было низкое, устраняет гемоконцентрацию и гиповолемию, способствует отхождению и разжижению мокроты. С целью регидратации проводится внутривенное капельное вливание 5 % раствора глюкозы, раствора Рингера, изотонического раствора натрия хлорида. При выраженной гиповолемии, низком артериальном давлении целесообразно введение реополиглюкина. Общий объем инфузионной терапии составляет около 3 л сутки, в последующие дни — около 1,6 л/м<sup>2</sup> поверхности тела. Растворы рекомендуется геларинизировать (2500 ед. геларина на 500 мл водимой внутривенно жидкости). Инфузионная терапия проводится под контролем центрального венозного давления (оно не должно превышать 120 мм водн. ст.) и диуреза, который должен быть не менее 60–80 мл/час без применения диуретиков.

Необходимо также контролировать содержание калия, натрия, кальция в крови и при нарушении их уровня производить коррекцию. Особенно часто наблюдается гипокалиемия, развитию которой способствует лечение большими дозами глюкокортикоидов.

### Коррекция нарушений кислотно-щелочного равновесия

Тяжелая дыхательная недостаточность, развивающаяся у больных в состоянии астматического статуса, может сопровождаться нарушением кислотно-щелочного равновесия.

В I стадии астматического статуса может наблюдаться респираторный алкалоз, во II стадии — респираторный ацидоз, в III стадии (гипоксемическая кома) — метаболический ацидоз. Диагностика нарушений кислотно-щелочного равновесия производится на основании определения pH крови, PaCO<sub>2</sub>, BE (сдвига буферных оснований), стандартного бикарбоната (табл. 2.22).

*Дыхательный ацидоз* развивается вследствие выраженной гиповентиляции легких, угнетения дыхательного центра или в связи с длительной кислородотерапией с использованием дыхательной смеси с высоким содержанием кислорода.

Наиболее оптимальным методом коррекции дыхательного ацидоза является искусственная вентиляция легких.

*Респираторный алкалоз* может наблюдаться у больных с астматическим статусом во время ИВЛ при неправильно выбранных ее параметрах. Коррекция респираторного алкалоза может

**Таблица 2.22.** Типы нарушений кислотно-щелочного равновесия у больных с дыхательной недостаточностью

Типы нарушений	Степень компенсации	pH крови	PaCO <sub>2</sub> (парциальное напряжение) мм рт. ст.	BE (сдвиг буферных оснований в крови) ммоль/л	SB (стандартный бикарбонат крови) ммоль/л
	Норма	7,35–7,45	35–45	от – 2,5 до +2,5	21–25
Респираторный ацидоз	Компенсированный Декомпенсированный	Норма ↓	↑ ↑	↑ ↑ или норма	↑ ↑ или норма
Респираторный алкалоз	Компенсированный Декомпенсированный	норма ↑	↓↓ ↓↓	↓ ↓ или норма	↓ ↓ или норма
Метаболический ацидоз	Компенсированный Декомпенсированный	норма ↓↓	Норма или ↓ Норма или ↓	↓↓ ↓↓	↓↓ ↓↓

Примечание: ↑ — повышение; ↓ — снижение; ↓↓ — значительное снижение.

проводиться оптимизацией параметров ИВЛ и снижением частоты дыханий и дыхательного объема.

**Метаболический ацидоз** у больных в состоянии астматического статуса отражает выраженную тканевую гипоксию, накопление в тканях большого количества недоокисленных продуктов обмена и органических кислот. метаболический ацидоз значительно уменьшается при коррекции нарушений гемодинамики, микроциркуляции, водно-электролитного обмена, гипоксии. В наиболее тяжелых ситуациях, при резко выраженном метаболическом ацидозе применяется внутривенное капельное введение 4 % раствора натрия бикарбоната. Следует отметить, что вводить натрия бикарбонат внутривенно следует лишь тогда, когда рН крови составляет < 7,20. в этом случае внутривенно капельно вводится около 150–200 мл 4 % раствора натрия бикарбоната.

Следует помнить о том, что передозировка натрия бикарбоната очень опасна, так как сопровождается развитием метаболического алкалоза, усугублением тканевой гипоксии, угнетением дыхательного центра, гипокалиемией. 1

#### **Мероприятия по улучшению отхождения мокроты**

При астматическом статусе наблюдается обструкция бронхов вязкой мокротой. Для улучшения отхождения мокроты и, следовательно, улучшения бронхиальной проходимости рекомендуются:

- инфузионная терапия (описана выше), уменьшающая дегидратацию и способствующая разжижению мокроты;
- внутривенное введение *амброксола (ласальвана)* по 2–3 ампулы (в 1 ампуле 15 мг препарата) 2–3 раза в день; препарат стимулирует продукцию сурфактанта, нормализует бронхиальную секрецию, уменьшает вязкость мокроты и способствует ее отхождению.

Ранее при выведении из астматического статуса одновременно с ИВЛ проводили неотложную бронхоскопию с посегментарным лаважем бронхов. В настоящее время отношение к этому методу улучшения бронхиальной проходимости сдержанное, а С. Н. Авдеев (2005) вообще его не рекомендует.

К методам лечения, не рекомендуемым больным с обострением БА, относятся:

- седативные препараты;
- муколитики;
- тиопентал;

- кинезотерапия;
- введение больших объемов жидкости;
- антибиотики (показаны только в случаях бактериальной инфекции — пневмонии, синусита);
- бронхоальвеолярный лаваж;
- плазмаферез;
- антигистаминные средства.

#### **Особенности лечения немедленно развивающегося анафилактического статуса**

Важнейшим мероприятием, которое следует незамедлительно выполнять, является внутривенное введение в течение 3–5 минут 0,3–0,5 мл 0,1 % раствора *адреналина* в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида. При возникновении затруднений с внутривенным введением адреналина можно ввести в подъязычную область 3–5 мл 0,01 % раствора (для получения 0,01 % раствора адреналина к 1 мл 0,1 % раствора адреналина следует добавить 9 мл изотонического раствора натрия хлорида). Благодаря обильной васкуляризации подъязычной области, адреналин быстро поступает из этой области в системный кровоток. Можно ввести 6–10 мл 0,01 % раствора адреналина эндотрахеально, если больной интубирован.

Адреналин стимулирует  $\beta_2$ -адренорецепторы бронхов, способствуя бронходилатации, уменьшает отек бронхов, увеличивает сердечный выброс, стимулируя  $\beta_1$ -адренорецепторы. При отсутствии эффекта через 15–20 минут можно повторить внутривенное введение адреналина в той же дозе. Существует точка зрения о целесообразности внутривенного капельного введения адреналина в дозе 1–4 мкг/мин (от 4 до 16 кап. в мин раствора, содержащего 1 мл 0,1 % раствора адреналина в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида). Остальные мероприятия в целом аналогичны тем, которые проводятся при медленно развивающемся астматическом статусе:

- ингаляции через небулайзер  $\beta_2$ -адреностимуляторов быстрого действия в сочетании с ипратропиума бромидом или в виде готового комбинированного препарата беродуала (дозы и методика применения изложены выше при обсуждении лечения медленно развивающегося астматического статуса);
- системная *глюкокортикоидная* терапия — немедленно вводят внутривенно струйно 200–400 мг гидрокортизона гемисукцината (солукортеф) или 120 мг преднизолона с последующим внутривенным капельным влива-

нием этой же дозы в 250 мл 5 % раствора глюкозы со скоростью 40 капель в 1 минуту; в дальнейшем больной принимает глюкокортикоиды внутрь в течение 5–10 дней;

- ингаляция через лицевую маску увлажненной кислородно-воздушной смеси с содержанием кислорода 35–40 % со скоростью потока 2–6 л/мин для обеспечения насыщения артериальной крови кислородом до величины  $> 90\%$ ;
- введение внутривенно медленно в течение 5–7 минут 10 мл 2,4 % раствора *зуфиллина* в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида, при необходимости далее производится внутривенное капельное введение *зуфиллина* 0,5–0,6 мг/кг/час (при отсутствии противопоказаний);
- *инфузионная терапия* при развитии гиповолемии, падении АД — под контролем ЦВД и диуреза проводятся внутривенные капельные вливания изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера 5 % раствора глюкозы;
- *ИВЛ* производится по тем же показаниям, которые были изложены выше при описании помощи больному с медленно развивающимся астматическим статусом.

После купирования астматического статуса больной переводится из отделения интенсивной терапии и реанимации в терапевтическое (пульмонологическое) отделение.

*Критериями* перевода из отделения интенсивной терапии в терапевтическое отделение являются:

- полное купирование астматического статуса;
- уменьшение тяжести обострения БА;
- свободное отхождение мокроты,
- частота дыханий  $< 25$  в 1 мин;
- частота пульса  $< 110$  в 1 мин;
- пиковая скорость выдоха  $> 250$  л/мин или  $> 50\%$  от должной или наилучшей индивидуальной величины;
- $PaO_2 > 70$  мм рт. ст. или  $SatO_2 > 92\%$ .

Средняя продолжительность пребывания больного в терапевтическом отделении после купирования тяжелого обострения БА или астматического статуса индивидуальна, может колебаться от 10 до 15 дней. После перевода в терапевтическое (пульмонологическое) отделение больному необходимо провести как минимум 7–10-дневный курс лечения системными глюкокортикоидами (как правило, внутрь), одновременно он должен начать или продолжить лечение ингаляционными глюкокортикоидами в суточной дозе, соответствующей степени тяже-

сти БА, длительно действующими бронходилататорами и другими препаратами, контролирующими течение БА и предупреждающими ее обострение — «базисные средства». Необходимо также вместе с пациентом проанализировать причину обострения БА и развития астматического статуса, разработать план мероприятий по предупреждению обострения заболевания и план лечения вне обострения. Следует также проверить, правильно ли пациент пользуется ингалятором и пикфлоуметром, что очень важно для эффективности и контроля лечения в домашних условиях.

Перед выпиской из стационара у больного не должно быть приступов БА, в том числе и ночных, насыщение крови кислородом должно быть близким к оптимальному уровню для данного пациента или превышать 90 %.

## Натуротерапия и физиотерапия бронхиальной астмы

«Натуротерапия — это применение в лечебных целях естественных и преформированных природных факторов, а также использование способностей человека к самоисцелению и исцелению других» (I Всероссийский конгресс по натуротерапии, Санкт-Петербург, 1995). Методы натуротерапии применяются, как правило, в фазе ремиссии, и задачей натуротерапии является удлинение клинической ремиссии, предупреждение обострения. В периоде обострения ведущую роль играет, разумеется, лекарственная терапия.

В данном разделе представлены наиболее важные методы натуротерапии при бронхиальной астме.

## Разгрузочно-диетическая терапия

*Разгрузочно-диетическая терапия (РДТ) или дозированное лечебное голодание* — это полное воздержание от приема пищи без ограничения приема воды в разгрузочный период с последующим постепенным переходом на экзогенное питание (прием пищи) с помощью специальных диет.

### Механизм лечебного действия РДТ

- Гипосенсибилизация;
- повышение неспецифической резистентности и антиинфекционного иммунитета;
- подавление аллергического воспаления в бронхах;

- стимуляция глюкокортикоидной функции надпочечников;
- дезинтоксикация;
- улучшение бронхиальной проходимости;
- подавление иммунопатологического компонента патогенеза БА;
- аутолиз патологически измененных клеток;
- образование биогенных стимуляторов, повышающих регенеративные процессы.

Методика проведения РДТ предусматривает 3 периода: подготовительный, разгрузочный, восстановительный.

В *подготовительном периоде* устанавливаются показания к РДТ, проводятся клинико-лабораторное исследование больного, активное лечение воспалительного процесса в бронхопульмональной системе, психотерапевтическая подготовка к РДТ.

*Разгрузочный период* имеет основную задачу — переход с экзогенного на эндогенное питание. Этот период длится 10–14 дней. В разгрузочном периоде организм переходит на преимущественное использование жиров, при этом развивается ацидоз, возможна гипогликемия. Поэтому в первые дни голодания отмечаются вялость, утомляемость, головные боли. На 7–14 день состояние ацидоза сглаживается. Категорически запрещаются курение и алкоголь.

Накануне первого дня голодания и затем ежедневно делаются очистительные клизмы. Во время дефекации для лучшего опорожнения кишечника выполняется самомассаж живота.

После действия клизмы следует принять общую ванну (температура воды 37–38°C, продолжительность 10 мин) или циркулярный душ. Ежедневно проводится общий массаж, самомассаж, в том числе лица.

После массажа и душа (ванны) обязателен отдых в течение 1 ч, затем при хорошем самочувствии разрешается прогулка (3–4 ч в сутки).

Питье жидкости не ограничивается, количество ее должно быть не менее 1 л в сутки. Обычно это кипяченая вода комнатной температуры или минеральная вода.

При наличии ацидоза рекомендуются щелочные минеральные воды (Боржоми), а также 3–4 % раствор натрия бикарбоната в клизме (0,5–1 л) или реже внутривенно — 100–150 мл.

Следует ежедневно проверять мочу на ацетон, при выраженной ацетонурии принять внутрь 1–2 кусочка сахара.

Если артериальное давление снизилось до 85 и 50 мм рт. ст., голодание следует прекратить.

Приступы астмы исчезают или становятся менее тяжелыми к 7-му дню голодания.

*Восстановительный период* по длительности равен половине разгрузочного периода. С первого дня восстановительного периода отменяются прогулки, массаж, ванны, клизмы. Первые 4–5 дней больные должны отдыхать (лежать, сидеть в удобном кресле).

Питание расширяется постепенно по дням и состоит преимущественно из крупяных отваров, супов, каш с постепенным добавлением отварных овощей. Мясо и поваренная соль запрещаются на все время восстановительного лечения.

#### Показания к РДТ при бронхиальной астме

- БА всех степеней тяжести, преимущественно атопическая, резистентная к общепринятой терапии;
- кортикозависимые формы с длительностью применения глюкокортикоидов не более 2-х лет;
- БА в сочетании с ожирением, поливалентной и лекарственной аллергией, язвенной, мочекаменной, гипертонической болезнью, хроническим колитом, синдромом раздраженной кишки, псориазом, экземой, нейродермитом.

#### Противопоказания к РДТ

- Активный туберкулез легких;
- сахарный диабет;
- недостаточность кровообращения IIБ — III ст;
- истощение;
- злокачественные опухоли;
- ранний детский (до 14 лет) и старческий возраст (более 70 лет);
- беременность и лактация;
- декомпенсация функции печени и почек;
- гелиминтозы;
- психические заболевания;
- активный воспалительный процесс любой локализации.

При тяжелом течении БА РДТ сочетают с медикаментозным лечением, физиотерапией.

Можно сочетать РДТ с иглотерапией, которую следует подключать с 1–2 дня восстановительного периода и проводить в течение 8–12 дней. Цель иглотерапии — снижение явлений дискомфорта в брюшной полости, имеющих место в первые дни приема пищи, нормализация сна, устранение психоэмоциональной лабильности, усиление эффекта РДТ. Сочетание РДТ и игло-рефлексотерапии позволяет значительно снизить дозу, а иногда и полностью отменить глюкокортикоиды у больных, до этого их получавших. В целом, РДТ дает хорошие результаты в 62 % случаев (А. Н. Кокосов, 1984).

**Примерная диета восстановительного периода и последующих дней**

1 день	
9, 12, 15, 18, 21 ч	Круляной суп 1 : 15 (крупа гречневая, перловая), на сутки 1 л.
2 день	
9, 12, 15, 18, 21 ч	Круляной суп 1 : 10 на сутки 1 л.
3–4 день	
9, 12, 15, 18, 21 ч	Каша размазня (гречневая, рисовая, пшеничная), на сутки 1.025 кг и 5 г масла на 1 прием.
5–6 день	
9, 13, 17 ч	Каша 200 г на день, масло сливочное — 5 г на 1 прием.
21 ч	Кефир 200 г на 1 прием и хлеб серый — 100 г на один прием, масло сливочное — 5 г.
7–10 день	
9, 13, 17 ч	Каша 200 г на день, масло сливочное — 5 г.
21 ч	Картофельное пюре — 200 г, кефир 200 г, хлеб серый — 200 г, чай без сахара — 200 г.
11–12 день	
9 ч	Каша с маслом (200 г каши, 5 г масла), сметана 75 г, 100 г хлеба, 200 г чая.
13 ч	Суп-пюре овощной (картофель 100 г, морковь 50 г, каша с маслом (200 г и 5 г масла), хлеб — 100 г.
17 ч	Отварные овощи (картофель — 100 г, морковь 150 г), хлеб — 100 г, чай — 200 г.
21 ч	200 г кефира, 100 г хлеба
13–14 день	
9 ч	Винегрет — 300 г, сметана — 200 г, чай — 200 г, сухари — 100 г.
13 ч	Овощной суп с крупой (рис — 20 г, картофель — 100 г, зеленый горошек — 30 г, масло сливочное — 5 г), гренки — 50 г, каша — 200 г, компот — 200 г.
17 ч	Картофельное пюре — 200 г, масло сливочное — 5 г, кефир — 200 г, хлеб — 100 г.
21 ч	Кефир — 200 г, хлеб — 100 г.
15–17 день	
9 ч	Каша — 200 г, масло сливочное — 5 г, сметана — 250 г, чай — 200 г, сухари — 50 г.
13 ч	Вегетарианский суп — 500 г, гренки — 50 г, макароны с творогом (макароны 50 г, творог 50 г, молоко — 50 г, сахар — 20 г, крахмал — 7 г), кисель — 200 г, хлеб — 100 г.
17 ч	Винегрет — 300 г, хлеб — 100 г, компот из сухофруктов — 200 г.
21 ч	Молоко — 200 г, сухари — 50 г.
18–21 день	
9 ч	Морковь тертая — 150 г, сметана — 150 г, хлеб — 100 г, чай без сахара — 200 г.
13 ч	Суп-пюре из зеленого горошка — 500 г, гренки — 50 г, гречневая каша — 200 г, кисель — 200 г, хлеб — 100 г.
17 ч	Винегрет — 300 г, кефир — 300 г, хлеб 100 г.
21 ч	Молоко — 200 г, сухари — 50 г.

**Возможные осложнения при проведении РДТ**

- обострение хронических очагов инфекции;
- развитие кетоацидоза; в этом случае применяются внутрь щелочные минеральные воды или натрия гидрокарбонат (по 2–3 г каждые 2–3 ч). При некупирующемся кетоацидозе РДТ прекращают;
- ортостатический обморок;
- нарушение сердечного ритма и проводимости; при этом РДТ прекращается;
- почечная или желчная колики; РДТ при этом прекращается;
- острые эрозивно-язвенные изменения гастродуоденальной зоны; лечебное голодание в таких ситуациях прекращается;
- судорожный синдром;

- синдром «пищевой перегрузки» в течение первых 3–5 суток восстановительного периода;
- «солевые отеки» при нарушении диеты в восстановительном периоде;
- обострение радикулита.

РДТ должна проводиться в специализированном отделении под контролем врача, прошедшего специальную подготовку.

Можно применять сочетание энтеросорбции и лечебного голодания. Основной механизм действия энтеросорбции — это дезинтоксикация кишечника содержимого, освобождение организма от ядовитых или потенциально опасных веществ экзо- и эндогенной природы за счет связывания и нейтрализации их в желудочнокишечном тракте.

Энтеросорбция подключается в разгрузочном периоде, больные принимают внутрь энтеродез по 0,5 г или беласорб по 1 чайной ложке 3–4 раза в день, запивая водой. С 8–10 дня разгрузочного периода, когда вероятность ацидоза значительно уменьшается, дозу энтеросорбента снижают в 2 раза и продолжают прием до окончания разгрузочного периода.

Сочетание РДТ и энтеросорбции высокоэффективно при БА и позволяет полностью предотвратить ацидоз при лечебном голодании. Следует отметить, что в настоящее время лечебное голодание при бронхиальной астме применяется очень редко.

## Фитотерапия

В комплексной терапии больных БА иногда применяют сборы лекарственных растений, преимущественно обладающих отхаркивающим действием. Как правило, фитотерапия используется при сочетании БА и хронического

обструктивного бронхита. Приводим прописи некоторых лекарственных сборов.

Перед назначением сборов лекарственных растений необходимо выяснить их переносимость, отсутствие аллергических реакций. Если при лечении фитосборами больной отмечает ухудшение дыхания, фитотерапию следует прекратить.

*Микстура противоастматическая Траскова* — в 1 л микстуры содержится натрия йодида и калия йодида по 100 г, настой из набора лекарственных трав (листья крапивы, травы хвоща полевого, листьев мяты — по 32 г, травы горчицета, плодов аниса, сосновой хвои — по 12,5 г, плодов шиповника — 6 г), кроме того, глицерина — 100 г, нитрата серебра — 0,003 г, соды — 19 г. Принимают по 1 чайной ложке 3 раза в день на теплом молоке через 30 мин после еды. Курс лечения — 4–5 недель. В настоящее время микстура Траскова применяется очень редко.

*Лекарственные сборы*, содержащие лекарственные растения с отхаркивающим действием (мать-и-мачеха, подорожник, липа, чабрец).

### Прописи сборов

#### Сбор № 1

Листья мать-и-мачехи	200 г	Листья, траву, цветы измельчить, смешать, две столовые ложки сбора залить 500 мл кипятка, настаивать 5–6 ч, пить по 1/2 стакана 3 раза в день перед едой в теплом виде
Трава душицы	100 г	
Цветы ромашки	200 г	

#### Сбор № 2

Листья подорожника	200 г	Готовить как сбор № 1
Листья зверобоя	200 г	
Цветки липы	200 г	

#### Сбор № 3

Трава багульника	200 г	Все измельчить, смешать, 2 столовые ложки сбора залить 500 мл кипятка, кипятить 10 мин, затем настаивать 30 мин. Пить по 1/2 стакана 3 раза в день
Березовые почки	50 г	
Трава душицы	100 г	
Листья крапивы	50 г	

#### Сбор № 4

Листья мать-и-мачехи	200 г	Готовить как сбор № 3
Березовые листья	100 г	
Цветы ромашки	200 г	
Трава багульника	200 г	
Трава душицы	100 г	

#### Сбор № 5

Трава эфедры	40 г	Готовить как сбор № 1
Цветы ромашки	200 г	
Березовые почки	60 г	
Трава багульника	200 г	

**Сбор № 6**Настой травы чабреца из 15 г  
на 200 мл воды

Принимать по 1–2 столовые ложки 4–5 раз в день

С. Я. Соколов и И. П. Замотаев (1984) предлагают при бронхиальной астме следующий сбор:

**Сбор № 8**

Солодка голая (корни)	15 г	Принимать в виде настоя (одна столовая ложка смеси заливается стаканом кипятка, настаивается 30–40 мин) по $\frac{1}{3}$ стакана 3–4 раза в день
Синюха голубая (корни)	15 г	
Цветки ромашки	20 г	
Корни валерианы	10 г	
Трава пустырника	10 г	
Мята перечная	20 г	
Трава зверобоя	10 г	

Е. Шмерко и И. Мазан (1993) одновременно с приемом сборов рекомендуют фитоаппликации на заднюю половину грудной клетки. Они способствуют отхождению мокроты и расслаблению мускулатуры бронхов.

**Сбор для фитоаппликаций № 1**

Корни солодки	3 ч	Сбор следует перемешать, взять 300–400 г смеси, запить небольшим количеством горячей воды, настаивать в течение часа, затем, слив воду и отжав растения от лишней жидкости, равномерно разложить их слоем толщиной 2–3 см на плотной льняной ткани при температуре 30–40°C. Наложить фитоаппликацию на межлопаточную область (в положении лежа). Поверх компресса положить клеенку и полотенце, чтобы тепло не уходило быстро Длительность процедуры — 40–50 мин. Процедура выполняется на ночь Курс лечения — 10–15 сеансов
Трава сушеницы	3 ч	
Трава календулы	2 ч	
Цветы ромашки	2 ч	
Трава овса	4 ч	
Листья подорожника	4 ч	
Крапива	3 ч	
Листья березы	3 ч	
Трава пустырника	5 ч	
Трава шалфея	3 ч	
Листья смородины черной	3 ч	

**Сбор для фитоаппликаций № 2**

Цветки липы	2,5 ч	Применять так же, как сбор №1
Трава сушеницы	3 ч	
Трава череды	2,5 ч	
Трава тысячелистника	2,5 ч	
Трава льна	3 ч	
Трава календулы	3 ч	
Листья малины	2,5 ч	
Трава клюквы	3 ч	
Листья аира	1,5 ч	
Трава донника	2,5 ч	
Листья подорожника	2,5 ч	

**Аэрозольтерапия**

При лечении БА применяют аэрозоли среднечастотные (5–25 мкм) и высокодисперсные (1–5 мкм). Первые оседают в бронхах, вторые — в бронхиолах. Для увеличения глубины инспирации и увеличения количества осаждаемых аэрозольных частиц применяют подзарядку аэрозольных частиц униполярным электрическим зарядом с помощью электроаэрозольных аппа-

ратов. Лекарственные электроаэрозоли чаще всего имеют отрицательный заряд. Отрицательно заряженные аэрозоли не угнетают функцию мерцательного эпителия бронхов, повышают газообмен в альвеолярно-капиллярных зонах, способствуют снижению гипоксии.

Наиболее эффективны аэрозоли, генерируемые с помощью ультразвука, а также электроаэрозоли.

В качестве наиболее эффективных отхаркивающих щелочных смесей для ингаляций можно рекомендовать следующие прописи:

**Смесь для ингаляций № 1**

Натрия бикарбонат	4 г	Смешать. По 10–20 мл на одну ингаляцию
Калия йодид	3 г	
Дистиллированная вода	150 мл	

**Смесь для ингаляций № 2**

Натрия бикарбонат	2 г	Смешать. По 10–20 мл на одну ингаляцию
Натрия тетраборат	1 г	
Натрия хлорид	1 г	
Дистиллированная вода	100 мл	

**Смесь для ингаляций № 3**

Натрия бикарбонат	0,4 г	Применять по 1 порошку на 20 мл воды на 1 ингаляцию
Натрия цитрат	0,1 г	
Меди сульфат	0,001 г	

**Сбор для ингаляций № 4**

Сок подорожника	2 мл	На одну ингаляцию
-----------------	------	-------------------

**Смесь для ингаляций № 5**

Натрия бикарбонат	0,4 г	Смешать. Применять по одному порошку на 20 мл воды на 1 ингаляцию
Натрия цитрат	0,1 г	
Меди сульфат	0,001 г	

**Сбор для ингаляций № 6**

Листья подорожника	10 г	Залить 300 мл кипятка, настоять 1 ч. Применять по 10 мл на одну ингаляцию
Листья мать-и-мачехи	10 г	
Листья багульника	10 г	

**Смесь для ингаляций № 7**

Настой травы душицы	10 г: 200 мл	Смешать. Применять по 10 мл на одну ингаляцию
Настой листьев эвкалипта	15 г: 200 мл	
Настой листьев подорожника	15 г: 200 мл	

**Смесь для ингаляций № 8**

Настой цветков липы	10 г: 200 мл	Смешать. Применять по 10 мл на одну ингаляцию
Настой травы мать-и-мачехи	10 г: 200 мл	
Настой травы тысячелистника	10 г: 200 мл	
Настой травы чабреца	6 г: 200 мл	

## Физиотерапия

Наибольшее распространение в клинической практике получили следующие виды физиотерапевтического лечения.

**Электрофорез** бронхорасширяющих средств на межлопаточную область (эуфилина, дибазола, магния сульфата, новокаина), а также геларина (бронхорасширяющий, противовоспалительный эффект), калия йодида (отхаркивающее действие).

**Ультразвук** паравертебрально и по ходу 5–7-го межреберий (0,2 Вт/см<sup>2</sup>, 3 мин, курс лечения — 10–20 процедур). Восстанавливает дренажную функцию бронхов, усиливает лимфо- и кровообращение. Можно использовать также фонофорез с гидрокортизоном на эти же зоны

(противовоспалительное и десенсибилизирующее действие).

**УФО** грудной клетки эритемными дозами стимулирует симпатoadреналовую систему, способствует восстановлению бронхиальной проходимости, уменьшает воспалительные явления в дыхательных путях. Курс лечения — 3–4 облучения с интервалами 2–3 дня.

**УВЧ-токи** на область легких — способствуют улучшению бронхиальной проходимости и гемодинамики малого круга. УВЧ на область надпочечников стимулирует глюкокортикоидную функцию. Курс лечения — 10–12 сеансов.

**Амплипульстерапия** — положительно влияет на кровообращение, бронхиальную проходимость, уменьшает аллергизацию.



**Индуктотермия** (переменное высокочастотное магнитное поле) на область легких (уменьшает бронхоспазм) и надпочечников (стимулирует глюкокортикоидную функцию надпочечников). Курс лечения 8–15 процедур по 10–30 мин.

**Микроволновая дециметровая терапия** (ДМВ-терапия) аппаратом «Волна-2» обладает выраженным противовоспалительным и бронхолитическим эффектами. При воздействии на надпочечники усиливается их глюкокортикоидная функция.

**Магнитотерапия** улучшает функцию внешнего дыхания и бронхиальную проходимость. Особенно эффективно магнитное поле с напряжением от 350 до 500 эрстед.

**Аэроионоterapia** отрицательно заряженными ионами повышает легочную вентиляцию, улучшает бронхиальную проходимость.

**Лазерное излучение** оказывает противовоспалительное действие, стимулирует глюкокортикоидную функцию надпочечников, активизирует антиоксидантную систему, улучшает микроциркуляцию. Используется низкоинтенсивное излучение мощностью 25 мВт, генерирующее свет в красной части видимого спектра с длиной волны 632,8 нм.

Используют два способа:

1. **корпоральный** (облучаются биологические активные точки в межлопаточной области, время экспозиции 15–20 мин, кратность 1–2 раза в день, курс — 10 процедур). Корпоральный метод применяется при легкой и среднетяжелой форме БА;
2. **экстракорпоральный** (в течение 25–30 мин облучается лазером взятая из вены кровь больного с последующей реинфузией, курс 4–5 процедур). Экстракорпоральный метод применяется при среднетяжелом течении БА и при глюкокортикоидной зависимости.

**Противопоказания** к корпоральной лазерной терапии:

- обострение БА;
- острые формы ИБС (нестабильная стенокардия, острый период инфаркта миокарда).

**Противопоказания** к внутривенной лазеротерапии:

- вирусный гепатит В в анамнезе или носительство HBsAg;
- подозрение на злокачественное новообразование;
- болезни системы крови.

**Аутоотрансфузия ультрафиолетом облученной крови** (АУФОК) применяется в комплексной терапии БА в периоде ремиссии.

**Механизм действия АУФОК:**

- активация перекисного окисления липидов клеточных мембран, что приводит к изменению их проницаемости, активности рецепторного аппарата клеток, мембраносвязанных ферментов;
- повышение активности антиоксидантной системы;
- повышение бактерицидной активности крови;
- улучшение микроциркуляции тканей и коллатерального кровообращения, уменьшение адгезии и агрегации тромбоцитов;
- иммуномодулирующее и десенсибилизирующее действие.

Рекомендуется проводить процедуры через день, на курс — 3–5 процедур.

Лечение АУФОК удлиняет срок ремиссии, позволяет уменьшить дозы бронхолитиков и глюкокортикоидов. Метод более эффективен у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой.

**Противопоказания** к АУФОК:

- возраст старше 80 лет;
- фотодерматозы;
- геморрагический инсульт;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- гипокоагуляция;
- менструальный период.

## Массаж грудной клетки

Лечебный массаж широко используется как для купирования приступов удушья (точечный массаж), так и для лечения в межприступном периоде и в периоде обострения БА. Более эффективен комплексный массаж.

Курс комплексного массажа составляет 10–12 дней. Наиболее эффективной является следующая последовательность выполнения массажа:

1. Массаж задней стенки грудной клетки:
  - поглаживание;
  - приемы сегментарного массажа;
  - классический массаж;
  - точечный массаж биологически активных точек.
2. Массаж передней стенки грудной клетки:
  - классический массаж;
  - точечный массаж биологически активных точек.
3. Массаж рук:
  - классический массаж;
  - точечный массаж биологически активных точек.

Положение больного — лежа.

### Методика проведения

Вначале производится поглаживание задней стенки грудной клетки. Поглаживание выполняется в направлении от нижнего края ребер (XI, XII) к затылку, плечам и подмышечным впадинам. В поперечном направлении поглаживание производится от позвоночника по межреберным промежуткам к подмышечным линиям и обратно.

После выполнения различных видов поглаживания переходят к последовательному выполнению приемов сегментарного массажа.

1. Подушечками III-IV пальцев руки, поставленных под углом 30-35°, проводят (с отягощением) вдоль позвоночника, как бы растягивая длинную мышцу спины. Движения выполняются от 8-го до 1-го грудного позвонка 2-3 раза.
2. Большие пальцы рук устанавливают параллельно позвоночнику, надавливая ими на кожу, а остальные пальцы, захватывая кожу с подкожной клетчаткой, медленно перекачивают ее до задней аксиллярной линии. Этот прием выполняется 4-5 раз в пределах от 8-го до 1-го грудного позвонка.
3. Концами III-IV пальцев, поставленных один за другим (под углом 85°) в углубления между остистыми отростками грудных позвонков и внутренним краем длинной мышцы спины, отодвигают ее короткими движениями в сторону на 1-1,5 см. Прием повторяют 2-3 раза. Затем осуществляют придвигание длинной мышцы спины к позвоночнику. При этом большой палец руки находится с противоположной стороны позвоночника по отношению к остальным пальцам, почти соприкасаясь с поверхностью спины. Прием повторяют 2-3 раза снизу вверх.
4. Растяжение межреберных мышц выполняют от грудины к позвоночнику с отягощением (6-8 раз).

После выполнения приемов сегментарного массажа продолжают проводить массаж по классической методике.

Используются приемы растирания, разминания мышц спины, плечевого пояса в продольном и поперечном направлениях. Применяются приемы прерывистой и непрерывной вибрации. У больных с выраженной неспецифической гиперреактивностью бронхов целесообразно использовать прием непрерывной вибрации.

Массаж передней стенки грудной клетки проводится в положении на спине. Направление массажных движений — от нижнего края ребер-

ных дуг к ключицам, плечам, подмышечным впадинам с обходом молочных желез у женщин. Особенно тщательно выполняют массаж грудины, над- и подключичных зон. Используют приемы поглаживания, кругового растирания, продольного разминания.

### Методические указания

1. При выполнении приемов сегментарного массажа воздействуют на мышцы методом их растяжения.
2. Все приемы массажа выполняются в щадящем режиме.
3. При выполнении приемов сегментарного массажа вначале подвергается массажу одна половина спины, затем — другая.
4. При выполнении классического массажа необходимо уделять должное внимание массажу участков кожи, на которых расположены биологически активные точки: массировать их мягко, без особых усилий, подготавливая к последующему специальному пальцевому воздействию.
5. Важное значение при выполнении классического массажа, который одновременно является как бы подготовительным перед точечным массажем, придается тому, чтобы достичь максимальной релаксации мышц, от ее уровня зависит наибольшая эффективность рефлекторных изменений при воздействии на биологически активные точки в соответствующих органах и системах организма.
6. Приемы сегментарного и классического массажа выполняются 8-10 мин.
7. При возникновении приступа БА классический и сегментарный массаж по данной методике не проводится, за исключением выполнения мягких, глубоких поглаживаний по ходу грудино-сосцевидной мышцы и вдоль линии прикрепления к грудице, а также вдоль ключицы с целью получения эффекта расслабления напряженных мышц шеи, плечевого пояса и грудной клетки для последующего выполнения точечного массажа.

### Точечный массаж

Точечный массаж — наиболее специализированная форма массажа, при его правильном использовании можно достичь наибольшего лечебного эффекта. В предлагаемой методике используется тормозной метод массирования биологически активных точек в течение 10-12 дней.

Курс лечебного воздействия разделен на три периода (по дням), с подбором различного количества биологически активных точек (рис. 2.4):

- I. 1–3-й день (схемы № 1 и 2);
- II. 4–6-й день (схемы № 3 и 4);
- III. 7–10–12-й день (схемы № 5 и 6).

#### Методические указания

1. Помещение, в котором проводится точечный массаж, должно быть отдельным, шумо-проницаемым, без попадания прямых солнечных лучей через оконные проемы и, желательно, без искусственного освещения.
2. При проведении точечного массажа мышцы тела больного должны быть максимально расслаблены, глаза закрыты.
3. Специалист, выполняющий точечный массаж, должен концентрировать все внимание на точки воздействия.
4. Биологически активные точки массируют от 50 секунд до 2 мин. Наиболее болезненные точки массируют дольше.
5. При массаже БАТ используют приемы пальцевого разминания. На точку надавливают I пальцем и производят круговые движения без смещения кожи (против часовой стрелки). Этот прием вызывает ощущение распирания, ломоты и действует на больного успокаивающе.
6. Надавливание на биологически активные точки необходимо осуществлять так, чтобы оно не было слабым и в то же время не вызывало сильной боли. Ощущение должно быть средним («комфортная боль»). В некоторых случаях больной ощущает как бы электрический ток, иррадиирующий на расстоянии от точки воздействия.
7. Массаж симметричных точек выполняется одновременно двумя руками.
8. Перед каждым воздействием на биологически активные точки необходимо максимально расслабить пальцы рук, встряхнуть кистями и энергично потереть ладони в течение 3–4 секунд.
9. Точку 17 XIV используют как дополнительную при приступах удушья, одышке, кашле, боли в грудной клетке.
10. При БА точечный массаж выполняется даже в период острых бронхоспастических проявлений для их купирования.

Применение комплексного массажа при БА имеет свои специфические особенности по сравнению с его применением у больных хроническими бронхитами.

#### Особенности проведения точечного массажа

При лечении БА точечный массаж, как и другие терапевтические методы воздействия, способствует купированию бронхоспастического состояния, уменьшает аллергические проявления у больного и в конечном результате способствует его выздоровлению.

Лечебное воздействие точечным массажем при БА условно можно разделить на два периода:

- купирование острых бронхоспастических проявлений;
  - проведение курса комплексного массажа.
- Для купирования приступа БА используют два варианта точечного массажа:

**1-й вариант.** Если приступ возникает у больного в ночное время или в утренние часы, то для его купирования последовательно массируют точки: 14 XII; 13 VII; 15 VII; 22 XIV; 1 I; 5 I. Массаж точек в указанной последовательности можно выполнять 2–3 раза в зависимости от степени проявления бронхоспазма.

Воздействие на точки осуществляют успокаивающим методом. Успокаивающий (седативный) метод — непрерывное воздействие, мягкие, медленные вращательные движения без сдвигания кожи или надавливание подушечкой пальца (ввинчивание) с постепенным нарастанием силы давления.

**2-й вариант.** Если приступ возникает в первые 2–3 ч второй половины дня, массируют точки: 21 XI; 7 I; 4 I; 1 I; 13 VII; 15 VII и дополнительно массируют точку 4 II возбуждающим методом. Возбуждающий (тонизирующий) метод — короткие сильные надавливания и прерывистая вибрация. Выполняется в течение 1 мин.

Массаж биологически активных точек проводят в течение 3–5 дней. В результате этого полностью или частично купируется бронхоспастическое состояние. В случае значительного улучшения состояния больного можно переходить к проведению комплексного лечебного массажа.

Клинический эффект обусловлен сочетанием различных видов массажа. Воздействие классического массажа вызывает выраженную релаксацию, а сегментарного и точечного массажа биологически активных точек способствует (через рефлекторные механизмы) нормализации саморегуляции бронхолегочного аппарата.

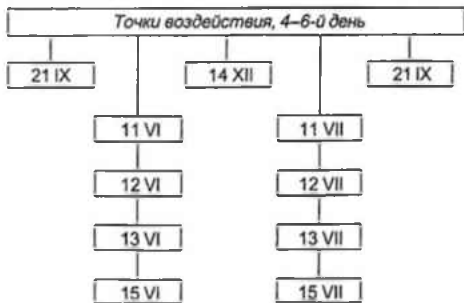
Рекомендации по проведению массажа заимствованы из работы А. Б. Гущенко «Лечебный массаж при бронхиальной астме», Здоровоохранение Белоруссии, 1985, № 11, с. 42.

## БАТ задней стенки грудной клетки

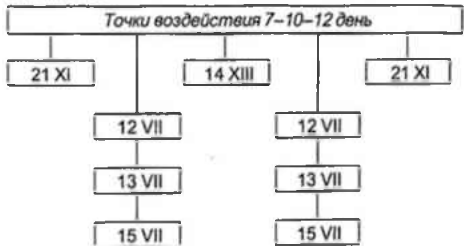
## Схема №1



## Схема №3



## Схема №5

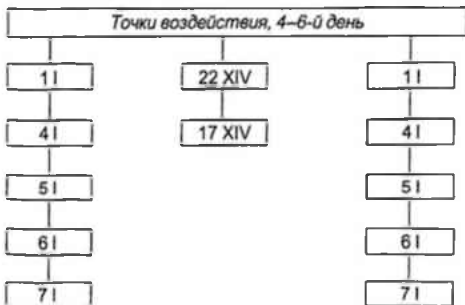


## БАТ передней стенки грудной клетки и

## Схема №2



## Схема №4



## Схема №6

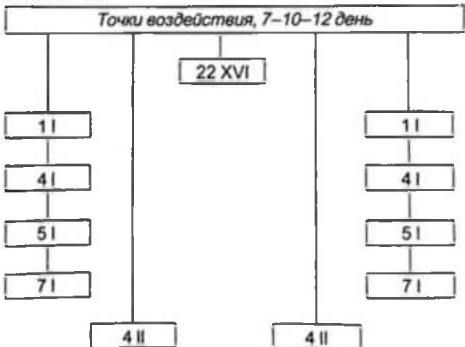


Рис. 2.4. Схемы для проведения точечного массажа (арабскими цифрами обозначены биологически активные точки, римскими — меридиан, на котором они расположены).

Лечебный массаж способствует лучшему отхождению мокроты, расширению бронхов, оказывает положительное влияние на общую реактивность, резистентность организма.

Можно использовать и такие виды массажа, как вибрационный, перкуторный.

В 1979 г. О. Ф. Кузнецов разработал *интенсивный массаж асимметричных зон (ИМАЗ)* для лечения больных бронхиальной астмой. ИМАЗ проводят по двум вариантам.

При первом варианте воздействие осуществляют в области проекции верхней доли левого легкого, средней и нижней долей правого легкого. Приемы растирания и разминания занимают 80–90 % всего сеанса массажа, приемы прерывистой и непрерывной вибрации — 10–20 %.

По второму варианту массируют противоположные области. У больных БА рекомендуют проводить ИМАЗ по второму варианту, что уменьшает или купирует бронхоспазм. Продолжительность сеанса ИМАЗ по второму варианту 30–40 мин. Процедуры проводят с интервалом 3–5 дней, курс лечения состоит из 3–5 сеансов массажа.

#### *Противопоказания к ИМАЗ:*

- острый воспалительный процесс в бронхопальмональной системе;
- астматический статус;
- легочно-сердечная недостаточность II–III ст.;
- гипертоническая болезнь IIБ–III ст.;
- возраст старше 55 лет у женщин и 60 лет у мужчин.

Массаж целесообразно проводить за 1,5–2 ч до лечебной гимнастики, так как он повышает функциональные способности органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Электрофорез следует проводить через 30–60 мин после массажа или за 2–3 ч до него, УФО — после массажа, но лучше чередовать его с последним (по дням).

Водные процедуры (обтирания, обливания, плавание и др.) могут применяться как до, так и после массажа, тепловые процедуры должны предшествовать последнему. ИМАЗ нельзя сочетать с аппаратной физиотерапией. Сочетанное применение этих процедур может ухудшить состояние больных и повысить температуру тела.

## Постуральный дренаж

*Постуральный дренаж* — лечебная процедура, облегчающая отхождение бронхиального секрета и повышающая продуктивность кашля путем придания телу специальных дренажных положений.

В этих положениях мокрота продвигается под действием силы тяжести по направлению к главным бронхам и трахее, достигает области бифуркации трахеи, где чувствительность кашлевых рецепторов наибольшая, и удаляется с помощью кашля.

Постуральный дренаж показан при любых клиничко-патогенетических вариантах БА в период гиперпродукции мокроты.

*Противопоказания к постуральному дренажу:*

- легочное кровотечение;
- острый период инфаркта миокарда;
- выраженная дыхательная и сердечная недостаточность;
- тромбозы легочной артерии;
- гипертонический криз;
- гипертоническая болезнь в периоде резкого повышения АД.

Постуральный дренаж целесообразно использовать как лечебный компонент в четырехэтапной схеме нормализации дренажной функции бронхов, разработанной на кафедре госпитальной терапии СПб ГМУ им. И. П. Павлова.

### *1-й этап — нормализация реологических свойств мокроты:*

- отхаркивающие средства;
- аэрозольная терапия (паровлажные или ультразвуковые ингаляции);
- гидратация больного (теплое питье — 300 мл на 70 кг массы тела, инфузионная терапия по показаниям).

Продолжительность этого этапа 10–15 мин.

### *2-й этап — отделение мокроты от стенки бронха:*

- оптимальное дренажное положение для средних и нижних долей легких (лежа на животе или спине с опущенной головой);
- вибрационный массаж с использованием прерывистой и непрерывной вибрации. Прерывистую вибрацию или лечебную перкуссию выполняют ладонями (положение «лодочка») по грудной клетке с частотой 40–60 в мин в течение 1 мин с последующей паузой. Выполняют 3–5 циклов. Непрерывную вибрацию (ручную, аппаратную) выполняют в течение 10–30 секунд с короткими паузами;
- звуковые упражнения (больной произносит звонкие и глухие гласные и согласные, шипящие звуки);
- дыхание через вибратор «Инга» в течение 2–3 мин 2–3 раза.

Продолжительность этапа 15–25 мин.

**3-й этап — мобилизация мокроты и ее проведение в зону кашлевого рефлекса:**

- пребывание в дренажном положении;
- дренажная гимнастика;
- дыхательные упражнения (чередование полного вдоха и серии выдохов с коротким толчкообразным диафрагмальным дыханием);
- дыхательные упражнения с помощью инструктора, осуществляющего внешнее дополнительное усилие на нижнюю треть грудной клетки.

Продолжительность этапа — 10 мин.

**4-й этап — выведение мокроты:**

- пациент кашляет;
- делает плавный глубокий вдох, а на выдохе — 2–4 кашлевых толчка.

Продолжительность этапа 5–10 мин.

Полностью описанный комплекс мероприятий выполняется 2–3 раза в сутки.

## Баротерапия

Баротерапия — лечение в условиях искусственно создаваемого измененного барометрического давления.

При бронхиальной астме применяются две методики баротерапии: в условиях пониженного и повышенного барометрического давления.

### Лечение в условиях пониженного барометрического давления

Методика лечения разработана П. К. Булатовым. Курс лечения состоит из 22–25 сеансов, проводимых 5 раз в неделю. Степень разрежения воздуха увеличивается в первую половину курса, а затем лечебный режим сохраняется постоянным до конца лечения. При первых двух сеансах снижение давления в камере соответствует подъему на высоту 2000 м над уровнем моря (596 мм рт. ст.). Во время 3–5-го сеансов максимальная «высота подъема» составляет 2500 м (560 мм рт. ст.), с 6-го по 12-й сеанс — 3000 м над уровнем моря (526 мм. рт. ст.), с 13 сеанса и до конца курса лечения — «высота» 3500 м (493 мм рт. ст.). Каждый сеанс длится около 1 ч и состоит из «подъема» (разрежение воздуха в барокамере в течение 8–10 мин), пребывания «на высоте» (25–30 мин при достигнутом максимальном разрежении) и «спуска» (постепенное повышение давления в камере до нормального атмосферного в течение 12–18 мин).

Механизм положительного терапевтического действия окончательно не выяснен. Снижение давления воздуха в барокамере облегчает дыхание, особенно выдох. Низкое парциальное давление кислорода приводит к гипоксии, которая вызывает ряд компенсаторных реакций организма (стимуляция сердечно-сосудистой и дыхательной систем, функции коры надпочечников, повышение тонууса симпатической нервной системы). На фоне лечения затухает патологическая доминанта БА.

**Показания:**

- атопическая и инфекционно-зависимая БА легкой и средней тяжести в фазе обострения у детей и взрослых в возрасте до 45 лет;
- БА в фазе ремиссии с признаками возможного обострения с целью его профилактики.

**Противопоказания:**

- возраст старше 42–45 лет;
- активный инфекционно-воспалительный процесс любой локализации;
- выраженные морфологические изменения в легких (диффузный пневмосклероз, плевральные спайки) со значительной легочной и легочно-сердечной недостаточностью;
- артериальная гипертензия и ИБС;
- воспаление среднего уха и нарушение проходимости евстахиевых труб;
- тяжелое течение БА с использованием глюкокортикоидов в течение срока менее 6 месяцев до начала баротерапии;
- грыжи любой локализации;
- беременность всех сроков;
- фибромиома матки при наклонности к кровотечениям;
- органические заболевания нервной системы.

### Лечение в условиях повышенного барометрического давления

Во время лечебных сеансов давление воздуха в камере повышается от 0,2 избыточной атмосферы (при первых двух сеансах) до 0,3 атм. (при 3-м и 4-м сеансах), а затем до 0,4 атм. до конца курса, состоящего из 22–25 сеансов. Каждый сеанс продолжается несколько более 1 ч (компрессия — 10–15 мин, пребывание под максимальным давлением — 40 мин, декомпрессия — 10–15 мин).

Механизм положительного терапевтического действия связан с тем, что при повышении давления кислород усваивается лучше и легче.

Кроме того, повышенное давление воздуха облегчает вдох и создает небольшое сопротивление выдоху, аналогично действию лечебной гим-

настижки, имеет значение и стимуляция функции гипофизарно-надпочечниковой системы.

**Показания к баротерапии с использованием избыточного давления воздуха:**

- большое с тяжелым течением БА в возрасте до 55 лет, в т. ч. получающие небольшие дозы глюкокортикоидов;
- остальные показания те же, что для лечения в условиях пониженного атмосферного давления.

Оба вида баротерапии могут сочетаться с медикаментозным лечением, которое было назначено ранее (бронхолитики, интал и др.). По мере улучшения состояния под влиянием баротерапии потребность в лекарственной терапии, в т. ч. в глюкокортикоидах снижается.

### *Нормобарическая гипокситерапия*

В основу нормобарической гипокситерапии положено фракционированное дыхание газовой гипоксической смесью (ГГС-10), содержащей 10 % кислорода и 90 % азота. Смесью используется в условиях нормального барометрического давления.

Механизм положительного действия нормобарической гипокситерапии:

- улучшение функции внешнего дыхания у больных БА;
- улучшение сократительной способности миокарда;
- повышение кислородной емкости тканей и их способности к утилизации кислорода;
- повышение физической работоспособности.

Перед проведением курса нормобарической гипокситерапии проводится гипоксическая проба. Если у больных появляется резко выраженная одышка, чувство нехватки воздуха, учащение пульса на 30–40 ударов в мин, повышение АД на 25–30 мм. рт. ст., то это свидетельствует о гиперчувствительности к гипоксии. Таким больным нормобарическая гипокситерапия противопоказана.

Дыхание гипоксической газовой смесью (ГГС-10) осуществляется с помощью аппарата гипоксикатора в циклично-фракционированном режиме: дыхание ГГС-10—5 мин, дыхание атмосферным воздухом — 5 мин, что составляет один цикл. После первого цикла сразу же проводится второй. Количество циклов в одной процедуре может колебаться от 1 до 10.

Концентрация выдыхаемого кислорода за 5 мин прогрессивно снижается с 21 до 10 %. Суммарное время дыхания ГГС-10 в течение 1 процедуры равно 30–60 мин, при общей продолжи-

тельности 60–120 мин. Рекомендуется ежедневное или через день дыхание ГГС-10, общая продолжительность курса — 12–24 процедуры. Курс нормобарической гипокситерапии проводится на фоне базисного лекарственного лечения. Положительный клинический эффект метода сохраняется около 4 месяцев.

**Показания к нормобарической гипокситерапии:** все клинко-патогенетические варианты БА легкой и средней степени тяжести в фазу ремиссии при отсутствии артериальной гипоксемии;

**Противопоказания к нормобарической гипокситерапии:**

- тяжелое течение БА;
- острые соматические и инфекционные заболевания;
- легочная недостаточность;
- сердечная недостаточность;
- кортикозависимая БА;
- возраст старше 70 лет.

### **Рациональная дыхательная гимнастика**

#### *Волевая ликвидация глубокого дыхания по К. П. Бутейко*

При бронхиальной астме ведущим патофизиологическим механизмом недостаточности внешнего дыхания является нарушение бронхиальной проходимости.

Больные в связи с этим пытаются увеличить объем вентиляции путем более глубокого и частого дыхания (гипервентиляции), что приводит к более высокому напряжению кислорода в альвеолярном воздухе и низкому — углекислоты. Указанное обстоятельство имеет, с одной стороны, положительное значение, т. к. облегчает диффузию газов через альвеолярно-капиллярную мембрану. С другой стороны, гипервентиляция приводит к отрицательным последствиям, так как возрастают турбулентность воздушного потока в бронхах и бронхиальное сопротивление. Кроме того, увеличивается функциональное мертвое пространство, происходит избыточное выведение углекислоты из альвеол и организма, что рефлекторно повышает тонус мышц бронхов, усиливая их обструкцию. Увеличение бронхиальной обструкции резко повышает нагрузку на дыхательную мускулатуру. Работа ее становится избыточной и неэффективной. Форсированное дыхание способствует также испарению влаги и охлаждению бронхов, гиперосмолярности их содержимого, что вызывает дегрануляцию тучных клеток бронхов и альвеолярных макрофагов и

выход биологически активных медиаторов, формирующих обструкцию бронхов.

Метод волевой ликвидации глубокого дыхания (ВЛГД) или волевого управления дыханием К. П. Бутейко ликвидирует гипервентиляцию, сохраняет на оптимальном уровне содержание углекислоты, устраняет бронхоспазм.

К. П. Бутейко определяет ВЛГД как «способ волевой ликвидации глубокого дыхания, заключающийся в постепенном уменьшении глубины дыхания путем постоянного расслабления дыхательной мускулатуры, либо задержка дыхания до появления ощущения легкого недостатка воздуха».

Тренировки ВЛГД производятся в условиях покоя и мышечной релаксации. Дышать следует только через нос.

Основные *этапы* методики ВЛГД следующие:

- удобно сесть, расслабиться, сосредоточить внимание на дыхании;
  - выполнить спокойный поверхностный вдох в течение 3 секунд (воздух от носа как бы доходит только до ключиц);
  - произвести спокойный сдержанный выдох в течение 3–4 секунд;
  - задержать дыхание после выдоха (вначале на 3–4 секунды, затем постепенно, по мере тренированности, длительность апное увеличивается). Задержка дыхания вызывает на короткий время гипоксемию и гиперкапнию;
  - выполнить спокойный неглубокий вдох и т. д.
- Время максимальной задержки дыхания больной должен ежедневно записывать в дневнике, который врач контролирует при повторных присмахах, вначале через неделю, после улучшения состояния — 1 раз в месяц и далее 1 раз в квартал. Длительность задержки дыхания больной определяет с помощью мысленного счета секунд.

Тренировки дыхательных пауз проводятся следующим образом: в состоянии покоя с перерывами в 5 мин нужно повторно задерживать дыхание после неглубокого выдоха, стремясь удлинить паузу. Число таких задержек в течение дня определяется по суммарному времени дыхательных пауз, которое должно за день составлять около 10 мин. При дыхательной паузе в 15 секунд число повторений должно быть около 40, а при задержке на выдохе в 20 секунд — около 30.

При систематических тренировках задержки дыхания и при благоприятной динамике заболевания паузы постепенно удлиняются: в течение 1–2 недель задержка дыхания на выдохе достигает 25–30 секунд, а через 1.5–2 месяца доходит до 40–50 секунд.

Длительность первых занятий — по 15–20 мин 3–4 раза в сутки, по мере тренированности продолжительность занятий увеличивается до 45–60 мин 4–5 раз в сутки.

Терапевтический эффект ВЛГД наступает через 2–3 недели.

Метод ВЛГД может применяться при любом клинико-патогенетическом варианте БА. Применение метода в период предвестников иногда позволяет предотвратить приступ БА, в ряде случаев ВЛГД купирует его (как правило, только легкой приступ).

Во время приступа астмы больной должен сесть, опустить руки на колени или положить их на край стола, расслабить мышцы плечевого пояса, спины, живота, дышать спокойнее, менее глубоко, стараться уменьшить объем вдоха. Врач должен терпеливо и настойчиво повторять больному несколько раз: «Следите за глубиной дыхания, сделайте его спокойным, малозаметным, тихим, поверхностным, сдерживайте желание глубоко вздохнуть, старайтесь сдерживать кашель, не нужно разговаривать, молчите» (И. И. Воробьев, В. Б. Нефедов, 1986). Через 15–20 мин отмечается улучшение, дыхание становится менее шумным, облегчается кашель, отходит мокрота, исчезают цианоз и бледность.

Купированию астмы, помимо регуляции глубины вдоха, способствуют короткие задержки дыхания на 2–3 секунды.

*Противопоказания* к ВЛГД:

- тяжелое обострение бронхиальной астмы;
- астматический статус;
- недостаточность кровообращения, вызванная декомпенсацией хронического легочного сердца или другими причинами;
- психические заболевания или психопатия с негативным отношением к ВЛГД;
- инфаркт миокарда.

Метод Бутейко используется в России, Австралии, Новой Зеландии, Великобритании. В рандомизированном исследовании (Bowler и соавт., 1998) было показано, что у больных БА, дышавших «по Бутейко», уменьшились альвеолярная вентиляция и потребность в  $\beta_2$ -агонистах, выявлена тенденция к уменьшению потребности в глюкокортикоидах, однако объективных изменений просвета дыхательных путей не произошло. В международном документе «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA-2006) указывается, что метод Бутейко, вероятно, вызывает реальное улучшение состояния больных, у которых имеется тенденция к гипервентиляции и избыточному применению  $\beta_2$ -агонистов.



В ряде случаев могут быть эффективны и другие методики дыхательной гимнастики.

### *Методика А. Н. Стрельниковой*

Методика А. Н. Стрельниковой — короткие вдохи в сочетании со специальным комплексом физических упражнений. Этот вид гимнастики нормализует продукцию углекислого газа и способствует его задержке в организме;

### *Дыхательные упражнения во время плавания*

Дыхательные упражнения во время занятий лечебным плаванием в бассейне включают удлиненный выдох над и под водой; методы тренировки диафрагмального дыхания и т. д.

### *Звуковая гимнастика*

Больным БА рекомендуется также звуковая гимнастика — произнесение различных гласных, шипящих и прочих звуков и их рациональных сочетаний. Одновременно выполняются упражнения на расслабление, тренировку диафрагмального дыхания, задержку дыхания на выдохе. По мере улучшения состояния добавляются гимнастические упражнения в виде сгибаний и приведений конечностей, сгибания туловища. Большое внимание уделяется обучению по согласованию движений с дыханием.

### *Методика Э. В. Стрельцова*

Заслуживает внимания методика дозированной ходьбы Э. В. Стрельцова (1978). Она заключается в чередовании быстрой и медленной ходьбы. Каждый большой самостоятельно выбирает индивидуальную скорость ходьбы. Общее расстояние, которое он должен пройти за 1 ч занятий, увеличивают от 3–6 км в начале занятий до 4–10 км в конце занятий. Каждое занятие дозированной ходьбой заканчивается комплексом дыхательных и общукрепляющих упражнений.

### *Стимуляция диафрагмального дыхания*

Стимуляция диафрагмального дыхания проводится путем определенной гимнастики, электро-стимуляции диафрагмы.

### *Искусственная регуляция дыхания (дыхание с сопротивлением)*

Искусственная регуляция дыхания широко применяется в комплексной терапии хронических

обструктивных бронхитов и БА.

Сопротивление может быть создано в фазе вдоха, выдоха или в течение всего дыхательного цикла. Наиболее часто используется резистивное (аэродинамическое) сопротивление потоку воздуха, что достигается путем применения различных приспособлений и устройств (диафрагм, узких трубок, свистков, небуляторов, регуляторов дыхания).

*Регулятор дыхания* — миниатюрное устройство, по форме напоминающее свисток, имеющее канал вдоха и выдоха, клапан в торцевой части и диафрагму, с помощью которой можно изменить сопротивление на выдохе и создать на протяжении выдоха положительное давление 2–4 см вод. ст. Дыхательная гимнастика с использованием регулятора дыхания проводится в положении больного сидя за столом за 1–1,5 ч до еды. Нос закрывается зажимом, выдох медленный, визуально контролируется по показателям водяного манометра. Вдох неглубокий.

Курс лечения длится от 3 недель до 4 месяцев.

Лечение проводится в два этапа.

**1-й этап** — обучение произвольной регуляции дыхания. Контрольное занятие с регулятором дыхания.

**2-й этап (основной)** — ежедневные занятия с регулятором по 40–60 мин 3–4 раза в день до еды и перед ночным сном.

План занятия: 30–40 мин — дыхание через регулятор дыхания; 20–25 мин — произвольная регуляция глубины дыхания; 5 мин — дробный выдох через регулятор дыхания (дренажное упражнение).

Каждые 5 мин больной измеряет длительность задержки дыхания на глубине спокойного выдоха, записывая показатели в дневнике.

Дневные занятия проводятся с методистом, остальные — самостоятельно.

Искусственная регуляция дыхания применяется на фоне применения бронхолитиков с последующим уменьшением их дозы.

Перед назначением искусственной регуляции дыхания ставится проба: до и после занятий с регулятором дыхания продолжительностью 20–30 мин исследуется функция внешнего дыхания. Показанием к назначению метода является увеличение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, резервного объема выдоха.

У больных с сопутствующей ИБС во время и после занятий рекомендуется проводить ЭКГ-контроль.

Механизм положительного терапевтического действия искусственной регуляции дыхания при БА:

- уменьшение экспираторного коллапса бронхов;

- раскрытие ателектазированных участков легких;
- уменьшение вентиляционно-перфузионного соотношения;
- уменьшение скорости потока воздуха в бронхах вследствие более редкого дыхания, что приводит к меньшему раздражению ирритативных рецепторов и бронходилатации;
- увеличение силы дыхательных мышц.

Наилучшие результаты отмечены у больных БА с легкой и среднетяжелой формами и у больных бронхитом с умеренной дыхательной недостаточностью.

## Дыхание через дозируемое мертвое пространство

Дыхание через дозируемое мертвое пространство (ДДМП) является вариантом методики тренировки измененной (гиперкапнически-гипоксической) газовой средой. Механизм действия ДДМП аналогичен таковому при тренировках в горах, а также «при подъеме на высоту» в барокамере или при дыхании газовыми смесями с низким содержанием кислорода. При дыхании через ДДМП можно создавать парциальное давление кислорода в альвеолах, соответствующее любой «высоте» подъема в горах при оптимальном напряжении углекислого газа в крови.

В качестве ДДМП используют дыхание через неофрированные шланги или цилиндрические емкости диаметром 30 мм, соединяющиеся друг с другом. Каждая емкость может иметь объем 100, 150, 300, 600 мл, что позволяет создавать ДДМП объемом от 100 до 2000 мл. Дыхание осуществляется через ротовой мундштук, при этом носовое дыхание выключается с помощью носового зажима.

Начинают тренировки с объема 200–300 мл; минимальная продолжительность процедуры 5 мин, максимальная — от 20 до 30 мин.

В дальнейшем объем постепенно увеличивают и доводят до 1200–1500 мл. ДДМП рекомендуется проводить течение 20 мин 1 раз в день на протяжении 3–4 недель. В процессе лечения необходимо контролировать функцию внешнего дыхания и газы крови.

Под влиянием ДДМП улучшается общее самочувствие больных, уменьшается одышка, дыхание становится более редким, легким и свободным, приступы удушья возникают реже и протекать легче, улучшаются показатели внешнего дыхания.

## Показания к ДДМП:

- все клинико-патогенетические варианты БА при легком течении заболевания;
- дыхательная недостаточность I–II степени при наличии признаков снижения чувствительности дыхательного центра к углекислому газу.

## Противопоказания к ДДМП:

- тяжелое течение БА;
- недостаточность кровообращения;
- уровень парциального напряжения кислорода в крови ниже 60 мм рт. ст.;
- хроническая почечная недостаточность;
- нейромышечные заболевания с поражением диафрагмы;
- состояние после черепно-мозговой травмы;
- высокая температура тела;
- активация хронических очагов инфекции;
- острые респираторные заболевания;
- выраженная вегетососудистая дистония.

## Иглорефлексотерапия

В основе иглорефлексотерапии лежит рефлекторный механизм регуляции соматовисцеральных взаимодействий. Хороший лечебный эффект получен у 50 % больных. Метод наиболее эффективен у больных бронхиальной астмой, у которых в патогенезе большое значение имеют нервно-психические механизмы. Однако иглорефлексотерапия эффективна и при atopической бронхиальной астме. Наилучший лечебный эффект отмечен у больных в состоянии предастмы (100 %), при легком (96,3 %) и среднетяжелом течении (91,4 %) БА (С. Ю. Куприянов, И. А. Никитин, 1985). При тяжелом течении хороший эффект достигается у 66,7 % больных.

Возможно сочетание иглорефлексотерапии с РДТ (начиная с 1–2 дня восстановительного периода в течение 8–12 дней).

**Противопоказания:** выраженная эмфизема легких, пневмосклероз, тяжелая дыхательная недостаточность. Относительное противопоказание — кортикозависимость.

## Су-Джок терапия

Су-Джок терапия (по корейски Су — кисть, Джок — стопа) — иглокальвание в биологически активные точки стопы и кисти или надавливание. В основе метода лежит соответствие кисти и стопы органам тела человека. Точки соответствия обнаруживаются по правилам топографической анатомии с соблюдением принципа трехмерности. Лечение больных БА в соответствии с принципами Су-Джок терапии

заклучается в рефлекторном воздействии на лечебные корреспондирующие системы как самих легких, так и носоглотки, надпочечников, гипофиза, спинного и головного мозга.

Курс лечения составляет 10–15 сеансов. Суджок терапия может не только предупредить, но и купировать приступы БА.

## Горноклиматическое лечение

Горный климат оказывает благоприятное влияние на больных БА. В механизме положительного влияния горного климата имеют значение:

- особая чистота горного воздуха;
  - снижение барометрического давления и напряжения кислорода, что способствует развитию адаптивных реакций организма, повышению его резервных возможностей и резистентности к неблагоприятным факторам;
  - стимулирующее действие гипоксии на глюкокортикоидную функцию надпочечников.
- С лечебной целью при БА используется низкогорье (местность с высотой от 500 до 1200 м над уровнем моря), среднегорье (от 1200 до 2500 м над уровнем моря) и высокогорье (свыше 2500 м над уровнем моря). Рекомендуются метод ступенчатой акклиматизации: вначале, с целью адаптации, больной на несколько дней направляется в условия низкогорья, а затем в среднее и высокогорье.

Применяется также и метод горной спелеотерапии, когда наряду с горноклиматическим лечением используется микроклимат высокогорных шахт. Горноклиматическое лечение проводится в летние месяцы, длительность лечения — около месяца.

**Показания** к горноклиматическому лечению: atopическая и инфекционно-зависимая БА с легким и средней тяжести течением.

**Противопоказания** к горноклиматическому лечению:

- тяжелое течение БА;
- активный воспалительный процесс в бронхиальной системе;
- снижение показателей функции внешнего дыхания более чем на 50 % от должных величин;
- заболевание сердечно-сосудистой системы со стойкими нарушениями ритма и недостаточностью кровообращения;
- кортикозависимые формы БА с суточной дозой преднизолона более 30 мг.

**Относительными противопоказаниями** к горноклиматическому лечению являются возраст стар-

ше 60–65 лет, глюкокортикоидная зависимость с дозой преднизолона не более 20–30 мг в сутки; артериальная гипоксемия.

## Спелеотерапия

Спелеотерапия — это лечение больных БА в соляных пещерах (шахтах), копиях. Основным лечебным фактором микроклимата соляных пещер является естественный сухой аэрозоль натрия хлорида. Основные лечебные факторы — комфортный температурно-влажностный режим и гипоаллергенная воздушная среда. Аэрозоль натрия хлорида, благодаря мелкому размеру, проникает до уровня мелких бронхов и оказывает склеротолитическое, противовоспалительное действие, активизирует мукоцилиарный транспорт, нормализует осмолярность бронхиального секрета и функциональное состояние клеток слизистой оболочки бронхов, проявляет бактериостатическое действие.

Спелеотерапевтические стационары функционируют на Украине (пос. Солотвино, Закарпатская область), в Грузии (г. Цхалтубо), в Нахичевани (Дуз-Даг), в Киргизии (Чон-Туз), в Беларуси (г. Солигорск).

Основными **показаниями** к спелеотерапии являются atopическая и инфекционно-зависимая БА легкого и среднего течения в фазе полной и неполной ремиссии, а также кортикозависимая БА в фазе ремиссии.

Вначале назначаются 4 дня акклиматизации к региону расположения пещеры (шахты), с 5-го дня начинается акклиматизация к микроклимату шахт — 3 ч, 2-й день — 5 ч, 3-й день — перерыв, 4-й день — 5 ч, 5-й день — 12 ч, 6-й день — перерыв, 7-й день — 12 ч и далее 13–15 ежедневных спусков по 12 ч пребывания в шахте, последние 2–3 сеанса сокращаются до 5 ч.

У больных с кортикозависимой БА применяется шадающий режим — спелеотерапия назначается по 5 ч ежедневно или по 12 ч через день.

Лечение в условиях соляных пещер приводит к значительному улучшению в течении БА: у 80 % больных на срок от 6 месяцев до 3 лет, у 30 % больных удается устранить кортикозависимость. Результаты лечения улучшаются при повторении курса.

**Противопоказания** к проведению курса спелеотерапии:

- тяжелое течение БА с выраженными морфологическими изменениями в бронхах и легких (эмфизема, пневмосклероз, бронхоэктазы, спайки) с дыхательной недостаточностью III степени;

- острый инфекционный процесс в дыхательных путях;
- тяжелая сопутствующая патология других органов и систем.

В 1985 г. под руководством П. Горбенко в Институте пульмонологии (г. Санкт-Петербург) была построена галокамера (т. е. создан лечебный микроклимат соляных копий в искусственных условиях). Клинический опыт показал высокую эффективность галокамеры. Курс лечения в галокамере состоит из 14–20 ежедневных сеансов длительностью 60 мин.

В 1988 г. при Институте пульмонологии организован медико-инженерный центр профилактики заболеваний органов дыхания «Аэрозоль», который поставляет в страны СНГ медицинскую технику для галотерапии.

## Аэрофитотерапия

Аэрофитотерапия — это искусственное моделирование естественного фитотона над растениями в условиях лечебного кабинета путем насыщения воздуха парами эфирных масел. Необходимая концентрация эфирных масел создается в помещении с помощью специальных приборов аэрофитогенераторов.

Эфирные масла содержат комплекс природных летучих биологически активных веществ, определяющих аромат растений. Таким образом, аэрофитотерапия — это ароматерапия. В медицинской практике применяются эфирные масла мяты, лаванды, шалфея, фенхеля, пихты, эвкалипта, розы и др. Увеличение бронхиальной проходимости наиболее выражено при использовании эфирных масел мяты, лаванды и композиции из эфирного масла мяты, аниса, пихты. Антимикробную активность проявляют эфирные масла лаванды, пихты, полыни лимонной, фенхеля, шалфея.

Эфирные масла оказывают иммуномодулирующий эффект, повышают активность системы местной бронхопульмональной защиты, увеличивают содержание в бронхиальном секрете секреторного иммуноглобулина А — основного фактора противомикробной и противовирусной защиты.

*Показанием* для аэрофитотерапии служит БА легкой и средней степени тяжести в фазе ремиссии.

Продолжительность сеанса аэрофитотерапии — 30–40 мин, курс лечения состоит из 12–15 процедур.

*Противопоказания* к аэрофитотерапии:

- повышенная индивидуальная чувствительность к запахам;

- обострение БА;
- острые лихорадочные состояния;
- выраженная дыхательная и сердечная недостаточность.

## КВЧ терапия

КВЧ (крайне высокочастотная) терапия — лечение электромагнитным излучением мм-диапазона нетепловой интенсивности. Используется низкая, нетепловая мощность электромагнитного излучения от  $10^{-1}$  до  $10^{-3}$  Вт/см<sup>2</sup>, длина волны 1–10 мм. КВЧ терапия оказывает воздействие преимущественно на патологически измененные органы и системы, не влияя на нормально функционирующие. ММ-волны изменяют заряд клеточных мембран, влияют на мембрано-рецепторный комплекс, функционирование ионных каналов, меняют активность ферментов.

ММ-волны способствуют развитию межклеточных взаимоотношений, так как их диапазон совпадает с диапазоном мм-волн, генерируемых самими клеточными мембранами. В зоне досягаемости КВЧ терапии находятся эритроциты и лимфоциты микроциркуляторного русла. При КВЧ терапии наблюдаются следующие *основные эффекты* (А. А. Умзар, 1996):

- развивается общий адаптационный синдром и нормализуется функция системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников;
- проявляется иммуномодулирующее действие, повышается резистентность к воздействию вирусов, бактерий, рентгеновского излучения, ионизирующей радиации, химиотерапии;
- ускоряется регенерация поврежденных тканей;
- нормализуется функция центральной и вегетативной нервной системы;
- улучшается микроциркуляция, реологические свойства крови, корригируется ДВС-синдром;
- нормализуется содержание в крови эндогенных опиятных соединений;
- нормализуется состояние системы протеазы — ингибиторы протеаз и микроэлементный состав крови;
- снижается пристрастие к курению и алкоголю;
- улучшается психоэмоциональный статус.

КВЧ терапия способствует купированию бронхообструктивного синдрома, улучшает функцию внешнего дыхания, удлиняет сроки ремиссии заболевания. Лечение проводится на фиксиро-

ванных частотах с индивидуальным подбором частот (микроволновая резонансная терапия) или с использованием широкого набора частот (информационно-волновая терапия).

КВЧ терапия осуществляется с помощью аппаратов «Явь», «Электроника КВЧ», «Политон». Наиболее эффективно воздействие на биологически активные точки, зоны Захарьина-Геда и крупные суставы. Подбор биологически активных точек проводится по правилам традиционной китайской медицины. Курс лечения состоит из 5–12 сеансов, проводимых ежедневно или через день.

*Показания к КВЧ терапии:*

- различные клиничко-патогенетические формы БА легкой и средней тяжести течения в фазе затихающего обострения, особенно при наличии нервно-психических изменений;
- сочетание БА с язвенной болезнью желудка, 12-перстной кишки и другими заболеваниями желудочнокишечного тракта;
- лекарственная непереносимость при бронхиальной астме.

КВЧ терапия высокоэффективна и безвредна, абсолютных противопоказаний не имеет. Относительными противопоказаниями являются эпилепсия, беременность, сердечно-легочная недостаточность II–III степени.

## Гомеопатическая терапия

Гомеопатическая терапия основывается на следующих *принципах*:

- принцип подобия (подобное лечится подобным);
- исследование механизма действия лекарств на здоровых людях (гомеопатическая фармакодинамика);
- лечение малыми дозами лекарств, приготовленных по специальной технологии.

Гомеопатическая терапия осуществляется врачами, прошедшими специальную подготовку. Она наиболее эффективна у больных с предвестной, при начальных проявлениях БА легкой и средней степени тяжести. Гомеопатическое лечение может применяться для предупреждения рецидивов заболевания, а также как дополнительный метод при недостаточной эффективности стандартной терапии. Включение гомеопатической терапии в комплекс лечебных мероприятий при кортикозависимой БА позволяет в ряде случаев снизить дозу глюкокортикоидных препаратов.

Доказательств эффективности гомеопатии при БА с позиций доказательной медицины не существует.

## Термотерапия

Термотерапия повышает неспецифическую резистентность, снижает вегетативную лабильность и метеозависимость при БА.

Применяются следующие виды термотерапии:

- местное обливание;
- ручные и ножные ванны;
- горячее грудное обертывание.

### Местное обливание

Процедура выполняется с помощью резинового шланга, надетого на водопроводный кран, или кувшина. Проводят обливание области позвоночника, рук, ног водой температуры 30–32 °С с последующим понижением ее в процессе курсового лечения до 20–22 °С. Продолжительность процедуры — 2–3 мин, курс лечения состоит из 15–20 процедур. Более энергичное воздействие оказывают контрастные местные обливания, проводимые поочередно горячей водой (40–42 °С) в течение 20 секунд, а затем холодной (18–20 °С) в течение 15 секунд. Смену температур повторяют 4–5 раз в течение процедуры, продолжаясь 1.5–3 мин. В утренние часы процедуру начинают с горячей воды и заканчивают холодной, а вечером наоборот. После обливания необходимо растереть кожу махровым полотенцем до гиперемии и ощущения приятного тепла.

Местные обливания применяются только в фазе ремиссии.

### Ручные и ножные ванны

Теплые и горячие ванны могут применяться как средство симптоматической терапии во время приступа астмы, а также в фазе ремиссии. Методика применения горячих ручных или ножных ванн такова: в таз, ведро с водой температурой 37–38 °С опустить обе руки по локоть (ноги — до середины голени). Плечи, спину и грудь больного следует закрыть большим полотенцем, чтобы вода в тазу не остывала (полотенце должно закрывать и таз). Затем в течение 10 мин температуру воды доводят до 44–45 °С и больной держит руки или ноги в ванночке еще в течение 10–15 мин. Общая продолжительность процедуры — 20–25 мин. Затем больной вытирает руки или ноги насухо, надевает теплос белье и ложится в постель на 20–30 мин. Процедуры проводят через день или 2 раза в неделю, курс лечения — 10–12 процедур.

*Противопоказания к ручным и ножным ваннам:*

- инфаркт миокарда;
- острые сердечно-сосудистые заболевания;
- острый плеврит;
- острые гнойные воспалительные заболевания органов брюшной полости.

### *Горячее грудное обертывание*

Горячее грудное обертывание назначается больным БА для усиления кровотока в легких, улучшения дренажной функции бронхов и наиболее показано при инфекционно-зависимой БА, а также как отвлекающая и бронхорасширяющая процедура при ночных приступах БА (М. Д. Дидур, 1996). А. Залманов описывает методику выполнения грудного обертывания следующим образом. Большое махровое полотенце длиной 1,5 м складывают 2–3 раза так, чтобы оно закрывало грудную клетку больного от подбородка до конца ребер. Один конец сложенного полотенца при обертывании груди больного должен перекрывать другой на 30–40 см. Затем берут второе махровое полотенце длиной 1,5 м, но более широкое (сложенное в 2–3 слоя оно должно перекрывать по ширине первое полотенце). Далее складывают по длине в три слоя тонкое шерстяное или байковое одеяло, чтобы оно в сложенном виде перекрывало ширину второго полотенца. Затем больную раздевают до пояса. Шерстяное или байковое одеяло кладется поперек кровати, на него накладывается сухое махровое полотенце, поверх него — хорошо отжатое махровое полотенце, предварительно смоченное в горячей воде 65–70 °С. Больной ложится спиной на все три слоя и быстро заворачивает на грудь сначала концы влажного полотенца, затем сухого полотенца и одеяла, укрывается сверху ватным одеялом. Продолжительность процедуры — 20 мин. После процедуры следует отдыхать в постели около 1 ч. Курс лечения состоит из 10–12 процедур.

*Противопоказания* те же, что для горячих ручных и ножных ванн.

Таким образом, в настоящее время существует большое количество методов и направлений лечения больных атопической бронхиальной астмой. Приступая к лечению больного после купирования острого приступа удушья, следует учитывать особенности течения заболевания, результаты предыдущих методов лечения и выбирать наиболее эффективные и приемлемые методики.

## Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение при бронхиальной астме проводится в фазе ремиссии при удовлетворительных показателях функции внешнего дыхания в теплую и сухую пору года в санаториях Южного берега Крыма, в Кисловодске, Нальчике, Нагорном Алтае и др. Оно включает климатотерапию, азотерапию, гелеотерапию, гидротерапию, кинезотерапию, бальнеотерапию, физиотерапию. Основные механизмы положительного влияния санаторно-курортного лечения: полифакторная элиминация, неспецифическая гипосенсибилизация, повышение резистентности организма.

*Противопоказания* к санаторно-курортному лечению:

- тяжелое течение БА;
- кортикозависимая форма БА.

## Особенности лечения некоторых клинико-патогенетических форм бронхиальной астмы

### Особенности лечения инфекционно-зависимой формы бронхиальной астмы

При инфекционно-зависимой форме БА ее возникновение, течение и обострения зависят от воздействия различных инфекционных агентов (вирусов, бактерий, грибов). Наиболее частыми вирусами, обуславливающими обострение и прогрессирование БА, являются респираторно-синтициальный вирус, вирусы гриппа и парагриппа, риновирус. В последние годы подчеркивается роль хламидийной и микоплазменной инфекции в обострении БА.

Роль бактериальной инфекции также велика. Нередко у больных БА имеется также хронический бронхит, часто обостряющийся, бронхоэктазы, могут выявляться очаги инфекции в верхних дыхательных путях.

При бронхиальной астме, вызванной грибами *Candida*, необходимо прекратить контакты с плесневыми грибами на работе и дома; использовать дезинфицирующие фунгицидные растворы (при отсутствии аллергии на них); ограничить употребление продуктов, содержащих дрожжевые грибы (пиво, сыр, вино, дрожжевое тесто). Целесообразно проводить лечение противокандидозными средствами. Препаратом

выбора, особенно при распространенном кандидозе, является *дифлюкан* (*флюконазол*), который применяется внутривенно или внутрь, 400 мг в 1-й день, затем по 200–400 мг в сутки.

При инфекционно-зависимой БА, обусловленной длительным существованием в бронхопульмональной системе очага бактериальной инфекции, проводится бронхопульмональная санация (эндотрахеальная санация, лечебная фибробронхоскопия (особенно при гнойном бронхите, бронхоэктазах).

Антибактериальная терапия проводится в периоде обострения бронхопульмональной инфекции так же, как при обострении хронической обструктивной болезни легких (см. в соответствующей главе).

В фазе ремиссии инфекционно-зависимой БА проводятся специфическая десенсибилизация бактериальными аллергенами, лечение аутолизатом мокроты.

## Лечение аутолизатом мокроты

Мокрота больного БА очень неоднородна по антигенному составу, приобретает свойства аутоантигена и играет важную роль в патогенезе заболевания. Мокрота содержит различные антигены, в том числе бактериальные клетки, а также клетки секрета трахеи и бронхов. Лечение аутолизатом мокроты является своего рода методом специфической гипосенсибилизации, наиболее эффективно при инфекционно-зависимой БА. В зависимости от степени тяжести заболевания и времени, прошедшего от последнего обострения, делаются разведения аутолизата от 1 : 40000–1 : 50000 до 1 : 200000–1 : 500000. Аутолизат мокроты вводится подкожно в наружную поверхность плеча. Проводится 3 цикла по 10–13 инъекций каждый с интервалами между ними 2 недели. Полный курс лечения включает 30–50 инъекций. Начинают лечение с дозы 0,1 мл, в последующем в первом цикле по 0,2–0,3 мл, во втором цикле — по 0,3–0,4 мл, в третьем — по 0,3 мл. Весь курс лечения занимает 3,5–4,5 месяцев, перерывы между курсами — 3–6 месяцев. Положительные результаты лечения отмечаются у 80–90 % больных (А. В. Быкова, 1996).

**Противопоказания** к лечению аутолизатом мокроты:

- выраженное обострение БА;
- возраст старше 60 лет;
- глюкокортикоидная зависимость.

Могут быть эффективны в комплексной терапии *ультрафиолетовое* или *лазерное облучение крови*,

оказывающие иммуномодулирующее влияние.

Большое значение придается *улучшению дренажной функции бронхов: применению отхаркивающих средств* (см. главу «Лечение хронической обструктивной болезни легких») и *постуральному дренажу*.

Может быть рекомендована *сауна* — 2–3 посещения в неделю. После гигиенического душа и последующего обтирания сухим полотенцем больной входит в кабину сауны и находится 6–10 минут при температуре 85–95°C и относительной влажности воздуха 15 %. При выходе из кабины больной принимает теплый душ и отдыхает около 30–40 минут.

Механизм действия сауны: расслабление бронхиальной мускулатуры, усиление кровоснабжения слизистой верхних дыхательных путей, уменьшение эластического сопротивления легочной ткани.

**Противопоказания:** выраженный активный воспалительный процесс в бронхо-пульмональной системе, высокая артериальная гипертензия, аритмии и патологические изменения ЭКГ, приступ БА и выраженное ее обострение.

Благоприятное влияние при инфекционно-зависимой БА оказывает *спелеотерапия* (см. выше).

Ступенчатая медикаментозная терапия для обеспечения контроля за течением БА и купирование приступа БА такие же, как при атопической (аллергической) астме.

## Особенности лечения глюкокортикозависимого варианта бронхиальной астмы

Для уменьшения выраженности уже сформировавшейся глюкокортикоидной зависимости и, следовательно, уменьшения системных побочных реакций лечения глюкокортикоидами могут быть рекомендованы следующие методы:

- увеличение суточной дозы ингаляционных глюкокортикоидов или обязательное их применение, если раньше они не назначались и соответственно постепенное снижение суточной дозы системных пероральных глюкокортикоидов;
- использование экстракорпоральных методов лечения (гемосорбция, плазмаферез);
- лазерное облучение крови;
- добавление к системной (пероральной) глюкокортикоидной терапии цитостатиков (иммунодепрессантов) негормональных с целью снижения суточной дозы глюкокортикоидов (например, рекомендуется *азатиоприн* в началь-

ной суточной дозе 200–250 мг с переходом в последующем на поддерживающую дозу 75–100 мг в сутки, курс лечения от 3 до 6 мес.). Однако следует отметить, что негормональные иммунодепрессанты в этой ситуации малоэффективны, обладают выраженными побочными эффектами, иногда даже более выраженными, чем глюкокортикоиды. Следует тщательно взвесить все «за» и «против» и убедиться в крайней необходимости негормональных иммунодепрессантов, прежде чем они будут назначены при глюкокортикоидной зависимости у больного БА. Необходимо также проводить мероприятия по уменьшению выраженности побочных эффектов глюкокортикоидной терапии (лечение остеопороза, артериальной гипертензии, применение ингибиторов протонной помпы для снижения избыточной кислотности желудочного содержимого и др.).

Остальная медикаментозная терапия по предупреждению обострений и купирование приступов БА проводится так же, как при аллергической БА.

### Особенности лечения дизовариального варианта бронхиальной астмы

Больным бронхиальной астмой с дизовариальными нарушениями (недостаточной функцией желтого тела) проводят лечение синтетическими прогестинами во II фазе менструального цикла (табл. 2.23). Лечение прогестинами восстанавливает функцию  $\beta_2$ -адренорецепторов, повышает их чувствительность к воздействию адреналина и способствует улучшению бронхиальной проходимости. Эффективность лечения прогестинами увеличивается при одновременном назначении витаминов Е, С и фолиевой кислоты, глутаминовой кислоты с учетом фаз менструального цикла (В. И. Трофимов, В. А. Когорлицкая, 1996).

Лечение проводится в течение 3 месяцев (трех менструальных циклов). При положительном эффекте курсы лечения повторяются с интервалами 2–3 месяца.

Лечение синтетическими прогестинами проводится в периоде затихающего обострения БА на фоне базисной терапии или в фазу ремиссии.

**Противопоказания к лечению синтетическими прогестинами:**

- опухоли любой локализации;
- острые заболевания печени и желчевыводящих путей;
- острые тромбозы с тромбозомболическими осложнениями в анамнезе;
- сахарный диабет (относительное противопоказание);
- хронические тромбозы, варикозное расширение вен, хронические заболевания печени, почек.

### Особенности лечения аутоиммунного варианта бронхиальной астмы

Существование аутоиммунного варианта БА признают не все исследователи. О повышенной чувствительности больных БА к аутоантигенам указывали П. К. Булатов (1972), Адо А. Д. (1976). Аутоиммунную форму выделяет в своей классификации БА Г. Б. Федосеев (1996).

Аутоиммунная бронхиальная астма — это форма заболевания, развивающаяся вследствие сенсибилизации больных к антигенам легочной ткани. Она встречается редко, всего лишь у 0,5–1 % больных. Как правило, она развивается при длительном существовании atopической (аллергической) или инфекционно-зависимой БА, т. е. осложняет течение этих форм БА присоединением аутоиммунного компонента. Иммуные комплексы откладываются в легочной ткани, повреждают ее и активируют воспалительный процесс в бронхах.

**Таблица 2.23.** Схема применения синтетических прогестин, витаминов и глутаминовой кислоты при лечении больных бронхиальной астмой с дизовариальными нарушениями

Фазы менструального цикла	Дни менструального цикла
I фаза	1–15 дни
• фолиевая кислота — 0,002 г 3 раза в день внутрь	
• глутаминовая кислота — 0,25 г 3 раза в день внутрь	
II фаза	16–28 дни
• норколут (туринал) — 0,005 г ежедневно в течение 10 дней	
• аскорбиновая кислота — 0,3 г 3 раза в день внутрь	
• $\alpha$ -токоферола ацетат (витамин Е) — одна капсула ежедневно внутрь	



Диагностическими критериями аутоиммунной БА являются:

- тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение;
- формирование у больных глюкокортикоидной зависимости;
- наличие у больных осложненной системной глюкокортикоидной терапии;
- выявление в большом количестве в крови циркулирующих иммунных комплексов и противологочных антител;
- высокая активность кислой фосфатазы в сыворотке крови.

В лечении аутоиммунного варианта БА используются следующие методы.

### Иммуномодулирующая терапия

Иммуномодулирующая терапия проводится с применением тимомиметических препаратов — тимилина; Т-активина; антилимфоцитарного глобулина при снижении пула Т-супрессоров.

Антилимфоцитарный глобулин содержит антитела против лимфоцитов, блокирующие взаимодействие их с антигенами. При назначении малых доз препарат стимулирует супрессорную функцию Т-лимфоцитов и способствует снижению синтеза IgE. Антилимфоцитарный глобулин вводится внутривенно капельно в дозе 0,5–0,7 мг/кг (Б. М. Услонцев, А. Е. Линцов, 1991). Положительный эффект проявляется через 3–5 недель после введения.

Возможно развитие следующих побочных эффектов: повышение температуры тела, озноб, инфекционные осложнения.

**Противопоказания** к лечению антилимфоцитарным глобулином: эпидермальная сенсibilизация, непереносимость белковых и сывороточных препаратов.

### Иммунодепрессанты, цитостатики

В настоящее время применение этих препаратов не получило широкого распространения в связи с недостаточной изученностью этой проблемы и возможными побочными эффектами.

### Эфферентная терапия (гемосорбция, плазмаферез)

См. стр. 104

### Средства, улучшающие микроциркуляцию и препятствующие тромбообразованию

К средствам, улучшающим микроциркуляцию и препятствующим тромбообразованию относятся гепарин 10–20 тыс. ЕД в сутки в течение 4 недель, курантил до 300 мг/сут.

Купирование приступа БА проводится так же, как при atopической форме.

### Особенности лечения нервно-психического варианта бронхиальной астмы

А. Ю. Лотоцкий (1996) указывает, что о нервно-психическом механизме развития БА следует говорить в том случае, «когда нервно-психические факторы способствуют провокации и фиксации астматических симптомов, тесно вплетаясь в патогенез заболевания».

В лечении нервно-психического варианта БА огромную роль играют методы, направленные на нормализацию функции центральной и вегетативной нервной системы:

- психотерапия;
- внушение в бодрствующем и гипнотическом состоянии;
- аутогенная тренировка;
- нейроритмистическое программирование;
- иглорефлексотерапия;
- электроакупунктура;
- точечный массаж.

Большую роль играет также санаторно-курортное лечение, а также прием лекарственных растений, обладающих седативным действием (в частности, экстракт или настой корня валерианы, настой пустырника, сушенцы болотной и др.). Можно рекомендовать таблетки *новопассита*, которые содержат в своем составе сухой экстракт лекарственных растений, обладающих седативным действием (валериана, Melissa, зверобой, боярышник, пассифлора, хмель, бузина черная). Новопассит принимают по 1 таблетке 3 раза в день.

Для контроля за течением БА и купирования приступов применяются те же лекарственные средства, что при аллергической БА.

### Особенности лечения астмы физического усилия

Астма физического усилия развивается во время или после выполнения физической на-

грузки. Как самостоятельный вариант заболевания наблюдается у 3–5 % больных БА, у которых только субмаксимальная физическая нагрузка вызывает обструкцию бронхов, при отсутствии признаков аллергии, инфекции, нарушении функции эндокринной и нервной систем.

Механизм развития астмы физического усилия представлен на рисунке 2.5.

Лечебная программа при астме физического усилия включает следующие направления:

1. Применение  $\beta_2$ -адреномиметиков — по 1–2 ингаляции за 5–10 мин до физической нагрузки.
2. Лечение стабилизаторами тучных клеток (интал, тайлед). Интал ингалируется в суточной дозе 40–166 мг, тайлед — 4–6 мг. Эти препараты могут применяться как средства патогенетического лечения гиперреактивности бронхов (курс 2–3 месяца), а также в профилактических целях за 20–30 мин до физической нагрузки.

3. Лечение антагонистами кальция (нифедипин). Этот препарат может применяться в целях патогенетического лечения (30–60 мг/сутки в течение 2–3 месяцев) или как профилактическое средство за 45 мин до физической нагрузки. Таблетированные формы антагонистов кальция разжевывают, держат во рту 2–3 мин и проглатывают.
4. Ингаляция магния сульфата (разовая доза — 0,3–0,4 г, курс 10–14 ингаляций).
5. Эрготерапия — использование тренировочного режима физических нагрузок нарастающей мощности с помощью эргометрических установок (велозргомметр, тредбан, степпер и др.). Двухмесячный курс эрготерапии при 3–4 занятиях в неделю на велозргомметре полностью устраняет посленагрузочный бронхоспазм у 43 % больных и уменьшает его выраженность у 40 % больных (М. Д. Дидур, 1996).



Рис. 2.5. Механизм астмы физического усилия.

6. Волевое управление дыханием в покое и при физической нагрузке. Дыхание в режиме управляемой гиповентиляции при частоте дыханий 6–8 в мин в течение 30–60 мин 3–4 раза в сутки устраняет или значительно уменьшает выраженность посленагрузочного бронхоспазма.
7. Ингаляции холинолитиков беродуала, тровентола в виде курсового и профилактического лечения.
8. Применение точечного массажа. Он купирует обструктивные реакции на уровне крупных бронхов, устраняет гипервентиляцию в ответ на физическую нагрузку. Используют торсионный метод, время массажа одной точки — 1,5–2 мин, для процедуры используют не более 6 точек.
9. Профилактика бронхоспазма, индуцированного холодным воздухом и физической нагрузкой:
  - дыхание через специальную кондиционирующую маску, при этом образуется теплообменная зона, в равной степени уменьшающая потерю тепла и влаги бронхами (М. Д. Дидур, 1996);
  - вибрационное воздействие на организм в целом механическими колебаниями инфра- и низкочастотной частот в течение 6–8 мин перед физической нагрузкой.

Механизм действия заключается в уменьшении запаса медиаторов в тучных клетках.

## Особенности лечения аспириновой астмы

Аспириновая астма — клинко-патогенетический вариант БА, связанный с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и других нестероидных противовоспалительных средств. Она часто сочетается с полипозом носа и такой синдром называется астматической триадой (астма + непереносимость ацетилсалициловой кислоты + полипоз носа).

После приема ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных средств из арахидоновой кислоты мембраны клеток вследствие активации 5-липооксигеназного пути образуются лейкотриены, вызывающие бронхоспазм (рис. 2.6).

Лечебная программа при аспириновой бронхиальной астме включает следующие направления:

1. Исключение продуктов, содержащих естественные и добавленные салицилаты (табл. 2.24, М. Э. Гершвин, 1984).
2. Исключение аспирина и лекарственных средств, содержащих аспирин (цитрамон, асфен, аскофен, новоцефальгин, теофедрин), а также нестероидных противовоспалительных средств (индометацин (метиндол), вольтарен, бруфен и др.).
3. Исключение пищевых веществ, содержащих тартразин. Тартразин используется в качестве желтой калорийной пищевой добавки и является производным угольного дегтя. У 30 %



Рис. 2.6. Образование лейкотриенов из арахидоновой кислоты.

Примечание: ТАФ-тромбоцитактирующий фактор.

Таблица 2.24. Пищевые продукты, содержащие салицилаты

Фрукты	Естественно встречающиеся			Содержащие добавленные салицилаты
	Ягоды	Овощи	Смешанная группа	
Яблоки	Черная	Огурцы	Миндальный орех	Напитки из корнеплодов
Абрикосы	смородина	Перец	Разные сорта	Мятные конфеты
Грейпфруты	Вишня	Помидоры	смородины	Конфеты с добавками зелени
Виноград	Ежевика	Картофель	Изюм	Кондитерские изделия с добавками зелени
Лимоны	Малина	Редис	Зимняя зелень	зелени
Персики	Земляника	Репка		
Дыни	Клубника			
Апельсины	Клюква			
Сливы	Крыжовник			
Чернослив				

больных с непереносимостью аспирина наблюдается перекрестная непереносимость к тартразину. Вот почему при аспириновой астме исключаются из рациона больных продукты, содержащие тартразин: желтые пирожные, смеси для глазирования, желтое мороженое, конфеты желтого цвета, содовая вода, печенье.

- Исключение лекарственных веществ, содержащих тартразин: индлера, дилантина, эликофиллина, зубного эликсира, поливитаминов и др.
- Лечение мембраностабилизирующими препаратами (интал, тайлед, кетотифен).
- Десенситизация ацетилсалициловой кислотой с целью снижения чувствительности к ней. Для больных с низкой чувствительностью к аспирину (пороговая доза — 160 мг и более) рекомендуется одна из следующих схем десенситизации:

- аспирин принимается в течение одного дня с двухчасовыми интервалами в возрастающих дозах 30, 60, 100, 320 и 650 мг;
- аспирин принимается в течение 2 дней с трехчасовыми интервалами:
  - в первый день 30, 60, 100 мг;
  - во второй день 150, 320, 650 мг с переходом на прием поддерживающей дозы 320 мг в последующие дни.

Для больных с низкой чувствительностью к аспирину (пороговая доза менее 160 мг) Е. В. Евсюкова (1991) разработала схему десенситизации малыми дозами аспирина, причем начальная доза в 2 раза меньше пороговой. Затем, в течение суток дозу несколько увеличивают с интервалами в 3 ч под контролем показателей форсированного выдоха. В последующие дни постепенно доводят дозу аспирина до величины пороговой дозы и принимают ее 3 раза в сутки. После до-

стижения хороших показателей бронхиальной проходимости переходят на поддерживающий прием одной пороговой дозы аспирина в день, которую принимают несколько месяцев.

Больным с очень высокой чувствительностью к аспирину (пороговая доза 20–40 мг) перед десенситизацией проводится курс АУФОК, состоящий из 5 сеансов, при этом интервал между первыми тремя сеансами составляет 3–5 дней, между остальными — 8 дней. За 20 мин до и через 20 мин после АУФОК исследуют функцию внешнего дыхания. После курса АУФОК отмечается повышение порога чувствительности к аспирину в 2–3 раза.

- Лечение антилейкотриеновым препаратом.
- При очень тяжелом течении аспириновой астмы проводится лечение глюкокортикоидами.

## Особенности лечения холинергической (ваготонической) бронхиальной астмы

Холинергическим вариантом БА является вариант, протекающий с высоким тономус блуждающего нерва, что связано со снижением активности ацетилхолинэстеразы, разрушающей ацетилхолин, с возрастанием активности ацетилхолина и усилением его эффектов (бронхоспазм, гиперсекреция слизи).

Лечебная программа включает следующие мероприятия.

- Ингаляционное применение М-холинолитиков: ипротропиума бромид (атровента), окситропиума бромид (оксивента) по 2 вдоха 4 раза в день.
- Применение комбинированного препарата беродуала, состоящего из  $\beta_2$ -адреностимулятора фенотерола и холинолитика ипротропи-

ума бромиды. Он применяется по 2 вдоха 4 раза в сутки.

3. Иглорефлексотерапия — снижает проявления ваготонии.

### Особенности лечения пищевой бронхиальной астмы

1. Элиминационная и гипоаллергенная диета. Исключаются продукты, вызывающие у больного приступы пищевой БА, а также продукты, которые чаще других способны вызывать астму (рыба, цитрусовые, яйца, орехи, мед, шоколад, клубника). При аллергии к злакам исключают рис, пшеницу, ячмень, кукурузу. При аллергии к куриному яйцу необходимо исключить и куриное мясо, так как одновременно и к нему имеется сенсибилизация.
2. Разгрузочно-диетическая терапия.
3. Энтеросорбция.
4. Стабилизаторы тучных клеток (интал, тайлед).
5. Экстракорпоральные методы лечения (гемосорбция, плазмаферез).

### Особенности лечения ночной бронхиальной астмы

Ночная бронхиальная астма — это возникновение признаков удушья исключительно или с явным преобладанием в ночные и ранние утренние часы.

Около 74 % больных БА просыпаются между 1—5 ч утра из-за усиления бронхоспазма, при этом нет существенных различий между атопической и неатопическими формами болезни. Нередко в начальной фазе БА ночные приступы удушья являются единственным признаком заболевания, и потому БА не диагностируется впрочем при осмотре больного днем.

*Основные причины ночных приступов БА:*

- наличие циркадианных ритмов изменения бронхиальной проходимости (даже у здоровых лиц максимальная бронхиальная проходимость наблюдается от 13 до 17 ч, минимальная — от 3 до 5 ч утра). У больных ночной БА четко отмечается наличие циркадианного ритма бронхиальной проходимости с ухудшением ее ночью;
- суточные колебания барометрического давления, относительной влажности и температуры воздуха. Дыхательные пути больных БА гиперчувствительны к снижению температуры окружающего воздуха в ночное время;
- усиление контакта больного БА с агрессив-

ными для него аллергенами вечером и ночью (высокая концентрация споровых грибов в воздухе в теплые летние ночи; контакт с постельными принадлежностями, содержащими аллергены — перо подушки, клещи-дерматофагоиды в тюфяках и т. д.);

- влияние горизонтального положения (в горизонтальном положении ухудшается мукоцилиарный клиренс, снижается кашлевой рефлекс, повышается тонус блуждающего нерва);
- влияние гастроэзофагеального рефлюкса, особенно при приеме пищи перед сном (рефлекторно провоцируется бронхоспазм, особенно у людей с повышенной реактивностью бронхов; возможно также раздражающее действие аспирированного кислого содержимого на дыхательные пути в ночное время). Таким больным не рекомендуется прием теофедрина во второй половине дня (он снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера);
- влияние диафрагмальной грыжи (это имеет место у некоторых больных), аналогичное влияние гастроэзофагеального рефлюкса;
- повышение активности блуждающего нерва, особенно при холинергическом варианте БА и увеличении чувствительности бронхов к ацетилхолину ночью;
- наиболее высокая концентрация в крови гистамина в ночное время;
- циркадианный ритм секреции кортизола со снижением его уровня в крови в ночное время;
- повышение наклонности тучных клеток и базофилов к дегрануляции в ночное время;
- понижение в крови концентрации катехоламинов и цАМФ в ночное время;
- циркадианные ритмы изменения числа адренорецепторов на лимфоцитах больных бронхиальной астмой (лимфоциты несут  $\beta$ -адренорецепторы того же типа, что и гладкие мышцы бронхов), минимальная плотность  $\beta$ -адренорецепторов отмечена в ранние утренние часы.

### Профилактика и лечение ночных приступов бронхиальной астмы

1. Поддержание постоянно комфортных условий в спальне (это особенно важно для больных с повышенной метеотропностью).
2. При аллергии к домашним клещам — тщательное их уничтожение (радикальная обра-

- ботка квартир новейшими акарицидными препаратами, замена постельных принадлежностей — поролоновые тюфяки, подушки и т. д.).
3. Борьба с запыленностью помещений, использование систем фильтрации, позволяющих удалять из воздуха почти 100 % спор грибов, пылицы, домашней пыли и других частиц. Системы включают аэрозольный генератор, вентиляторы, аппараты ионизации, электростатически заряженные фильтры.
  4. Больным с гастроэзофагеальным рефлюксом рекомендуют не есть перед сном, принимать возвышенное положение в постели, назначают антациды, обволакивающие средства. В некоторых случаях (особенно при наличии диафрагмальной грыжи) возможно хирургическое лечение.
  5. Для улучшения мукоцилиарного клиренса назначают, особенно перед сном, *бромгексин*, по 0,008 г 3 раза в день и 0,008 г на ночь или *амброксол* (ласольван) — метаболит бромгексина по 30 мг 2 раза в день и на ночь.
  6. Больным с выраженной гипоксемией рекомендуется дыхание кислородом во время сна (это способствует повышению насыщения гемоглобина кислородом и уменьшает количество приступов астмы ночью. Для уменьшения гипоксемии рекомендуется также длительный прием *вектарона* (адмитрина) по 0,05 г 2 раза в день (см. гл. «Лечение obstructивной болезни легких»).
  7. Использование принципа хронотерапии. Предварительно в течение трех суток в различные часы измеряют бронхиальную проходимость. В дальнейшем рекомендуют прием бронходилататоров в периоды предполагаемого ухудшения функции дыхания. У большинства больных хронотерапия надежно предупреждает ночные приступы БА.
  8. Прием пролонгированных препаратов теофиллина — основной путь профилактики ночных приступов БА. Традиционный прием этих препаратов в равной дозе 2 раза в сутки (утром и вечером) приводит к тому, что концентрация теофиллина в крови ночью ниже, чем днем, в связи с ухудшением всасывания его в ночные часы. Поэтому при преобладании ночных приступов удушья оптимальным является прием одной трети суточной дозы утром или в обеденное время и двух третей дозы — вечером.
- Все чаще применяются препараты пролонгированных теофиллинов которые (действуют 24 ч и принимаются один раз в день).

При утреннем приеме суточной дозы пролонгированных теофиллинов наибольшая концентрация теофиллина в сыворотке наблюдается днем, а ночная концентрация оказывается на 30 % ниже средней за 24 ч, поэтому при ночной бронхиальной астме дуратные препараты теофиллина суточного действия следует принимать вечером.

Препарат *унифил* при назначении в дозе 400 мг в 20 ч более чем 3000 больным с ночными или утренними приступами удушья надежно предупреждает эти приступы у 95,5 % больных (Dethlefsen, 1987). Отечественный препарат теопек (пролонгированный теофиллин действующий 12 ч) при ночных приступах удушья принимают на ночь в дозе 0,2–0,3 г.

9. Прием пролонгированных  $\beta$ -адреномиметиков. Эти препараты накапливаются в легочной ткани в силу высокой растворимости в липидах и тем самым оказывают пролонгированный эффект. Это формотерол (назначают по 12 мкг 2 раза в день в виде дозированного аэрозоля), сальметерол, тербуталин-ретард в таблетках (принимают 5 мг в 8 ч и 10 мг в 20 ч), сальто в таблетках (принимают по 6 мг 3 раза в день).

Установлено, что оптимальным является прием  $\frac{1}{3}$  суточной дозы утром и  $\frac{2}{3}$  — в вечернее время. Следует еще раз подчеркнуть, что длительно действующие  $\beta_2$ -адреномиметики следует применять параллельно с ингаляционными глюкокортикостероидами.

10. Прием антихолинэргических средств.

*Ипратропиум-бромид* (*атровент*) — в ингаляциях по 10–80 мкг, обеспечивает эффект в течение 6–8 ч.

*Окситропиум-бромид* в ингаляциях по 400–600 мкг обеспечивает бронхорасширяющий эффект до 10 ч.

Лечение этими препаратами, ингалируемые перед сном, предупреждает ночные приступы БА. Эти препараты наиболее эффективны при холинэргический бронхиальной астме, при инфекционно-зависимой бронхиальной астме их эффект более выражен, чем при atopической.

11. Регулярное лечение стабилизаторами тучных клеток способствует предупреждению ночных приступов удушья. Используются *интал*, а также *тайлед*, которые предупреждают высвобождение медиаторов из тучных клеток.

12. Вопрос об эффективности вечерних ингаляций глюкокортикостероидов в профилактике ночной БА окончательно не решен.

## Беременность и бронхиальная астма

Беременность может оказывать влияние на течение БА. Согласно Demissie и соавт. (1998), у 1/3 беременных женщин течение БА ухудшается, у 1/3 — становится менее тяжелым, у оставшейся 1/3 — течение заболевания не меняется.

В то же время четко установлено, что плохо контролируемая БА может оказывать отрицательное влияние на плод (увеличение перинатальной смертности, риск преждевременных родов, малый вес ребенка при рождении).

Не установлено отрицательного влияния на плод большинства препаратов, контролирующих течение БА и применяемых для купирования приступа БА.

Лечение такими препаратами, как теофиллин, ингаляционными глюкокортикоидами (в этом плане наиболее изучен будесонид),  $\beta_2$ -агонистами и модуляторами лейкотриенов (только монтелукастом) не ассоциируется с повышением случаев аномалий развития у плода. Ингаляционные глюкокортикоиды предотвращают обострение бронхиальной астмы во время беременности.

Лечение стабилизаторами тучных клеток (интал, тайлед) не рекомендуется в I триместре.

Таким образом, для контроля за течением БА у беременных женщин необходимо в первую очередь применять ингаляционные  $\beta_2$ -адреностимуляторы длительного действия, ингаляционные глюкокортикоиды.

Очень важно быстро купировать обострение БА, так как возникающая в это время гипоксия ухудшает состояние плода. Для купирования приступа БА прежде всего рекомендуются ингаляции быстродействующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов через небулайзер с кислородом, при необходимости — допустимо применение системных глюкокортикоидов.

## Оценка контроля бронхиальной астмы

При оценке контроля за течением БА проводится анализ дневника самоконтроля, заполняемого больным, и данных пикфлоуметрии. В дневнике самоконтроля ежедневно больной отмечает следующие показатели:

- шкала дневных симптомов;
- шкала ночных симптомов;
- потребность в быстродействующих  $\beta_2$ -дреностимуляторах;
- ПСВ утром;
- ПСВ вечером;

- прием базисных препаратов утром (указать название и дозу);
- прием базисных препаратов вечером (указать название и дозу)

Затем пациент рассчитывает следующие показатели (обычно по итогам месяца) на основании изменения пиковой скорости выдоха (ПСВ):

1. индивидуальная норма ПСВ — максимальное среднесуточное значение ПСВ, зарегистрированное 5 и более раз;
2. ПСВ (утро) — среднее значение ПСВ, измеряется утром, на протяжении периода наблюдения;
3. ПСВ (вечер) — среднее значение ПСВ, измеренное вечером, на протяжении периода наблюдения;
4. недельная лабильность бронхов (НЛБ), рассчитывается на основании наименьшего (min) и наибольшего (max) значения ПСВ за последнюю неделю по формуле:

$$\text{НЛБ} = \frac{\text{ПСВmax} - \text{ПСВmin}}{\text{ПСВmax}} \times 100 \%$$

5. среднесуточная проходимость бронхов (СПБ), рассчитывается по формуле:

$$\text{СПБ} = \frac{\text{ПСВутро} + \text{ПСВвечер}}{2}$$

6. среднесуточная лабильность бронхов (СЛБ), расчет приведен выше, формула расчета аналогична формуле расчета недельной лабильности, но ПСВmax и ПСВmin определяются в течение суток.
7. среднесуточная проходимость бронхов в % (СПБ %), рассчитывается по формуле

$$\text{СПБ} \% = \frac{\text{СПБ}}{\text{ПСВнорма}} \times 100 \%$$

Рассчитанные показатели позволяют сказать, насколько эффективно контролировалась бронхиальная астма в течение определенного срока (две недели, месяц и т. д.).

## Диспансерное наблюдение

При персистирующей бронхиальной астме легкой и средней степени тяжести больной осматривается 2–3 раза в год пульмонологом (аллергологом), отоларингологом, стоматологом — 1 раз в год, гинеколог осматривает женщин 1 раз в год. Общий анализ крови, мочи, мокроты, спирография выполняются 2–3 раза в год, ЭКГ записывается 1 раз в год.

При тяжелой персистирующей бронхиальной астме больной осматривается терапевтом 1 раз в 1–2 месяца, пульмонологом или аллергологом 2 раза в год, отоларингологом, стоматологом — 1 раз в год. Общий анализ крови, мочи, мокроты, спирография производятся 2–3 раза в год, ЭКГ — 1 раз в год.

Во время диспансерного посещения анализируются данные самоконтроля больного, проводится физикальное исследование пациента, измеряется пиковая скорость выдоха, оценивается уровень контроля над бронхиальной астмой согласно GINA-2006, принимается решение об объеме терапии, контролирующей течение БА,

могут быть рекомендованы вышеизложенные методы натуротерапии, обсуждена возможность санаторно-курортного лечения.

В плане диспансерного наблюдения при любой форме и степени тяжести БА необходимо предусмотреть обучение больного. Пациент должен знать суть БА, способы самостоятельного купирования приступа удушья, ситуации, когда необходимо вызвать врача, индивидуальные триггеры астмы, которых следует избегать, признаки ухудшения состояния и бронхиальной проходимости, индивидуальную ежедневную дозу профилактических препаратов для контроля астмы.



Острый бронхит — воспалительное заболевание бронхов, преимущественно инфекционного генеза, проявляющееся кашлем (сухим или с выделением мокроты), продолжающееся не более 3 недель. Как правило, врачу приходится иметь дело с острым бронхитом инфекционного происхождения, который может иметь вирусную или бактериальную этиологию.

Чаще всего острый бронхит вызывается вирусами: это вирус гриппа А и В; вирус парагриппа; риновирусы; респираторно-синцитиальный вирус; аденовирусы.

Бактериальный острый бронхит вызывается следующими возбудителями: микоплазма, хламидофила, пневмококк, гемофильная палочка, возбудитель коклюша. Следует отметить, что гемофильная палочка и пневмококк вызывают острый бронхит чаще у лиц пожилого возраста и у пациентов со сниженным иммунитетом, у молодых лиц наиболее частой причиной острого бронхита является микоплазма (*Mycoplasma pneumoniae*) и хламидофила (*Chlamydomphila pneumoniae*). Сравнительно редко причиной острого бронхита может быть моракселла.

Острый бронхит может иметь неинфекционную природу (ожоговый, токсический от вдыхания паров аммиака, двуокиси серы и других токсических веществ). Выяснение этиологических факторов имеет значение для решения вопроса об этиологическом лечении, в частности о необходимости антибактериальной терапии.

Лечение острого бронхита при неосложненном течении проводится амбулаторно.

## Лечебная программа

Лечебная программа включает следующие направления:

1. Режим, диета.
2. Физиотерапевтическое лечение.
3. Медикаментозное лечение:
  - противокашлевые средства;
  - муколитики;
  - бронходилататоры;
  - противовоспалительная терапия;
  - антиинфекционные препараты (антивирусные и антибактериальные).

## Режим, диета

Больные острым бронхитом обычно лечатся амбулаторно. Рекомендуется соблюдать постельный режим в периоде максимально выраженной клинической симптоматики, интоксикации, лихорадки, особенно если острый бронхит осложнил течение тяжелого гриппа. Следует устранить воздействие на больного факторов внешней среды, которые могут вызывать или усиливать кашель, одышку (необходимы проветривание квартиры, регулярная влажная уборка, устранение воздействия пыли, дыма, в частности, табачного, резких раздражающих запахов). Важно поддерживать оптимальную температуру и влажность воздуха в комнате, в которой находится больной, прекратить или хотя бы сократить курение.

Питание больного должно быть сбалансированным, витаминизированным. Необходимо обязательно предусмотреть употребление большого количества жидкости, в том числе рекомендуются кипяченое молоко, щелочные минеральные воды, липовый чай, что способствует разжижению и откашливанию мокроты, облегчению кашля, уменьшению интоксикации. Острому бронхиту часто сопутствуют трахеит, ларингит, поэтому из рациона на время болезни надо исключить острые приправы и соусы, пряности, которые могут раздражать заднюю стенку глотки и усиливать кашель.

## Физиотерапевтическое лечение

Как правило, при неосложненном течении острого бронхита специального физиотерапевтического лечения не требуется. Можно рекомендовать горячие ножные ванны, щелочные ингаляции (они улучшают отхождение мокроты). При развитии бронхообструктивного синдрома проводится электрофорез на грудную клетку веществ, расслабляющих гладкую мускулатуру бронхов (например, магния сульфата, эуфилина и др.). Полезен массаж грудной клетки.

## Медикаментозное лечение

### Применение противокашлевых средств

Противокашлевые средства применяются лишь при мучительном сухом кашле, особенно, если кашель беспокоит ночью и мешает больному спать. Как правило, противокашлевые средства применяют недолго, в течение 2-х (реже 3-х) дней. Обычно при достаточном приеме жидкостей начинает отходить мокрота, и кашель уменьшается. Подробно противокашлевые средства описаны в главе «Лечение хронической обструктивной болезни легких». Предпочтение отдается ненаркотическим противокашлевым препаратам центрального и периферического действия.

Препараты центрального действия избирательно угнетают кашлевой центр, не подавляют активность дыхательного центра и не вызывают пристрастия:

- глауцин по 50 мг в таблетках 2–3 раза в день;
- окселадин капсулы 40 мг — по 1 капсуле утром и вечером;
- бутамират — драже-форте 20 мг, по 1 драже 2–3 раза в день или сироп по 30 мл 3 раза в день;
- либексин в таблетках 0,1 г 2–3 раза в день.

Противокашлевые препараты периферического действия действуют на слизистую оболочку дыхательных путей как анестетик и уменьшают рефлекторную афферентную стимуляцию кашлевого рефлекса:

- преноксидиазин в таблетках по 100–200 мг внутрь 3 раза в сутки;
- леводропропизин по 20 капель 2–3 раза в сутки или по 10 мл сиропа 2–3 раза в сутки.

Значительно реже применяются наркотические противокашлевые средства центрального действия, так как они угнетают не только кашлевой, но и дыхательный центр, и могут вызывать привыкание. Обычно наркотические противокашлевые средства центрального действия назначают на короткий срок при отсутствии эффекта от ненаркотических противокашлевых средств:

- декстрометорфан — по 15 мг (1 чайная ложка сиропа) 3–4 раза в день;
- этилморфин — таблетки по 10 мг 2–3 раза в день;
- кодеин по 0,015 г 2–3 раза в день (обычно в составе таблеток кодтерпин (кодеин 0,015 г + натрия гидрокарбонат и терпингидрат по

0,25 г) или таблеток от кашля (кодеина 0,02 г + трава термопсиса в порошке 0,01 г + натрия гидрокарбонат и кора солодки в порошке по 0,2 г).

### Муколитические средства

Муколитические средства назначаются больному с острым бронхитом при наличии вязкой, трудноотделяемой мокроты.

Подробно об отхаркивающих средствах, в том числе и растительного происхождения — см. в главе «Лечение хронической обструктивной болезни легких».

Здесь отмечены наиболее активные отхаркивающие муколитические средства:

- амброксол внутрь в таблетках по 30 мг 3 раза в день в течение 2-х суток, в дальнейшем по 30 мг 2 раза в сутки в течение 5–7 дней; можно применять в ингаляциях по 2–3 мл 1–2 раза в сутки 7–10 дней;
- ацетилцистеин внутрь 600 мг в 1–2 приема (шипучие таблетки, растворяются в воде) в течение 7–10 дней; возможно применение в ингаляциях по 3 мл 1–2 раза в сутки;
- бромгексин внутрь в таблетках по 8 мг 1–2 таблетки 3 раза в день 7–10 дней;
- карбоцистеин внутрь в капсулах по 375 мг 2 капсулы 3 раза в день 7–10 суток.

### Бронходилататоры

Бронходилатирующие препараты применяются при остром бронхите при наличии клинических признаков бронхиальной обструкции. Они могут быть также полезны при особенно сильном, изнуряющем кашле с «посвистыванием». Подробно об ингаляционных формах бронходилататоров см. в главе «Лечение бронхиальной астмы». Здесь же отметим, что наиболее часто применяется сальбутамол (селективный  $\beta_2$ -адреностимулятор) в виде дозированного аэрозоля 1–2 вдоха (100–200 мкг) 2–3 раза в день; фенотерол (селективный  $\beta_2$ -адреностимулятор) 1–2 вдоха (100–200 мкг) 2–3 раза в день; ипратропиума бромид (атровент) — антихолинэргический бронходилататор 1–2 вдоха (20–40 мкг) 3 раза в сутки; беродуал (ипратропиума бромид 20 мкг + фенотерол 50 мкг) 1–2 вдоха 3 раза в день.

### Противовоспалительная терапия

Рекомендуется применение фенспирида (см. о нем подробно в главе «Лечение хронической обструктивной болезни легких»), обладающего

наряду с противовоспалительным действием способностью уменьшать количество и вязкость откашливаемой мокроты, а также значительно уменьшать интенсивность кашля.

Фенспирид назначается внутрь в таблетках по 80 мг 2 раза в день в течение 10–14 дней или в виде сиропа 15–30 мл 3 раза в сутки 10–14 дней.

### Антиинфекционная терапия

При остром бронхите вирусного генеза антибиотики не назначаются, так как они неэффективны при вирусной инфекции. При уверенности в вирусной этиологии острого бронхита в самые первые дни его развития можно применить противовирусный препарат ремантадин по 200 мг 3 раза в день внутрь в 1-й день заболевания гриппом, во 2-й и 3-й день 2 раза, в 4-й день — 1 раз.

Антибиотикотерапия больных с острым бронхитом проводится лишь по следующим показаниям:

- выделение гнойной мокроты и увеличение ее количества;
- значительное нарастание симптомов интоксикации и одышки.

При выборе антибиотика необходимо учитывать вид возбудителей, наиболее часто вызывающих развитие острого бронхита, о чем сказано в начале этой главы. Следует применять антибиотики широкого спектра действия и активные в отношении внутриклеточных микроорганизмов

(микоплазм, хламидий). Обычно применяют макролиды, фторхинолоны, биопарокс (фузафунгин), защищенный амоксициллин.

- азитромицин (сумамед) внутрь 500 мг 1 раз в день -1-й день, затем по 250 мг 1 раз в день 4 дня;
- амоксициллин/клавуланат (амоксиклав) табл. 625 мг 3 раза в день внутрь 5–7 суток;
- кларитромицин внутрь 250–500 мг 2 раза в день 5–7 дней;
- мидекамицин внутрь 400 мг 3 раза в день 5–7 дней;
- левофлоксацин внутрь 500 мг 1 раз в день 7 дней;
- моксифлоксацин внутрь 400 мг 1 раз в день 7 дней;
- биопарокс (фузафунгин) в ингаляциях 4 вдоха 4 раза в день 5–7 суток (см. в главе «Лечение хронической обструктивной болезни легких»).

В качестве альтернативных препаратов можно рекомендовать:

- доксициклин внутрь по 0,1 г 2 раза в сутки 7 дней;
- цефуроксим внутрь по 250–500 мг 2 раза в день 5–7 дней;
- эритромицин по 500 мг внутрь 4 раза в день 5–7 дней.

Прогноз при остром бронхите благоприятный. Выздоровление наступает через 10–14 дней.

## Определение

В Международной программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (пересмотр 2006 г.) — «Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease» (GOLD), основанной на докладе рабочей группы Национального Института сердца, легких и крови США и ВОЗ, приводится следующее определение заболевания.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — предотвратимое и курябельное заболевание с существенными внелегочными проявлениями, которые могут способствовать развитию тяжелого состояния у отдельных больных. Его легочный компонент характеризуется ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. Ограничение скорости воздушного потока обычно является прогрессирующим и связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов.

Сходное в основе своей, но более полное и более приемлемое для практического врача определение ХОБЛ приводится А. Г. Чучалиным и соавт. в Клинических рекомендациях «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2007) Российского респираторного общества.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое воспалительное заболевание:

- возникающее под воздействием различных факторов экологической агрессии (факторов риска), главным из которых является табакокурение;
- протекающее с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и паренхимы легких, формированием эмфиземы;
- характеризующееся частично обратимым или необратимым ограничением скорости воздушного потока;
- индуцированное воспалительной реакцией, отличающейся от воспаления при бронхиальной астме и существующей вне зависимости

от степени тяжести заболевания;

- развивающееся у предрасположенных лиц и проявляющееся кашлем с отделением мокроты, нарастающей одышкой;
- имеющее неуклонно прогрессирующий характер с исходом в хроническую дыхательную недостаточность и легочное сердце.

Ранее к ХОБЛ относили также бронхоэктазы, муковисцидоз, посттуберкулезный пневмосклероз, тяжелые формы бронхиальной астмы, так как при всех этих заболеваниях наблюдается частично обратимое ограничение воздушного потока. В настоящее время эти болезни не относятся к ХОБЛ, и этот термин перестал быть собирательным.

Как следует из названия, для хронической обструктивной болезни легких характерно ограничение скорости воздушного потока и обусловлено это, во-первых, поражением и обструкцией мелких бронхов (отсюда — популярное прежде название хронический обструктивный бронхит), во-вторых, деструкцией паренхимы легких (эмфизема). Принято считать, что обструкция мелких бронхов, и деструкция легочной паренхимы являются следствием воспаления, которое протекает с участием нейтрофилов (главная клетка, принимающая участие в развитии воспаления при ХОБЛ), макрофагов, Т-лимфоцитов, выделяющих большое количество провоспалительных цитокинов. Основным механизмом деструкции стенок альвеол и эмфиземы легких является дисбаланс эндогенных протеиназ и антипротеиназ, возникающий вследствие влияния воспалительных клеток, медиаторов воспаления, генетических факторов и оксидативного стресса.

Патологические изменения, характерные для ХОБЛ, обнаруживаются в бронхах хрящевых (более 2 мм в диаметре) 9–17 генерации, ацинусах, включающих респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы, мешочки, альвеолярную стенку, а также в легочных артериолах, венах, капиллярах.

Эмфизема приводит к нарушению прикрепления альвеол к мелким бронхам, уменьшению

эластической тяги легких, спадению мелких бронхов на выдохе и, следовательно, усугублению бронхиальной обструкции. Хронический воспалительный процесс вызывает ремоделирование бронхов и их сужение, что также способствует обструкции и ограничению воздушного потока.

У большинства больных ХОБЛ в клинической картине заболевания присутствуют выраженные признаки хронического бронхита и эмфиземы легких, реже наблюдается явное преобладание одного из этих состояний.

В последующем, по мере прогрессирования заболевания, развивается выраженная дыхательная недостаточность, а характерные морфологические изменения в сосудах малого круга (прекапиллярная гипертензия и пролиферация интимы артериол на начальных этапах, в последующем гипертрофия мышечной оболочки артериол, венул, утолщение стенки и уменьшение просвета этих сосудов) приводят к развитию хронической легочной гипертензии — «хронического легочного сердца».

ХОБЛ представляет собой важнейшую медицинскую и социальную проблему, являясь одной из ведущих причин инвалидизации и смертности во всем мире. Распространенность ХОБЛ в мире среди мужчин составляет 9,3, а среди женщин — 7,3 на 1000 населения (Miyaga, Lopes, 1996). По данным Национального института здоровья США, ХОБЛ занимает 4–5 место как причина смертности в возрастных группах старше 45 лет. Согласно данным Rutten-van Molken и Oostenbrink (2000), экономические расходы на

одного больного в год, связанные с ХОБЛ, составляют 1522 доллара США.

Результаты исследования «Global Burden of Disease Study» («Глобальный ущерб от болезни») 1996 г. позволили получить прогностические данные, согласно которым к 2020 г. ХОБЛ будет занимать по сумме лет, потерянных из-за преждевременной смерти, и лет жизни в состоянии нетрудоспособности (показатель DALY — Disability — Adjusted Life Years) 5-е место среди всех заболеваний в мире (после ИБС, депрессии, дорожных происшествий и цереброваскулярных заболеваний).

## Классификация

Лечение ХОБЛ проводится с учетом классификации заболевания. В международной программе GOLD (2006) предлагается простая спирометрическая классификация с выделением 4 стадий и степеней тяжести заболевания (табл. 4.1).

В международной программе GOLD (2003) в классификации выделялась стадия 0 — риск развития болезни, которая рассматривается как предболезнь, характеризуется хроническим кашлем и продукцией мокроты, но при этом спирометрические показатели нормальны. Эта стадия не включена в классификацию ХОБЛ в новой версии GOLD (2006), но врач должен помнить о ней в связи с риском развития ХОБЛ.

Устранение воздействия этиологических факторов на этой стадии (в первую очередь прекращение активного и пассивного курения) предотвращает развитие ХОБЛ. Обращает на себя

Таблица 4.1. Спирометрическая классификация степеней тяжести ХОБЛ на основании постбронходилатационного значения ОФВ<sub>1</sub>

Стадия	Спирометрические показатели
Стадия I — легкая	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ < 0,70 ОФВ <sub>1</sub> ≥ 80 % от должной величины
Стадия II — средней тяжести	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ < 0,70 50% ≤ ОФВ <sub>1</sub> < 80 % от должной величины
Стадия III — тяжелая	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ < 0,70 30% ≤ ОФВ <sub>1</sub> < 50 % от должной величины
Стадия IV — крайне тяжелая	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ < 0,70 ОФВ <sub>1</sub> < 30 % от должной величины или < 50 % от должной величины + хроническая дыхательная недостаточность и/или правожелудочковая недостаточность

### Примечания:

- все значения ОФВ<sub>1</sub> (объема форсированного выдоха за 1-ю секунду) и ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) относятся к постбронходилатационным;
- дыхательная недостаточность: парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO<sub>2</sub>) менее 60 мм рт. ст. при дыхании воздухом на уровне моря (при этом парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови (PaCO<sub>2</sub>) может быть или не быть больше 50 мм рт. ст.

внимание тот факт, что в классификации ХОБЛ (GOLD, 2006) для каждой стадии приводится постбронходилатационное значение отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ , тем самым подчеркивается важность и обязательность этого показателя для постановки диагноза ХОБЛ. Определение отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  признается наиболее чувствительным тестом в диагностике ограничения воздушного потока. Снижение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$  является ранним признаком снижения скорости воздушного потока даже при сохранении  $ОФВ_1 > 80\%$  от должной величины.

Стадия и степень тяжести ХОБЛ отражается величиной  $ОФВ_1$  в постбронходилатационной пробе. Характерными симптомами ХОБЛ являются хроническая и прогрессирующая одышка, кашель и продукция мокроты, причем, хронический кашель с отделением мокроты может за многие годы предшествовать развитию ограничения воздушного потока.

## Клиническая симптоматика стадий ХОБЛ

Более детальная клиническая симптоматика стадий ХОБЛ может быть представлена следующим образом.

### 1. Стадия I — легкое течение ХОБЛ

Эта стадия обычно сопровождается кашлем с отделением мокроты, однако это бывает не у всех больных. Одышки на этой стадии заболевания нет. Спирография выявляет обструктивные изменения.

$ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ ,  $ОФВ_1 > 80\%$  от должной величины.

При I стадии ХОБЛ больной может даже не подозревать о наличии у него нарушения функции легких.

### 2. Стадия II — среднетяжелое течение ХОБЛ

Для этой стадии характерно прогрессирование клинической симптоматики, особенно в периоде обострения заболевания, усиление кашля и отделения мокроты, появляется одышка при физической нагрузке. По данным спирографического исследования наблюдается дальнейшее увеличение обструктивных нарушений ( $ОФВ_1$  больше 50%, но меньше 80% от должных величин,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ ). Больные обращаются за медицинской помощью в связи с одышкой или обострением болезни.

Повторные обострения ХОБЛ снижают качество жизни больных и требуют соответствующей терапии.

### 3. Стадия III — тяжелое течение ХОБЛ

Клиническими особенностями этой стадии являются прежде всего нарастающая одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, в периоде обострения — выраженный кашель с мокротой. Характерно дальнейшее увеличение ограничения воздушного потока ( $ОФВ_1 > 30\%$ , но  $< 50\%$  от должной величины,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ ). Качество жизни пациентов неудовлетворительное.

### 4. Стадия IV — крайне тяжелое течение ХОБЛ

Как указано в федеральной программе РФ «Хроническая обструктивная болезнь легких» под ред. А. Г. Чучалина (МЗ РФ, Научно-исследовательский институт пульмонологии МЗ РФ, 2004), «на этой стадии качество жизни заметно страдает, а обострения могут быть угрожающими для жизни, болезнь приобретает «инвалидизирующее течение». У больного имеются ярко выраженные клинические признаки дыхательной недостаточности (одышка, цианоз), сочетающиеся с падением парциального напряжения кислорода в артериальной крови ниже 60 мм рт. ст. при дыхании воздухом на уровне моря (при этом парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови  $PaCO_2$  может быть или не быть больше 50 мм рт. ст). Бронхиальная обструкция резко выражена клинически и по данным спирографии ( $ОФВ_1$  меньше 30% от должной величины или меньше 50% от должной при наличии у больного клинических признаков дыхательной недостаточности;  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ ). На этой стадии у большинства больных определяются клинические и инструментальные признаки хронической легочной гипертензии (хронического легочного сердца) и часто - правожелудочковой недостаточности.

## Основные цели и направления лечения ХОБЛ

Согласно Международной программе GOLD (2006), сразу же после установления диагноза ХОБЛ должны быть определены и в последующем реализованы следующие основные цели лечения:

- Предупреждение прогрессирования заболевания.
- Уменьшение (облегчение) клинической симптоматики заболевания.
- Повышение толерантности к физической нагрузке.
- Профилактика и лечение осложнений ХОБЛ.
- Профилактика и лечение обострений ХОБЛ.
- Улучшение качества жизни.
- Снижение смертности.

Необходимо, конечно, стремиться к максимальному достижению указанных целей, но с минимальными побочными эффектами проводимой терапии.

Достижению целей способствуют следующие основные направления лечения ХОБЛ (согласно федеральной программе РФ «Хроническая обструктивная болезнь легких», 2004):

- Снижение влияния факторов риска.
- Образовательные программы.
- Лечение ХОБЛ при стабильном состоянии.
- Лечение обострения ХОБЛ.

### Снижение влияния факторов риска развития ХОБЛ

Это направление является очень важным на всех стадиях заболевания, так как снижение влияния факторов риска развития ХОБЛ не только снижает вероятность развития ХОБЛ, но и предупреждает или значительно уменьшает прогрессирование заболевания.

Согласно GOLD (2006), факторы риска ХОБЛ подразделяются на 2 большие группы:

- внутренние факторы (генетическая предрасположенность, гиперреактивность дыхательных путей, рост легких);
- внешние факторы (курение табака, профессиональная пыль и химикаты, домашние воздушные загрязнители, инфекции, социально-экономический статус).

### Внутренние факторы риска ХОБЛ

#### Генетические факторы

В настоящее время точно установлена роль наследственного дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина в развитии ХОБЛ.  $\alpha_1$ -Антитрипсин является основным ингибитором сывороточных протеиназ. Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина приводит к раннему развитию выраженной панилобулярной эмфиземы. Описан ряд генов, которые могут влиять на развитие ХОБЛ (гены-кандидаты): гены микро-

сомальной эпоксидной гидролазы, глутатион-S-трансферазы, компонента комплемента GcG, цитокина фактора некроза опухоли- $\alpha$  и др.

Повлиять на генетические факторы, разумеется, невозможно, но следует помнить, что среди больных ХОБЛ, имеющих указанные генетические дефекты, устранение других факторов риска ХОБЛ имеет особенно важное значение.

#### Гиперреактивность бронхов

Гиперреактивность бронхов обусловлена генетическими и внешними факторами (вдыханием табачного дыма, других загрязнителей, содержащихся в воздухе, в частности, профессиональных). Наибольшее значение имеет гиперреактивность бронхов в развитии бронхиальной астмы, а в происхождении ХОБЛ ее роль окончательно не определена, но предполагается в предупреждении обострений ХОБЛ. Конечно, имеет значение устранение внешних факторов (они изложены далее), что приведет к уменьшению гиперреактивности бронхов.

#### Рост легких

Недостаточное развитие легких наблюдается во время нарушения созревания плода, при низком весе ребенка при рождении. Дети с нарушением развития (роста) легких всегда имеют низкие показатели вентиляционной функции легких по данным спирометрии и высокий риск развития ХОБЛ. Данный фактор риска развития ХОБЛ скорректировать невозможно.

### Внешние факторы риска ХОБЛ

Принято считать, что среди внешних факторов риска наибольшее значение в развитии ХОБЛ имеют табачный дым, профессиональная пыль и химические вещества, содержащиеся в воздухе (пары кислот, щелочей, различные виды дыма).

#### Курение табака, вдыхание табачного дыма (активное и пассивное)

Роль этого фактора в развитии ХОБЛ велика. Общепринятой является точка зрения, что прекращение курения — единственный наиболее эффективный способ, позволяющий значительно снизить риск развития и прогрессирования ХОБЛ. Если пациент будет продолжать курить, замедлит прогрессирование ХОБЛ невозможно. Таким образом, прекращение курения — это тот

самый первый шаг, с которого необходимо начинать лечение ХОБЛ. Следует отметить, однако, что не у всех курильщиков развивается выраженной ХОБЛ, что свидетельствует, вероятно, о том, что на развитие ХОБЛ при курении влияют также генетические факторы. Доля таких пациентов среди всех больных ХОБЛ невелика. Чем дольше курит пациент и чем больше ежедневно выкуривает сигарет, тем больше риск развития и прогрессирования ХОБЛ.

В федеральной программе РФ «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2004) указывается, что для прекращения курения эффективны только два метода — никотинзаместительная терапия (никотиновая жевательная резинка, ингалятор, назальный спрей, кожный аппликатор) и беседы врачей и медперсонала с пациентом. А. Г. Чучалин и соавт. в «Практическом руководстве по лечению табачной зависимости» (2001) приводят 3 программы:

- длительная лечебная программа (от 6 месяцев до 1 года) с целью полного отказа от курения;
- короткая лечебная программа (от 1 до 3 мес.) с целью снижения курения и усиления мотивации к отказу от курения;
- программа снижения интенсивности курения (в течение 1 месяца интенсивность курения удастся снизить в 1,5–2 раза).

Во время бесед врача с пациентом целесообразно не только разъяснять вред курения и убеждать прекратить курить, но и подчеркнуть, что до настоящего времени не существует лекарственных средств, способных замедлить прогрессирующее снижение функции легких, если больной продолжает курить. Лекарственные препараты могут только улучшить самочувствие больных, несколько уменьшая на определенный период времени симптоматику заболевания. В настоящее время разрабатывается новое направление в лечении никотиновой зависимости — вакцина против циркулирующего в крови никотина.

### *Прекращение влияния производственных вредных факторов, атмосферных и домашних поллютантов*

Роль производственных факторов, профессиональных вредностей (пары кислот, щелочей, различные виды пыли, в том числе угольной, дым, другие ирританты) в развитии ХОБЛ очень велика, особенно у курящих людей. Профессиональная пыль и другие производственные вредности и табачный дым взаимно усиливают отрицательное влияние на бронхопульмональ-

ную систему. Роль домашних поллютантов, находящихся в воздухе жилища, несколько менее значима, но также актуальна.

С целью уменьшения отрицательного воздействия производственных вредностей рекомендуются следующие мероприятия:

- обеспечение строгого санитарно-гигиенического контроля за воздухом на рабочем месте;
- соблюдение правил личной гигиены и техники безопасности на работе;
- настойчивое информирование работающих о необходимости немедленного прекращения курения;
- элиминация или уменьшение воздействия вредных веществ на рабочем месте;
- своевременное выявление ХОБЛ на ранних стадиях развития, лечение и трудоустройство пациентов с целью профилактики прогрессирования заболевания;
- интенсивная и постоянная просветительско-образовательная работа с работающими и административной предприятия.

В квартире, где живет пациент с ХОБЛ, необходимо предусмотреть регулярную уборку, проветривание, использование современных пылесосов, очистителей воздуха, воздушных фильтров, вытяжных шкафов на кухне.

### **Образовательные программы**

Все больные должны пройти обучение в школах для пациентов, страдающих ХОБЛ (при поликлиниках, пульмонологических стационарах). Медицинскому образованию больных по проблеме ХОБЛ следует уделять внимание во время врачебного приема. Пациенты должны получить основные сведения о сути заболевания, причинах и механизмах его развития, мерах профилактики прогрессирования и обострения ХОБЛ, лечебных мероприятиях, социальной значимости ХОБЛ. Особенно важно доказать необходимость прекращения курения. Необходимо снабдить пациентов научно-популярной литературой по ХОБЛ.

В Международной программе GOLD (2006) предлагаются следующие темы для образования пациентов:

- информация и рекомендации по устранению факторов риска
- информация о природе ХОБЛ
- обучение пользованию ингаляторами с бронходилатирующими веществами и другим методам лечения распознавание и лечение обострений



- мероприятия по уменьшению одышки
- информация об осложнениях ХОБЛ
- информация о кислородной терапии
- предварительные распоряжения и вопросы, связанные с окончанием жизненного пути.

### Лечение ХОБЛ при стабильном течении заболевания

Основными направлениями лечения ХОБЛ при стабильном течении заболевания являются:

- медикаментозная терапия (бронходилататоры, глюкокортикоиды, муколитики, вакцины, антиоксиданты, эреспал, стимуляторы дыхания);
- кислородотерапия;
- реабилитационные мероприятия (физические тренировки, коррекция нутритивного статуса, психологическая поддержка);
- хирургическое лечение;

### Лекарственная терапия

С позиций доказательной медицины установлены следующие основные положения медикаментозной терапии ХОБЛ (GOLD, 2006):

- ступенчатый принцип усиления терапии в зависимости от степени тяжести заболевания;
- общим принципом ведения больных стабильной ХОБЛ должен быть индивидуальный подход с учетом симптоматики и нарушения качества жизни;
- для пациентов с ХОБЛ образование в плане здорового образа жизни играет важную роль не только в прекращении курения (уровень доказательности А), но и может играть роль в повышении сопротивляемости болезни;
- не существует лекарственных препаратов, которые могли бы повлиять на долгосрочное снижение легочной функции, являющееся отличительным признаком этого заболевания (уровень доказательности А); вместе с тем, медикаментозная терапия используется для уменьшения и профилактики симптомов и/или осложнений;
- бронходилатирующие средства занимают центральное место в лечении ХОБЛ (уровень доказательности А), они применяются как при необходимости, так и в качестве регулярной базисной терапии для предупреждения или уменьшения симптомов и обострений;
- основными бронходилататорами являются  $\beta_2$ -агонисты, антихолинергические средства и метилксантины, которые применяются изо-

лированно или в комбинации между собой (уровень доказательности А);

- регулярное лечение длительно действующими бронходилататорами более эффективно и более удобно, чем лечение бронходилататорами короткого действия (уровень доказательности А);
- добавление ингаляционных глюкокортикостероидов к бронходилатирующей терапии на регулярной основе целесообразно для больных ХОБЛ с выраженной клинической симптоматикой с ОФВ1 < 50 % по отношению к должной величине (стадия III — тяжелая и стадия IV — крайне тяжелая) и при часто повторяющихся обострениях (уровень доказательности А);
- длительное лечение системными глюкокортикоидами не рекомендуется в связи с неблагоприятным соотношением эффективности/риск (уровень доказательности А);
- противогриппозная вакцинация больных ХОБЛ может уменьшить частоту тяжелых обострений (уровень доказательности А). Пневмококковая полисахаридная вакцина рекомендуется пациентам с ХОБЛ в возрасте 65 лет и старше и пациентам с ХОБЛ в возрасте моложе 65 лет с ОФВ1 < 40 % от должной величины (уровень доказательности В);
- всем больным ХОБЛ полезны физические тренировки, которые повышают толерантность к физическим нагрузкам и уменьшают одышку и слабость (уровень доказательности А);
- длительная кислородная терапия (> 15 часов в день) у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью увеличивает выживаемость (уровень доказательности А).

Правильно проводимая медикаментозная терапия ХОБЛ позволяет:

- контролировать симптоматику заболевания;
- уменьшить частоту и тяжесть обострений;
- улучшить толерантность к физическим нагрузкам;
- улучшить качество жизни.

Однако, как было указано выше, несмотря на большое значение и необходимость медикаментозной терапии, она не позволяет предупредить снижение функции легких, что является отличительной чертой ХОБЛ (Burge и соавт., 2000) (уровень доказательности А). Тем не менее, это положение не должно смущать пациента и врача и не должно быть препятствием к применению лекарственных средств для лечения ХОБЛ.

Необходимо подчеркнуть важность и обязательность принципа ступенчатого усиления терапии ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания (при этом, в отличие от бронхиальной астмы, как правило, не удается перевести больного с высокой на более низкую ступень лечения). Регулярное медикаментозное лечение должно проводиться длительное время на одном и том же уровне (ступени), если при этом отсутствуют побочные эффекты лекарственных препаратов и не ухудшается течение ХОБЛ. Медикаментозная терапия должна проводиться под обязательным и регулярным контролем клинической симптоматики заболевания и показателей бронхиальной проходимости, определяемых спирометрически (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ) или путем определения мощности воздушной струи на выдохе (пиковой скорости выдоха) с помощью пикофлоуметрии. При ухудшении состояния необходимо своевременно переводить больного на более высокую ступень лечения.

В лечении ХОБЛ применяются следующие лекарственные средства:

- бронхолитики ( $\beta_2$ -адреностимуляторы, антихолинергические средства, теофиллины пролонгированного действия);
- глюкокортикоиды;
- вакцины;
- муколитические средства;
- отхаркивающие средства;
- антиоксиданты;
- иммуномодуляторы;
- фенспирид (эрсспал).

### *Бронходилатирующие средства (бронхолитики)*

Бронходилатирующие средства вызывают ослабление гладкой мускулатуры бронхов и повышают скорость потока воздуха на выдохе. Бронходилататоры занимают центральное место в медикаментозной терапии ХОБЛ и могут применяться для облегчения или купирования выраженной или усиливающейся симптоматики ХОБЛ (назначение по потребности) или регулярно для предупреждения усиления основных признаков заболевания.

В настоящее время сформулированы следующие основные принципы бронхолитической терапии при ХОБЛ:

- бронхолитики — главные препараты в симптоматическом лечении ХОБЛ (уровень доказательности А);
- предпочтительным методом применения бронхолитиков при ХОБЛ является ингаляционный;

- бронхолитики применяются «по требованию» (для уменьшения или купирования симптоматики ХОБЛ) или длительно и регулярно для предупреждения обострения бронхиальной обструкции (уровень доказательности А);
- препаратами первого ряда в лечении ХОБЛ являются антихолинергические препараты (М-холинолитики), и они должны применяться обязательно при всех степенях тяжести ХОБЛ;
- регулярное лечение длительно действующими бронхолитиками более эффективно и более удобно по сравнению с бронхолитиками короткого действия, и рекомендуется, и должно применяться при средне-тяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ (уровень доказательности А);
- выбор препарата-бронхолитика (М-холинолитик,  $\beta_2$ -адреностимулятор, теофиллин, комбинация препаратов) зависит прежде всего от индивидуальной их эффективности и отсутствия побочных эффектов, при этом теофиллины являются препаратами «второй линии» и добавляются к регулярной ингаляционной бронходилатирующей терапии при тяжелом течении ХОБЛ (уровень доказательности В);
- комбинация бронхолитиков с разными механизмами и длительностью действия может увеличить степень бронходилатации, при этом уменьшается количество побочных эффектов. Сочетание короткодействующих  $\beta_2$ -адреномиметиков и антихолинергических препаратов в большей степени увеличивает ОФВ<sub>1</sub>, чем раздельное применение препаратов, и не приводит к развитию тахифилаксии через 90 дней лечения (уровень доказательности А).

При лечении такими бронходилататорами как М-холинолитики и  $\beta_2$ -адреностимуляторы, как правило, применяют ингаляционные формы этих препаратов, реже  $\beta_2$ -адреностимуляторы применяются внутрь или внутривенно.

Средства доставки ингаляционных препаратов подразделяются на дозированные аэрозольные ингаляторы, дозированные аэрозольные ингаляторы со спейсерами, порошковые ингаляторы (активируются вдохом), небулайзеры. Преимущества и недостатки названных ингаляционных устройств подробно обсуждены в главе «Лечение бронхиальной астмы». Здесь же отметим, что для больных ХОБЛ, особенно детей и больных пожилого возраста, больше подходят дозированные аэрозольные ингаляторы со спейсерами, порошковые ингаляторы, ингаляторы «легкого дыхания». В Международном документе GOLD

(2003) указывается, что небулайзеры не рекомендуются для планового лечения, так как они дороги и требуют определенного ухода.

Антихолинергические бронходилататоры (М-холинолитики)

Антихолинергические препараты являются специфическими антагонистами мускариновых рецепторов и ингибируют холинергическую бронхоконстрикцию. В дыхательных путях существуют 3 типа мускариновых рецепторов. М<sub>1</sub>-холинорецепторы локализованы в парасимпатических ганглиях, при их блокаде уменьшается или предотвращается рефлекторная бронхоконстрикция. М<sub>2</sub>-рецепторы расположены на окончаниях блуждающего нерва, при их блокаде нарушается высвобождение ацетилхолина из нервного окончания в синаптическую щель. М<sub>3</sub>-рецепторы находятся на поверхности гладкомышечных и секреторных клеток (бронхиальные железы, бокаловидные клетки) бронхов. При возбуждении М<sub>3</sub>-рецепторов под влиянием нейромедиатора блуждающего нерва ацетилхолина развивается бронхоконстрикция и возрастает мукосекреторная активность бронхиальных желез. При блокаде М<sub>3</sub>-рецепторов происходит бронходилатация.

М-холинолитики блокируют действие ацетилхолина (нейромедиатора блуждающего нерва) на уровне М<sub>3</sub>-рецепторов, а короткодействующие препараты также на уровне

М<sub>2</sub>-рецепторов, вследствие чего наступает бронходилатация и уменьшается продукция мокроты в бронхах.

Антихолинергические бронходилатирующие препараты (М-холинолитики) являются средствами первого выбора при лечении ХОБЛ, так как они устраняют чрезмерное влияние парасимпатической нервной системы на гладкую мускулатуру бронхов, а, как известно, именно парасимпатикотония является ведущим обратимым компонентом бронхиальной обструкции. Учитывая вышесказанное, антихолинергические средства должны применяться при любой степени тяжести ХОБЛ.

Важным свойством антихолинергических препаратов является сохранение активности этих препаратов даже при длительном лечении ими и у пожилых людей, так как чувствительность М-холинорецепторов к антихолинергическим препаратам сохраняется независимо от продолжительности лечения и возраста больных.

Антихолинергические (М-холинолитические) бронходилатирующие средства подразделяются на две группы:

- антихолинергические препараты короткого действия;
- антихолинергические препараты длительного действия.

В табл. 4.2 приведены формы выпуска, длительность действия и дозы антихолинергических препаратов.

Таблица 4.2. Свойства и дозы антихолинергических препаратов

Препарат	Разовая доза (ДАИ, ПИ), мкг	Разовая доза (небулайзер), мг/мл	Начало действия, мин	Пик действия, мин	Длительность действия, мин
<i>Препараты короткого действия</i>					
Ипратропиума бромид (атровент)	20 (ДАИ)	0,5 (2 мл)	5–30	60–120	6–8
Окситропиума бромид	100 (ДАИ)	1,5 (1 мл)	5–30	60–120	7–9
<i>Препарат длительного действия</i>					
Тиотропия бромид (спирива)	18 (ПИ)	–	30–60	120–360	> 24
<i>Комбинированные препараты (антихолинергические + β<sub>2</sub>-адреностимуляторы короткого действия в одном ингаляторе)</i>					
Фенотерол + ипратропиума бромид (беродуал)	50/20 (ДАИ)	1,0/0,5 (2 мл)	3–15	30–60	6–8
Сальбутамол + ипратропиума бромид (комбивент)	100/20 (ДАИ)	3,0/0,5 (2,5 мл)	3–15	30–60	6–8

Примечание: ДАИ — дозированный взвешенный ингалятор; ПИ — порошковый ингалятор.

### Антихолинергические бронходилататоры короткого действия

Наиболее широко применяемым препаратом является *ипратропиума бромид* (атровент). Он выпускается в виде дозированного аэрозольного ингалятора. Форма, не содержащая фреон, называется *атровент Н*.

Рекомендуется применять атровент в дозе 40 мкг (2 вдоха) 4 раза в день, общая суточная доза не должна превышать 12 вдохов. В периоде обострения можно применять с помощью небулайзера (0,5 мг каждые 30 мин в течение 1,5 ч, далее каждые 2–4 ч по требованию). Бронходилатирующий эффект начинается через 5–15 минут (у некоторых пациентов даже через 30 минут), достигает максимума через 1–2 часа и продолжается около 6–8 часов. Атровент оказывает не только бронходилатирующее действие, но и уменьшает секрецию бронхиальных желез, при этом не ухудшается мукоцилиарный транспорт, а отхождение мокроты даже улучшается.

Побочные эффекты атровента наблюдаются редко: головная боль, сухость во рту, тошнота. Абсорбция атровента слизистой оболочкой бронхов очень мала, поэтому побочные эффекты, обусловленные системным антихолинергическим действием, развиваются редко (тахикардия, нарушение аккомодации, уменьшение секреции потовых желез, задержка мочеиспускания, обострение глаукомы). Применение ипратропиума бромида (атровента) с помощью небулайзера может вызвать приступ глаукомы.

*Окситропиума бромид* применяется в виде дозированного аэрозольного ингалятора по 2 вдоха (200 мкг) 4 раза в день. Свойства окситропиума бромида близки к свойствам ипратропиума бромида.

В многочисленных исследованиях, выполненных с позиций доказательной медицины, *роль антихолинергических препаратов в лечении ХОБЛ* определена следующим образом:

- обладают более продолжительным бронходилатирующим эффектом по сравнению с  $\beta_2$ -адреностимуляторами короткого действия (уровень доказательности А);
- длительное применение антихолинергических препаратов короткого действия более эффективно, чем длительная монотерапия  $\beta_2$ -адреностимуляторами короткого действия (уровень доказательности А);
- применение антихолинергических препаратов короткого действия 4 раза в день значительно улучшает общее состояние больных, качество жизни, а при длительном применении

также и качество сна у больных ХОБЛ (уровень доказательности А);

- короткодействующие антихолинергические препараты в виде монотерапии или в комбинации с  $\beta_2$ -адреностимуляторами короткого действия уменьшают количество обострений ХОБЛ.

### Антихолинергические препараты длительного действия

В настоящее время имеется только один ингаляционный антихолинергический препарат длительного действия — *тиотропия бромид* (спирива). Он выпускается в виде дозированного порошкового ингалятора (капсулы с порошком по 18 мкг ингалируются с помощью ингалятора Ханди Халер). Тиотропия бромид обладает кинетической селективностью по отношению к  $M_1$  и  $M_3$ -рецепторам. Это означает, что препарат, несмотря на высокую степень сродства ко всем трем типам мускариновых рецепторов, имеет значительно замедленную диссоциацию с  $M_3$ - и  $M_1$ -рецепторами, что обеспечивает длительную блокаду холинэргической бронхоконстрикции. Диссоциация тиотропия бромида с  $M_2$ -рецепторами более быстрая, чем с  $M_3$ - и  $M_1$ -рецепторами.

Биодоступность препарата при ингаляционном применении составляет 19,5 %. Важнейшим свойством тиотропия бромида является длительное (> 24 часов) бронходилатирующее действие, что позволяет применять его 1 раз в сутки (1 ингаляция = 18 мкг). Такая продолжительная бронходилатация регистрируется не только при однократном применении тиотропия бромида, но сохраняется также при его длительном приеме в течение 12 месяцев. Установлено, что холинолитическое действие тиотропия бромида в дозе 18 мкг (1 ингаляция) в сутки приблизительно в 10 раз превосходит это же действие антихолинергического препарата короткого действия ипратропиума бромида.

Тиотропия бромид вызывает появление побочных реакций очень редко, и они не резко выражены (обычно речь идет о небольшой сухости во рту).

### Роль тиотропия бромида в лечении ХОБЛ с позиций доказательной медицины

В течение 2000–2002 г. г. выполнены исследования (Casaburi и соавт., 2000; Litnec и соавт., 2000; Casaburi и соавт., 2002; Witsen и соавт., 2002), характеризующие роль и место тиотропия бромида в лечении ХОБЛ следующим образом:

- продолжительное (в течение 12 месяцев) лечение тиотропия бромидом обеспечивает бронходилатацию на протяжении всего времени лечения;
- длительное (в течение 12 месяцев) применение тиотропия бромида улучшает показатели бронхиальной проходимости, вызывает регресс (!) респираторной симптоматики, снижает частоту обострений ХОБЛ, удлиняет ремиссию, уменьшает число госпитализаций по поводу обострения заболевания, улучшает качество жизни.

Таким образом, длительное лечение тиотропия бромидом оказывает благоприятное влияние на течение ХОБЛ. Выше указывалось, что ни один из бронходилатирующих препаратов не способен повлиять на долгосрочное снижение легочной функции. В этом отношении тиотропия бромид выгодно отличается от всех других бронходилататоров, так как при лечении этим препаратом в течение 12 месяцев снижение ОФВ<sub>1</sub> за год составило 12,4 мл, а в группе плацебо — за этот же срок ОФВ<sub>1</sub> снизился на 58 мл. Возможно, это первый препарат, который задерживает прогрессирующее снижение легочной функции у больных ХОБЛ. Все вышеизложенное позволяет считать тиотропия бромид самым оптимальным препаратом для лечения ХОБЛ.

### $\beta_2$ -Адреностимуляторы

Бронходилатирующий эффект  $\beta_2$ -адреностимуляторов обусловлен стимуляцией  $\beta_2$ -адренорецепторов, которые широко представлены в гладкой мускулатуре бронхов, причем плотность этих рецепторов возрастает по мере уменьшения диаметра бронхов.

После поступления  $\beta_2$ -адреностимулятора в дыхательные пути он взаимодействует с  $\beta_2$ -адренорецептором миоцита бронхов, при этом меняется конформация рецептора, увеличивается количество внутриклеточного цАМФ, активируется протеинкиназа А и снижается внутриклеточная концентрация кальция, следствием чего является расслабление гладкой мускулатуры бронхов (бронхолитический эффект).

Кроме основного бронходилатирующего эффекта  $\beta_2$ -адреностимуляторы обладают также следующими дополнительными эффектами: улучшают мукоцилиарный транспорт (активируют функционирование мерцательного эпителия бронхов) и способствуют отхождению мокроты; уменьшают синтез лейкотринов и проницаемость капилляров (т. е. обладают в определенной мере противовоспалительным эффектом).

В зависимости от продолжительности и начала действия  $\beta_2$ -адреностимуляторы подразделяются на препараты быстрого, но короткого действия (сальбутамол, фенотерол, тербуталин), которые начинают свое действие через 5 мин (некоторые через 5–10 минут) и продолжают действовать в течение 4–6 часов. Препараты длительного действия (сальметерол, формотерол) действуют около 12 часов и даже дольше, начало действия у сальметерола — через 10–30 минут после ингаляции, а формотерола — через 5–7 минут. Применяемые в настоящее время для лечения ХОБЛ  $\beta_2$ -адреностимуляторы являются высокоселективными, т. е. стимулируют  $\beta_2$ -адренорецепторы бронхов и практически не оказывают влияния на  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда. Однако следует отметить, что при значительном превышении рекомендуемых доз  $\beta_2$ -адреностимуляторы могут снизить свою селективность и оказать неблагоприятное влияние на миокард. Подробно о  $\beta_2$ -адреностимуляторах см. главу «Лечение бронхиальной астмы». Здесь же приведены лишь основные сведения о применении  $\beta_2$ -адреностимуляторов при ХОБЛ.

Характеристика основных  $\beta_2$ -адреностимуляторов, применяемых при ХОБЛ, представлена в табл. 4.3.

### *Роль $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия в лечении ХОБЛ*

Согласно международному документу GOLD (2006), при I, II, III, IV стадиях ХОБЛ короткодействующие бронходилататоры должны применяться по требованию для борьбы с одышкой и приступами кашля, т. е. при значительном ухудшении состояния больных, усугублении нарушений функции внешнего дыхания. Эта рекомендация в полной мере относится к  $\beta_2$ -адреностимуляторам короткого действия. Наиболее часто применяемыми из них являются сальбутамол и фенотерол. Дозы препаратов указаны далее в разделе «Лечение ХОБЛ на стадии обострения». Действие этих препаратов в ингаляционной форме наступает быстро, уже через 5 минут после ингаляции, что проявляется с уменьшением одышки, улучшением отхождения мокроты. Однако следует заметить, что при развитии выраженной эмфиземы легких, больших морфологических изменений бронхов и у лиц пожилого возраста бронходилатирующий эффект  $\beta_2$ -адреностимуляторов быстрого действия ослабевает.

Наиболее эффективны  $\beta_2$ -адреностимуляторы при I стадии (легкое течение) ХОБЛ.

Таблица 4.3. Характеристика ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов, применяемых для лечения ХОБЛ

Международное название	Торговое название	Разовая доза, мкг ДАИ	Разовая доза, мкг ПИ	Разовая доза, мг небулайзер	Начало действия, мин	Пик Действия, мин	Длительность действия, часы
Сальбутамол	Вентолин	100	—	—	5	30–60	4–6
	Вентолин — небулы	—	—	2,5–5,0	5	30–60	4–6
	Вентолин «Легкое дыхание»	100	—	—	5	30–60	4–6
	Сальбен	—	200	—	5	30–60	4–6
	Сальгим	—	—	2,5–5,0	5	30–60	4–6
	Саламол-эко	100	—	—	5	30–60	4–6
Тербуталин		200		5,0–10,0	5	30–60	4–6
Фенотерол	Беротек, Н (бесфреоновый)	100	—	—	5	30–60	4–6
	Беротек			0,5–2,0	5	30–60	4–6
Сальметерол	Серевент	25, 50	25, 50		10–30	120–360	≥ 12
Формотерол	Оксис	—	4,5; 9,0	—	5–7	120–360	≥ 12
	Форадил	—	12,0	—	5–7	120–360	≥ 12

Примечания: ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор; ПИ — порошковый ингалятор.

Не рекомендуется регулярное (постоянное) применение  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия в качестве монотерапии при ХОБЛ (уровень доказательности А) (Sestini и соавт., 2001).

#### Роль $\beta_2$ -адреностимуляторов длительного действия в лечении ХОБА

$\beta_2$ -Адреностимуляторы длительного действия расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, причём бронходилатирующее действие продолжается в течение 12 часов, поэтому достаточно 2-кратного применения этих препаратов в течение суток. Кроме того, установлено, что  $\beta_2$ -адреностимуляторы длительного действия, в первую очередь *сальметерол*, улучшают сократимость дыхательной мускулатуры. В исследованиях Van Herwaarden и соавт. (1996), Mahler и соавт. (1999) установлено, что длительно действующие  $\beta_2$ -адреностимуляторы улучшают качество жизни больных ХОБЛ, уменьшают клинические проявления и частоту обострений, даже независимо от изменений показателей бронхиальной проходимости (уровень доказательности В).

Учитывая все вышесказанное,  $\beta_2$ -адреностимуляторы длительного действия могут быть рекомендованы для регулярного применения при лечении больных ХОБЛ (уровень доказательности А), причём как при стабильном течении, так и при обострении заболевания. Острые симптомы обструкции можно купировать ингаляциями

формотерола в связи с быстрым началом действия (3–5 мин, по некоторым данным 1–3 мин) после ингаляции.  $\beta_2$ -адреностимуляторы длительного действия могут применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с антихолинэргическими препаратами или теофиллином.

Существуют определенные отличительные особенности сальметерола и формотерола, которые целесообразно учитывать в лечении больных ХОБЛ этими препаратами.

Для *сальметерола* характерны следующие особенности:

- обладает наибольшей селективностью по отношению к  $\beta_2$ -адренорецепторам;
- является препаратом базисной терапии ХОБЛ и не может быть рекомендован для применения «по требованию» (для купирования выраженных симптомов ХОБЛ следует применять  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого действия);
- наиболее эффективен у больных ХОБЛ при выраженном обратимом компоненте бронхиальной обструкции;
- вызывает снижение патогенности синегнойной палочки и протективный эффект в отношении гемофильной палочки в культуре бронхиального эпителия.

Рекомендуемая оптимальная доза сальметерола 100 мкг в сутки (по 50 мкг 2 раза в сутки). Максимальная суточная доза 200 мкг, однако, она не приводит к дальнейшему уменьшению

клинической симптоматики заболевания и дополнительному улучшению качества жизни.

Для *формотерола* характерны следующие особенности:

- возможность применения короткодействующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов «по потребности» — на фоне постоянного приема формотерола, так как формотерол не оказывает антагонистического влияния на  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого быстрого действия;
- возможность применения не только как базисного средства для лечения ХОБЛ, но и дополнительно приема «по потребности» для купирования острых симптомов бронхиальной обструкции в связи с быстрым началом действия (через 1–3 мин);
- отсутствие кумуляции при применении в терапевтических дозах;
- высокие показатели безопасности, практически полное отсутствие побочных реакций.

В настоящее время проводится клиническое изучение препарата R,R-формотерола — активного энантиомера формотерола, действующего 24 ч и ингалируемого 1 раз в день.

В некоторых случаях для лечения ХОБЛ применяются *пероральные  $\beta_2$ -адреностимуляторы*, обладающие пролонгированным действием:

- *вольмакс (сальметерол)* — в таблетках по 4 мг, 8 мг, принимается 2 раза в день;
- *сальтос* (сальбутамол гемисукцинат) — в таблетках по 7,23 мг, принимается внутрь по 1 таблетке 1–2 раза в сутки, для контроля за приступами ночной астмы 1 таблетка перед сном;
- *тербуталин* — в таблетках длительного высвобождения по 5 мг; 7,5 мг; назначают 2 раза в сутки, максимальная суточная доза — 15 мг.

Начинают свое действие таблетированные формы  $\beta_2$ -адреностимуляторов значительно позже, а побочные эффекты у них развиваются значительно чаще, чем при применении ингаляционных форм.

Применяются пероральные формы  $\beta_2$ -адреностимуляторов редко, преимущественно для лечения тяжелой ХОБЛ, главным образом, в молодом возрасте или при невозможности лечения ингаляционными формами  $\beta_2$ -адреностимуляторов.

Комбинированные ингаляционные бронхорасширяющие средства

Исследованиями с позиций доказательной медицины установлено, что комбинация ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов и антихолинэргических

средств улучшает бронхиальную проходимость в значительно большей степени, чем применение каждого препарата в отдельности, в виде монотерапии (уровень доказательности А). В связи с этим комбинированные ингаляционные бронходилатирующие средства стали широко применяться в лечении ХОБЛ.

Имеются следующие комбинированные ингаляционные бронходилататоры.

- *Беродуал Н* — дозированный аэрозольный бесфреоновый ингалятор (быстродействующий  $\beta_2$ -адреностимулятор фенотерол + антихолинэргический препарат ипратропия бромид), в 1 дозе (1 вдох) соотношение компонентов 50/20 мкг. Начало действия препарата через 3–5 мин после ингаляции, максимум действия — через 30–60 мин, продолжительность бронхорасширяющего эффекта — около 6–8 часов. При хронической бронхиальной обструкции беродуал применяется обычно по 1–2 вдоха 3–4 раза в день, таким образом, наиболее часто применяемая доза при длительной терапии составляет 6–8 вдохов в сутки. Для купирования острых симптомов бронхиальной обструкции необходимо сделать 2 вдоха (2 ингаляционных дозы). При отсутствии эффекта можно сделать еще 2 вдоха через 5–10 минут;
- *Беродуал* — раствор для ингаляций через небулайзер, содержит в 1 мл раствора 500 мг фенотерола и 250 мг ипратропиума бромид. Небулайзерная форма беродуала применяется преимущественно для купирования выраженных симптомов бронхиальной обструкции, в этом случае ингалируемая доза может колебаться от 1 до 4 мл (чаще используется доза 1–2 мл и только в особенно тяжелых случаях 4 мл). Ингаляция длится около 6–7 минут. Для длительной терапии, при необходимости многократных ингаляций рекомендуется доза 1–2 мл (20–40 капель) через небулайзер 3–4 раза в день;
- *Комбивент* (быстродействующий  $\beta_2$ -адреностимулятор салбутамол + антихолинэргический препарат ипратропиум бромид) — выпускается в виде дозированного аэрозольного ингалятора, содержащего в 1 ингаляционной дозе 120 мкг салбутамол и 20 мкг ипратропия бромид, а также в виде раствора для небулайзерного применения с содержанием в 1 мл 1,2 мг салбутамол и 0,2 мг ипратропиума бромид. Начало действия препарата через 3–5 мин после ингаляции, максимум действия развивается через 30–60 мин, длительность около 6–8 ч. Для купирования

острой бронхиальной обструкции препарат ингалируется в дозе 1–2 вдоха с помощью дозированного аэрозольного ингалятора или 1–2 мл с помощью небулайзера. Для лечения хронической бронхиальной обструкции указанные дозы применяются 3–4 раза, соответственно, с помощью дозированного аэрозольного ингалятора или небулайзера.

При отсутствии фиксированных ингаляционных форм комбинированных бронходилататоров можно комбинировать отдельно выпускаемые формы ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого или длительного действия с антихолинергическими препаратами.

#### *Роль комбинированных бронходилатирующих препаратов в лечении ХОБЛ*

- Комбинированное применение бронхолитиков  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого или длительного действия и антихолинергических препаратов в виде фиксированных или нефиксированных сочетаний более целесообразно в терапии ХОБЛ по сравнению с монотерапией в связи со значительно большей бронходилатирующей эффективностью.
- Комбинированное лечение  $\beta_2$ -адреностимуляторами и антихолинергическими средствами наряду с увеличением степени бронходилатации уменьшает риск побочных явлений бронходилатирующих средств.
- Комбинацию ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов и антихолинергических средств следует применять уже начиная со средней степени тяжести ХОБЛ.
- Комбинация ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов и антихолинергических препаратов вызывает длительное увеличение ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с каждым препаратом в отдельности и не вызывает тахикардии в течение 90 дней лечения (т. е. эффективность комбинации не снижается) (уровень доказательности А).
- Комбинация  $\beta_2$ -адреностимуляторов длительного действия сальметерола и антихолинергического препарата ипратропия бромида является приоритетной для снижения темпов прогрессирования бронхиальной обструкции при ХОБЛ (Van Noord и соавт., 2000) (уровень доказательности В).

#### *Теофиллины длительного действия*

Теофиллин неселективно ингибирует фосфодиэстеразу, что увеличивает количество цАМФ в

гладкой мускулатуре бронхов, с последующим переходом ионов кальция в саркоплазматический ретикулум и расслаблением бронха. Кроме того, теофиллин уменьшает легочную гипертензию, усиливает тонус дыхательной мускулатуры и диурез, стимулирует центральную нервную систему.

О препаратах теофиллина, его побочных эффектах, взаимодействии с другими препаратами, высших суточных дозах см. подробно в главе «Лечение бронхиальной астмы».

#### *Роль теофиллинов длительного действия в лечении больных ХОБЛ*

- Теофиллины длительного действия принято считать препаратами второй очереди в лечении ХОБЛ, т. е. рекомендуется применять их как дополнительную терапию к  $\beta_2$ -адреностимуляторам или антихолинергическим средствам или комбинации этих средств.
- Теофиллины длительного действия следует добавлять к регулярной ингаляционной бронхолитической терапии при тяжелом течении ХОБЛ при отсутствии эффекта от лечения  $\beta_2$ -адреностимуляторами и антихолинергическими препаратами.
- Теофиллины пролонгированного действия целесообразно также применять при выраженной бронхиальной обструкции преимущественно ночью, а также в случае невозможности пользоваться ингаляционными формами бронходилататоров.

В ходе лечения теофиллинами длительного действия необходимо помнить о возможных серьезных побочных эффектах и желательности проводить лечение под контролем мониторинга концентрации теофиллина в крови (см. главу «Лечение бронхиальной астмы»).

#### *Тактика назначения бронходилатирующих препаратов при ХОБЛ*

Как уже указывалось ранее, постоянный прием бронходилатирующих средств, к сожалению, не задерживает прогрессирования ХОБЛ, но вместе с тем значительно улучшает качество жизни, так как уменьшает выраженность клинических симптомов ХОБЛ, прежде всего одышки и кашля, улучшает переносимость физических нагрузок и даже снижает частоту обострений ХОБЛ и госпитализаций. Среди бронходилатирующих средств препаратами выбора считаются антихолинергические препараты, особенно тиотропия бромид. Эффективны также  $\beta_2$ -адреностимуляторы.



причем для перманентной терапии предпочтение отдается, конечно, препаратам длительного действия. При комбинированном применении ингаляционных форм  $\beta_2$ -адреностимуляторов и антихолинэргических средств бронходилатирующий эффект возрастает и более выражен по сравнению с монотерапией отдельными препаратами.

Учитывая вышеизложенное, тактика назначения бронходилатирующих препаратов при ХОБЛ сводится к следующим основным положениям:

- бронходилататоры следует применять в ингаляционных формах;
- бронходилататоры применяются по потребности (как правило, препараты быстрого действия) с целью уменьшения выраженности клинических симптомов, прежде всего, одышки и кашля как при стабильном состоянии, так и при обострении ХОБЛ, а также регулярно бронходилататоры длительного действия с целью профилактической — предупреждения усиления бронхиальной обструкции;
- при I стадии ХОБЛ (легкое течение) в стабильной фазе (фазе ремиссии) проводится лечение бронхолитиками «по требованию»;
- при II, III, IV стадиях (то есть при среднетяжелом, тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ) проводится регулярное лечение одним бронходилатирующим препаратом или их комбинацией.

Можно предложить следующие варианты регулярной ингаляционной бронходилатирующей терапии при ХОБЛ, начиная со II стадии заболевания:

- прием М-холинолитиков короткого действия;
- прием М-холинолитиков (антихолинэргических препаратов) длительного действия (наиболее предпочтительно);
- прием М-холинолитиков короткого действия +  $\beta_2$ -адреностимуляторы длительного действия;
- прием М-холинолитиков длительного действия +  $\beta_2$ -адреностимуляторы длительного действия (наиболее оптимальный вариант);
- $\beta_2$ -адреностимуляторы длительного действия или М-холинолитики короткого действия + теофиллины длительного действия внутрь;
- $\beta_2$ -адреностимуляторы длительного действия + М-холинолитики длительного действия или короткого действия + теофиллины длительного действия внутрь.

Варианты лечения ингаляционными бронходилататорами в комбинации с пероральными при-

емом теофиллинов длительного действия применяются обычно при III-IV стадии ХОБЛ.

Наиболее широко применяемым способом доставки бронходилататоров в дыхательные пути является использование дозированных аэрозольных ингаляторов со спейсерами или порошковых ингаляторов. При III-IV стадиях ХОБЛ предпочтение отдается небулайзерному применению бронходилататоров как наиболее эффективному методу. После достижения стабилизации состояния больные обычно снова начинают использовать применявшиеся ими ранее дозированные аэрозольные ингаляторы или порошковые ингаляторы.

### Глюкокортикоиды

Применение ингаляционных глюкокортикоидов при стабильном течении ХОБЛ

Возможность применения ингаляционных глюкокортикоидов при ХОБЛ (но по определенным показаниям) аргументируется тем, что в основе этого заболевания лежит хроническое воспаление с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, захватывающее не только все слои бронхиальной стенки, но и интерстициальную ткань.

Подробно механизм действия и формы выпуска ингаляционных глюкокортикоидов освещены в главе «Лечение бронхиальной астмы». Здесь же лишь отметим такие важнейшие аспекты, как мощный противовоспалительный эффект, торможение продукции медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов, снижение количества воспалительных клеток и увеличение количества  $\beta_2$ -адренорецепторов в бронхах.

Многочисленными клиническими исследованиями установлено, что глюкокортикоиды при ХОБЛ значительно менее эффективны, чем при бронхиальной астме.

В Международной программе GOLD (2006) четко сформулированы *показания* к ингаляционным глюкокортикоидам при ХОБЛ:

- длительная регулярная терапия ингаляционными глюкокортикоидами больным с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ (стадия III-IV) с показателями  $\text{ОФВ}_2 < 50\%$  от должной и повторяющимися обострениями (3 раза и более за последние 3 года) - уровень доказательности А.
- Ингаляционные глюкокортикоиды назначаются дополнительно к бронхолитической терапии (Murtagh и соавт., 1967) - уровень доказательности А.

Основанием для формулировки таких показаний послужили результаты исследований (Mahler и соавт., 2002; Calverley и соавт., 2003; Szafranski и соавт., 2003), показавших, что ингаляционные глюкокортикоиды уменьшают количество обострений и улучшают состояние здоровья и качество жизни (уровень доказательности А). В этих же исследованиях установлено, что ингаляционные глюкокортикоиды в сочетании с  $\beta_2$ -адреностимуляторами длительного действия более эффективны, чем применение в отдельности. С. Н. Авдеев и соотр. (2003) также показали способность ингаляционного глюкокортикоида пульмикорта, применявшегося с помощью небулайзера, уменьшать количество обострений у больных ХОБЛ. Этот эффект глюкокортикоидов объясняется их влиянием на молекулы адгезии, ответственные за прикрепление вирусов (наиболее частых инфекционных агентов, вызывающих обострение ХОБЛ) к слизистой оболочке бронхов.

Вместе с тем плановое, регулярное лечение ингаляционными глюкокортикоидами не влияет на долговременное снижение ОФВ<sub>1</sub> у больных ХОБЛ (Burge и соавт., 2000).

Эффективность лечения ХОБЛ ингаляционными глюкокортикоидами оценивается через 6–12 недель их применения с помощью бронходилатационного теста. Лечение считается эффективным, если прирост ОФВ<sub>1</sub> составляет 12 % или 200 мл и более по сравнению с исходной величиной. Однако бронходилатационный тест следует выполнять пациентам с ХОБЛ, имеющим ОФВ<sub>1</sub> > 50 %, остальным же пациентам с тяжелым течением ХОБЛ показано длительное лечение ингаляционными глюкокортикоидами независимо от результатов бронходилатационного теста (Федеральная программа РФ «Хроническая обструктивная болезнь легких», 2004). Согласно данным Soriano и соавт. (2002), регулярное использование ингаляционных глюкокортикоидов ассоциируется с увеличением продолжительности жизни больных с ХОБЛ. При назначении ингаляционных глюкокортикоидов в средних и больших дозах продолжительность жизни больных выше, чем при применении малых доз (Sin, Man, 2003).

Ингаляционные глюкокортикоиды чаще всего применяются в виде дозированных аэрозольных ингаляторов, обычно используются следующие препараты:

- *беклометазона дипропионат* (разовая доза 100–250 мкг, кратность назначения каждые 6 часов);

- *будесонид* (разовая доза 200–800 мкг, кратность применения каждые 12 часов);
- *флютиказона пропионат* (разовая доза 125–500 мкг, кратность назначения каждые 12 часов).

В настоящее время существует форма ингаляционного глюкокортикоида будесонида (пульмикорта) для использования с помощью небулайзера. Эта форма применяется обычно при обострении ХОБЛ, а также в том случае, если больной не может соблюдать правила пользования аэрозольными ингаляторами. В последние годы обсуждается возможность применения при ХОБЛ нового ингаляционного ГКС *циклесонида*, который в отличие от будесонида и флютиказона назначают 1 раз в сутки. Циклесонид применяется также при бронхиальной астме.

Эффективным методом лечения больных III–IV стадий ХОБЛ является комбинированное применение ингаляционных глюкокортикоидов и продленных  $\beta_2$ -адреностимуляторов. Известны следующие *фигурные комбинации ингаляционных глюкокортикоидов и  $\beta_2$ -адреностимуляторов*:

- *симбикорт-турбухалер* — сочетание в дозированном аэрозольном ингаляторе в 1 ингаляционной дозе 4,5 мкг длительно действующего  $\beta_2$ -адреностимулятора формотерола и 160 мкг или 80 мкг глюкокортикоида будесонида; назначают по 2 ингаляции (4,5/160 мкг/доза) 2 раза в день;
- *серетид-мультидиск* — сочетание в порошковом ингаляторе в 1 ингаляционной дозе 50 мкг длительно действующего  $\beta_2$ -адреностимулятора сальметерола и 100 мкг, 250 мкг или 500 мкг глюкокортикоида; назначают по 2 ингаляции (50 мкг/250 мкг/доза) 2 раза в день;
- *биастен* — сочетание в дозированном аэрозольном ингаляторе в 1 ингаляционной дозе 200 мкг  $\beta_2$ -адреностимулятора быстрого, короткого действия салбутамола и 100 мкг глюкокортикоида будесонида; назначается по 2 вдоха 2 раза в день или по 1 вдоху 3 раза в день.

Как указывается в Федеральной программе РФ «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2004), комбинированная терапия длительно действующими  $\beta_2$ -адреностимуляторами и ингаляционными глюкокортикоидами рекомендуется «для регулярного лечения больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (стадия III–IV) с показателями ОФВ<sub>1</sub> < 50 % от должных величин и повторными обострениями в анамнезе, у которых выраженные симптомы заболевания сохраняются, несмотря на регулярную терапию бронхолитиками», при этом уменьшается частота

обострений и улучшается качество жизни больных ХОБЛ.

#### Применение пероральных глюкокортикоидов

До сих пор обсуждается целесообразность применения пероральных глюкокортикоидов в течение короткого 2-недельного срока с целью выявления больных, чувствительных к длительной терапии пероральными или ингаляционными глюкокортикоидами. Однако в докладе рабочей группы GOLD (2006) указывается, что «недостаточно доказательств целесообразности применения курса таблетированных глюкокортикоидов у больных со среднетяжелой, тяжелой или крайне тяжелой ХОБЛ, а также при плохом ответе на бронхолитики». Учитывая недостаточность доказательств об эффективности таблетированных глюкокортикоидов при ХОБЛ и возможность развития выраженных побочных эффектов, длительная пероральная глюкокортикоидная терапия больным с ХОБЛ не рекомендуется (уровень доказательности А).

О побочных эффектах ингаляционной и системной глюкокортикоидной терапии см. в главе «Лечение бронхиальной астмы».

В настоящее время разрабатываются *новые методы лекарственной терапии ХОБЛ, направленные на подавление воспаления в бронхах:*

- ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (*циломласт* внутрь по 15 мг 2 раза в день);
- моноклональные антитела к провоспалительному хемокину ИЛ-8 (препарат вводится в/в);
- ингибиторы адгезии лейкоцитов (препарат *бимосамиоз* в виде ингаляций).

#### Вакцины

Исследованиями Nichol и соавт. (1994), выполненными в соответствии с основными положениями доказательной медицины, установлено, что применение противогриппозных вакцин позволяет уменьшить частоту тяжелых обострений и даже смертности у больных ХОБЛ на 50 % (уровень доказательности А). Вакцины применяются 1 раз в год (осенью), но лучше 2 раза в год (осенью и зимой). Вакцинация позволяет избежать заболевания гриппом, к которому так предрасположены больные ХОБЛ. Отдельными исследователями предлагается также применение пневмококковой вакцины, содержащей 23 вирулентных серотипа, но окончательно эффективность пневмококковой вакцины не доказана. Однако Комитет советников по иммунизационной практике в 1997 г. предложил проводить

иммунизацию больных ХОБЛ пневмококковой вакциной, учитывая частое осложнение ХОБЛ пневмококковой пневмонией.

#### Отхаркивающие средства, фитотерапия

Восстановление или улучшение дренажной функции бронхов имеет огромное значение, так как способствует наступлению клинической ремиссии. У больных ХОБЛ в бронхах увеличивается количество слизеобразующих клеток и мокроты, меняется ее характер, она становится более вязкой и густой. Большое количество мокроты и повышение ее вязкости нарушает дренажную функцию бронхов, вентиляционно-перфузионные взаимоотношения, снижает активность функционирования местной системы бронхопульмональной защиты, в том числе и местных иммунологических процессов.

Для улучшения дренажной функции бронхов применяются отхаркивающие средства, постуральный дренаж, бронходилататоры (при наличии бронхоспастического синдрома), массаж. Согласно определению Б. Е. Вотчала, отхаркивающие средства — это вещества, изменяющие свойства мокроты и облегчающие ее отхождение. Общепринятой классификации отхаркивающих средств нет. Целесообразно классифицировать их по механизму действия (В. Г. Кукес, 1991).

#### Классификация отхаркивающих средств

- I. Средства, стимулирующие отхаркивание:
  - а) препараты, действующие рефлекторно;
  - б) препараты резорбтивного действия.
- II. Муколитические (или секретолитические) препараты:
  - а) протеолитические препараты;
  - б) производные аминокислот с SH-группой;
  - в) мукорегуляторы.
- III. Регидрататоры слизистого секрета. Мокрота состоит из бронхиального секрета и слюны. В норме бронхиальная слизь имеет следующий состав:
  - вода с растворенными в ней ионами натрия, хлора, фосфора, кальция (89–95 %); от содержания воды зависит консистенция мокроты, жидкая часть мокроты необходима для нормального функционирования мукоцилиарного транспорта;
  - нерастворимые макромолекулярные соединения (высоко- и низкомолекулярные, нейтральные и кислые гликопротеины — муцины), которые обуславливают вязкий характер секрета — 2–3 %;

- сложные белки плазмы — альбумины, плазматические гликопротеины, иммуноглобулины классов А, G, E;
- антипротеолитические ферменты — I-антихимотрипсин, I-а-антитрипсин;
- липиды (0,3–0,5 %) — фосфолипиды сурфактанта из альвсрол и бронхиол, глицериды, холестерол, свободные жирные кислоты.

### Средства, стимулирующие отхаркивание

#### Рефлекторно действующие препараты

Рефлекторно действующие препараты при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка, что рефлекторно возбуждает в продолговатом мозге центр блуждающего нерва. Это увеличивает секрецию слизистых желез бронхов, разжижает бронхиальный секрет, усиливает перистальтические сокращения бронхиальной мускулатуры. Возможно также небольшое возбуждение расположенного рядом рвотного центра, что рефлекторно усиливает секрецию бронхиальных желез.

Поскольку действие этих препаратов непродолжительное, а повышение разовой дозы вызывает рвоту, необходимы частые приемы оптимальных доз (каждые 2 ч).

Препараты этой группы способствуют регидратации бронхиальной слизи, усилению моторной функции бронхов и отхаркиванию за счет перистальтических сокращений бронхиальной мускулатуры, повышению активности мерцательного эпителия.

Действующим началом отхаркивающих средств рефлекторного действия являются алкалоиды и сапонины. К рефлекторно действующим отхаркивающим средствам относятся следующие препараты:

*Настой травы термопсиса* из 0,6–1 г на 200 мл воды, принимается по 1 столовой ложке через 2 ч 6 раз в день.

*Настой корня ипекакуаны* из 0,6 г на 200 мл воды, принимается по 1 столовой ложке каждые 2 ч 6 раз в сутки.

*Отвар корня истода* из 20,0 г на 200 мл воды, принимается по одной столовой ложке 5–6 раз в день.

*Настой корня синюхи* из 6–8 г на 200 мл воды, принимается по 3–5 столовых ложек в день после еды.

*Корень солодки* применяется в виде настоя из 6 г на 200 мл воды по 1 столовой ложке 6 раз в день; входит в состав грудного сбора № 2 (заваривается 1 столовая ложка на 1 стакан кипят-

ка, настаивается 30 мин, принимается по  $\frac{1}{4}$  стакана 4 раза в день); входит также в состав грудного эликсира.

*Глицирам* — препарат получен из корня солодки, обладает отхаркивающим, противовоспалительным и стимулирующим кору надпочечников действием. Применяется в таблетках 0,05 г. Назначается по 1–2 таблетки 4 раза в день. Препараты корня солодки при передозировке могут вызвать повышение АД, задержку натрия и воды, появление отеков.

*Корень алтея* в виде настоя из 8 г на 200 мл воды по 1–2 столовые ложки 5–6 раз в день. Входит в состав грудного сбора № 1 (корень алтея, мать-и-мачеха, трава душицы). 1 столовую ложку сбора заливают 1 стаканом кипятка, настаивают 30 мин, принимают по  $\frac{1}{4}$  стакана 6 раз в день.

*Мукалтин* — таблетки, содержащие смесь полисахаров из травы алтея. Назначается по 3 таблетки 4–6 раз в день. Одна таблетка содержит 50 мг препарата.

*Ликорин* — алкалоид, содержащийся в растениях семейства амариллисовых и лилейных, усиливает секрецию бронхиальных желез, разжижает мокроту, обладает бронхолитическим действием. Выпускается в таблетках по 0,0002 г, назначается по 1–2 таблетки 4 раза в день.

*Настой листьев подорожника* из 10 г на 200 мл воды, принимается по 2 столовые ложки 6 раз в день.

*Отвар листьев мать-и-мачехи* из 10 г на 200 мл воды, принимается по 1 столовой ложке через 2–3 ч.

*Отвар корня девясила* из 20 г на 200 мл воды, принимается по 1–2 столовые ложки 6 раз в день.

Лекарственные растения этой группы используются наиболее часто в лечении хронического бронхита и входят в состав различных сборов. С. С. Якушин (1990) предложил 3 вида прописей лекарственных трав, пригодных для лечения ХОБЛ.

#### Сбор № 1 (доминирующее свойство сбора — антисептическое)

Листья подорожника .....	1 ч.
Корень солодки .....	1 ч.
Листья шалфея .....	1 ч.
Почки сосны .....	2 ч.
Цветки бузины черной .....	1 ч.

Из сбора № 1 готовится настой или отвар (1,5–2 столовые ложки сбора помещают в эма-

лированную посуду, заливают 200 мл воды, закрывают крышкой и ставят на кипящую водяную баню. Настой нагревают в течение 15 мин, отвар — 30 мин при частом помешивании, затем процеживают, остаток сырья отжимают, готовый экстракт доводят кипяченой водой до 200 мл). Принимать по 1 столовой ложке через 1.5–2 ч, т. е. 8–10 раз в сутки. Сбор № 1 назначается при обострении ХОБЛ различной степени активности, в первую очередь при гнойных бронхитах и бронхоэктазах.

#### Сбор № 2 (преимущественно бронходилатирующее действие)

Листья мать-и-мачехи .....	1 ч.
Трава душицы .....	1 ч.
Корень солодки .....	2 ч.
Трава багульника .....	2 ч.

Сбор № 2 применяется при бронхиальной обструкции.

#### Сбор № 3 (противовоспалительное и отхаркивающее действие)

Корень девясила .....	1 ч.
Корень алтея .....	2 ч.
Трава душицы .....	1 ч.
Почки березы .....	1 ч.

Сборы № 2 и № 3 готовятся и применяются так же, как сбор № 1. Сбор № 3 применяется у больных с неярко выраженным обострением ХОБЛ и при отсутствии обострения (в качестве преимущественно отхаркивающего средства). Указанные сборы лекарственных растений можно использовать в течение всего времени пребывания в стационаре, а также в течение длительного времени после выписки из стационара (2–3 месяца).

#### Сбор № 4 (Б. Е. Шмерко, И. Мазан, 1993)

Корень алтея .....	2 ч.
Листья подорожника .....	2 ч.
Цветки ромашки аптечной .....	2,5 ч.
Трава сушеницы .....	2 ч.
Корни первоцвета весеннего .....	2 ч.
Листья мать-и-мачехи .....	1,5 ч.
Почки сосны .....	1 ч.
Корень солодки .....	1,5 ч.
Листья и плоды смородины черной .....	5 ч.
Семена овса .....	5 ч.

Две столовые ложки сбора № 4 залить 500 мл крутого кипятка, настаивать около часа, употреблять глотками в течение дня.

Для каждого больного сбор необходимо подбирать индивидуально. Если у больного сильный кашель и явления бронхоспазма, то в сбор добавляются трава чистотела, трава чабреца, мята, корень валерианы, душица. При сильном раздражающем кашле с кровохарканием в сборе увеличивается количество слизеобразующего сырья (корень алтея, цветки коровяка, листья мать-и-мачехи), при бронхоэктазах в сбор добавляются бактерицидные вещества (почки сосны, цветки ромашки). Можно рекомендовать также следующие сборы:

#### Сбор № 5

Трава багульника .....	10 г
Листья мать-и-мачехи .....	10 г
Трава фиалки трехцветной .....	10 г
Цветы ромашки аптечной .....	10 г
Цветки календулы .....	10 г
Корни солодки .....	10 г
Корень девясила .....	10 г
Плоды аниса .....	10 г
Листья подорожника .....	10 г

Две столовые ложки сбора № 5 поместить в эмалированную посуду, закрыть крышкой, на водяной бане довести до кипения, кипятить 15 мин, охладить 45 мин при комнатной температуре, оставшееся сырье отжать. Объем полученного настоя довести кипяченой водой до 200 мл. Принимать по  $\frac{1}{4}$  стакана 4 раза в день (уменьшает бронхоспастические явления).

#### Сбор № 6

Корень солодки .....	15 г
Корень синюхи .....	15 г
Цветы ромашки .....	20 г
Корни валерианы .....	10 г
Трава пустырника .....	10 г
Трава мяты .....	20 г
Трава зверобоя .....	10 г

Готовить как сбор № 5. Принимать по  $\frac{1}{4}$  стакана 4–5 раз в день после еды (уменьшает бронхоспастические явления).

#### Сбор № 7

Листья мать-и-мачехи .....	20 г
Трава душицы .....	10 г
Цветки ромашки .....	20 г

2 столовые ложки сбора залить 500 мл кипятка, настаивать 6 ч, пить по  $\frac{1}{2}$  стакана 4 раза в день перед едой в теплом виде. Заваривать лучше в термосе.

**Сбор № 8**

Листья подорожника .....	20 г
Трава зверобоя .....	20 г
Цветки липы .....	20 г

Готовить как сбор № 7. Принимать по 1/2 стакана 4 раза в день.

**Сбор № 9**

Корень девясила .....	30,0
Цветки календулы .....	30,0
Лист подорожника .....	50,0
Трава чабреца .....	50,0
Листья мать-и-мачехи .....	50,0

Две столовые ложки сбора № 9 заварить 200 мл воды, настаивать 40 мин. Принимать по 1/4 стакана 4 раза в день.

**Сбор № 10**

Корень аира .....	2 ч.
Трава багульника .....	4 ч.
Цветы бузины .....	2 ч.
Листья вахты трехлистной .....	3 ч.
Кора ивы .....	1 ч.
Корень девясила .....	2 ч.
Трава донника .....	1 ч.
Трава зверобоя .....	3 ч.
Клевер .....	1 ч.
Листья крапивы .....	2 ч.
Листья и ягоды малины .....	3 ч.
Листья мать-и-мачехи .....	2 ч.
Плоды можжевельника .....	1 ч.
Корень одуванчика .....	1 ч.
Лист ореха грецкого .....	1 ч.
Цветы ромашки .....	3 ч.
Трава спорыша .....	3 ч.
Трава тысячелистника .....	2 ч.
Трава фиалки трехцветной .....	3 ч.

Смешать 4–6 столовых ложек сбора, высыпать в термос (0,7–1 л), залить до верха крутым кипятком. Принимать можно через 2–3 ч, весь настой выпить в 3–4 приема в течение дня.

**Сбор № 11**

60 г (3 столовые ложки) измельченного льняного семени заливают 1 л горячей воды, 10 минут взбалтывают, процеживают. В полученную жидкость добавляют 50 г корня солодки, 30 г плодов аниса, 400 г меда и тщательно перемешивают. Смесь доводят до кипения, настаивают до остывания, процеживают и принимают по 1/2 стакана 4–5 раз в день до еды (отхаркивающее и смягчающее болезненный

кашель действие). Не рекомендуется при непереносимости меда.

**Сбор № 12 (антиоксидантный)**

Шишки ольхи, трава трехцветной фиалки, трава череды, трава горца почечуйного, цветки бузины черной, плоды боярышника, цветки бессмертника, листья черной смородины, листья подорожника по 50 г. Смешать 10 г смеси, залить 300 мл кипятка, нагревать на водяной бане 15 минут, настаивать 45 минут, отжать. Принимать по 100 мл 3 раза в день за 15 минут до еды. Сбор обладает отхаркивающим и антиоксидантным действием (ингибирует перекисное окисление липидов).

**Препараты резорбтивного действия**

Препараты резорбтивного действия всасываются в желудочно-кишечном тракте, затем выделяются слизистой оболочкой бронхов, увеличивают бронхиальную секрецию, разжижают мокроту и облегчают отхаркивание. Йодсодержащие отхаркивающие средства вместе с лейкоцитарными протеазами также стимулируют расширение белков мокроты.

*Калия йодид* 3 % раствор, принимают по 1 столовой ложке 5–6 раз в день, запивая молоком или большим количеством жидкости. Продолжительность лечения 5–7 дней, более длительные приемы могут приводить к явлениям йодизма (заложенность носа, насморк, слезотечение).

*Натрия йодид* выпускается в виде 10 % раствора по 10 мл в ампулах для внутривенного введения. В первый день вводят 3 мл, во второй — 5 мл, в третий — 7 мл, в четвертый — 10 мл, затем 10 мл 1 раз в день еще 3 дня, курс лечения — 10–15 дней. Внутривенный метод введения натрия йодида переносится лучше, чем оральный прием калия йодида, не наблюдается кумуляции.

*Трава чабреца* в виде настоя из 15 г на 200 мл воды, принимается по 2 столовые ложки 5–6 раз в день.

*Пертуссин* (экстракт чабреца — 12 частей, калия бромид — 1 часть, сахарный сироп — 82 части, спирт 80% — 5 частей), принимается по 2 столовые ложки 5–6 раз в день.

*Терпиниодат* в таблетках по 0,25 г, назначается по 2 таблетки 4–5 раз в день.

*Плоды аниса* в виде настоя 10 г на 200 мл воды, принимаются по 2 столовые ложки 4–6 раз в день.

**Нашатырно-анисовые капли** («капли датского короля»). Состав: 2,8 мл масла анисового, 15 мл раствора аммиака, до 100 мл 90 % спирта. Принимать по 15–20 капель 3–5 раз в день.

**Эвкалиптовое масло** — 10–20 капель для ингаляций на 1 стакан кипящей воды.

**Настойка эвкалипта** — 10–20 капель 4–6 раз в день.

## Муколитические препараты

Муколитические препараты влияют на физические и химические свойства мокроты и разжижают ее. Эта группа включает протеолитические ферменты, аминокислоты с SH-группой и мукокорректоры.

### Протеолитические ферменты

Протеолитические ферменты разрывают пептидные связи белка геля мокроты, она разжижается. При лечении протеолитическими ферментами могут быть побочные реакции: бронхоспазм, аллергические реакции, легочное кровотечение. Протеолитические ферменты в настоящее время при ХОБЛ не назначаются.

### Аминокислоты с SH-группой

Аминокислоты с SH-группой разрывают дисульфидные связи белков мокроты, при этом макромолекулы становятся менее полимеризованными, нормализация физических свойств очень вязкой слизи сопровождается ускорением мукоцилиарного клиренса.

Муколитики, как и другие отхаркивающие средства, показаны при стабильном течении ХОБЛ лишь тем больным, которые с большим трудом откашливают густую, вязкую мокроту.

В Международном документе GOLD (2006) указывается, что для профилактики обострения ХОБЛ перспективным является применение муколитика *N*-ацетилцистеина, который не только расщепляет дисульфидные связи белков мокроты, но одновременно является антиоксидантом, оказывая вследствие этого противовоспалительное действие.

*N*-ацетилцистеин чаще всего применяется в виде препарата *флуимуцил*, который выпускается в следующих лекарственных формах:

- *флуимуцил гранулы* — пакетики, содержащие гранулы по 100 мг и 200 мг для приготовления раствора для внутреннего применения;
- *флуимуцил раствор* — ампулы, содержащие 3 мл 10 % раствора для внутривенного или внутримышечного введения;

- *флуимуцил таблетки* — шипучие таблетки по 600 мг для приготовления раствора для внутривенного применения.

Антиоксидантный эффект обусловлен тем, что ацетилцистеин проникает внутрь клетки, деацетируется до L-цистеина, из которого синтезируется внутриклеточный глутатион — мощный антиоксидант.

Наиболее часто флуимуцил применяется в шипучих таблетках (600 мг 1 раз в день) или в порошке для приготовления раствора по 200 мг 3 раза в день в течение 3–6 месяцев.

Ампулированные формы флуимуцила применяются редко внутримышечно или внутривенно по 3 мл 1–2 раза в день, или в виде ингаляций 1 ампула (3 мл) 1–2 раза в день, или эндотрахеально (1–2 ампулы в день)

Возможные побочные эффекты флуимуцила:

- при ингаляционном введении — рефлекторный кашель, местное раздражение дыхательных путей;
- стоматит, ринит;
- редко — бронхоспазм;
- при парентеральном введении — кожная сыпь, крапивница;
- при приеме внутрь — тошнота, изжога, диарея, крапивница.

Основными противопоказаниями к применению флуимуцила являются обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, повышенная чувствительность к препарату, появление или усиление бронхоспазма при лечении препаратом.

Hansen и соавт. (1994), Votam и соавт. (1983), Rasmussen и соавт. (1988) показали, что *N*-ацетилцистеин уменьшает частоту обострений и может, таким образом, играть положительную роль в лечении больных с частыми обострениями ХОБЛ.

В 2003 г. завершилось рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с параллельными группами BRONCUS (Bronchitis Randomized On NAC Cost Utility Study), подтвердившее способность флуимуцила, применявшегося внутрь в дозе 600 мг в сутки, уменьшать частоту обострений и улучшать функцию легких при ХОБЛ. По мнению Decramer (2003), результаты исследования свидетельствуют о необходимости включения флуимуцила в схемы лечения больных ХОБЛ.

Важной особенностью флуимуцила является также способность улучшать проникновение антибиотиков в бронхиальный секрет, что имеет большое значение в лечении обострений ХОБЛ. Известно, что чрезмерная вязкость брон-

химального секрета не позволяет создать оптимальную концентрацию антибиотика в слизистой оболочке бронхов. Флуимуцил устраняет это препятствие, эффективно разжижает мокроту. Однако при одновременном применении в ингаляциях флуимуцила и антибиотика в ингаляциях и инстилляциях флуимуцил, являясь сильным комплексоном, может значительно снизить активность антибиотика, в связи с чем смешивать флуимуцил с антибиотиками в ингаляциях и инстилляциях не следует.

В связи с вышеизложенным, заслуживает внимания комбинированный препарат *флуимуцил-антибиотик НТ*, представляющий собой комплекс N-ацетилцистеина и антибиотика тиамфеникола глицината. Препарат выпускается во флаконах, содержащих 500 мг лиофилизированного порошка для инъекций в комплексе с растворителем — водой для инъекций 4 мл в ампуле. Входящий в состав препарата антибиотик тиамфеникол подавляет синтез пептидогликанов микробной стенки. Тиамфеникол обладает широким спектром антибактериального действия и эффективен в отношении грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Str. faecalis*, *Clostridium spp.*, *Corynebacterium diphtheria*) и грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Bacteroides*, *Bordetella*, *Brucella spp.*) бактерий.

Флуимуцил-антибиотик НТ применяется в виде ингаляций по 500 мг 1 раз в день или внутримышечных инъекций по 500 мг 2–3 раза в день. Курс лечения составляет 7–10 дней. Побочные явления редки и заключаются в возможном развитии аллергических реакций, рефлекторном кашле, бронхоспазме, а при внутримышечном введении — лейкопении, тромбоцитопении.

Флуимуцил-антибиотик НТ назначают при обострении ХОБЛ, ларинготрахеитах, синуситах. Препарат хорошо накапливается в тканях дыхательных путей. Как указывает М. Клячкина (2005), флуимуцил-антибиотик НТ воздействует сразу на 3 патогенетических звена обострения ХОБЛ — оксидативный стресс, нарушение мукоцилиарного транспорта (клиренса), колонизацию дыхательных путей патогенными микроорганизмами.

*Карбоцистеин (мукодин)* — по механизму действия близок к ацетилцистеину. Выпускается в виде сиропа для приема внутрь. Взрослым назначается внутрь 3 раза в день по 15 мл (3 чайные ложки), после улучшения доза уменьшается: до 10 мл (2 чайные ложки) 3 раза в день. Есть

также капсулы по 0,375 г, суточная доза составляет 3–6 капсул. Детям назначается по 1 чайной ложке сиропа 3 раза в день. В отличие от ацетилцистеина не вызывает бронхоспазма. Переносимость хорошая, редко бывают тошнота, диарея, головная боль.

*Мистаброн (месна)* — натриевая соль 2-меркаптозан-сульфиновой кислоты. Муколитическое действие препарата аналогично действию ацетилцистеина, однако он более эффективно разрывает дисульфидные связи макромолекулярных соединений мокроты, что снижает вязкость мокроты. Легко всасывается из дыхательных путей и быстро выводится из организма в неизменном виде. Выпускается в ампулах для ингаляций и для интратрахеальных вливаний.

Ингаляции проводят через мундштук или маску с помощью соответствующих аппаратов в условиях атмосферного давления в сидячем положении. Ингалируют содержимое 1–2 ампул без разведения или в разведении 1 : 1 дистиллированной водой или изотоническим раствором натрия хлорида. Ингаляции проводятся 2–4 раза в сутки в течение 2–24 дней.

Эндобронхиально препарат вводится через интратрахеальную трубку каждый час (1–2 мл вместе с таким же объемом дистиллированной воды) до момента разжижения и выведения мокроты. Обычно эта методика используется в условиях интенсивной терапии. Препарат нельзя применять совместно с аминогликозидными антибиотиками, так как они снижают активность мистаброна. При ингаляционном применении мистаброна возможны бронхоспазм и кашель. Препарат противопоказан при бронхиальной астме.

### Мукорегуляторы

Мукорегуляторы — это новая генерация муколитических препаратов — производных визицина. Эти препараты оказывают муколитическое (секретолитическое) и отхаркивающее действие, что обусловлено деполимеризацией и разрушением мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты. Кроме того, они стимулируют регенерацию реснитчатых клеток мерцательного эпителия и повышают его активность. Мукорегуляторы стимулируют также синтез сурфактанта в альвеолярных пневмоцитах II типа и блокируют его распад. Сурфактант — важнейший фактор, поддерживающий поверхность натяжение альвеол, положительно влияющий на их функциональные свойства, в частности, эластичность, растяжимость, и противодействующий развитию



эмфиземы легких. Сурфактант является гидрофобным пограничным слоем, выстилающим альвеолы, облегчает обмен неполярных газов, оказывает противоотечное действие на мембраны альвеол. Он также участвует в обеспечении транспорта чужеродных частиц из альвеол до бронхиального отдела, где начинается мукоцилиарный транспорт.

*Бромгексин (бисольван)* — выпускается в таблетках по 0,008 г и в ампулах по 2 мл 0,2 % раствора для внутримышечного и внутривенного введения, в растворе для перорального и ингаляционного применения с содержанием 8 мг бромгексина в 4 мл раствора. В организме превращается в амброксол (см. ниже). Применяется внутрь по 0,008–0,016 г (1–2 таблетки) 3 раза в день, внутривенно по 16 мг (2 ампулы) 2–3 раза в сутки или в виде ингаляций по 4 мл 2 раза в день.

Препарат хорошо переносится, побочные эффекты (кожные сыпи, желудочно-кишечные расстройства) редки. При хронической печеночной недостаточности падает клиренс бромгексина, поэтому дозу его надо снизить. Эффективно также сочетанное применение внутрь и в ингаляциях. Для ингаляции 2 мл раствора разводят дистиллированной водой в соотношении 1 : 1. Эффект отмечается через 20 мин и продолжается 4–8 ч, в сутки проводятся 2–3 ингаляции. В очень тяжелых случаях бромгексин вводят подкожно, внутримышечно или внутривенно ежедневно 2–3 раза по 2 мл (4 мл). Курс лечения — 7–10 дней. При хронических рецидивирующих болезнях дыхательной системы целесообразно более продолжительное применение препарата (3–4 недели). В этих случаях показано одновременное применение ситуационного дренажа и вибрационного массажа.

*Амброксол (ласольван)* — является активным метаболитом бромгексина. Выпускается в таблетках по 30 мг в растворе для ингаляционного и внутреннего применения (2 мл содержит 15 мг) и в ампулах для внутривенного и внутримышечного введения по 2 мл (15 мг).

В начале лечения назначают внутрь по 30 мг (1 таблетка или 4 мл раствора) 3 раза в день в течение 5 дней, затем дозу уменьшают наполовину, максимальный эффект наблюдается к 3-му дню лечения. Можно применять амброксол в виде ингаляций 2–3 мл ингаляционного раствора, разведенного дистиллированной водой 1 : 1. Перед ингаляцией целесообразно использовать бронхолитик для профилактики возможного бронхоспазма и раскрытия дыхательных путей. Парентерально препарат применяется

подкожно и внутривенно по 2–3 ампулы в день (в 1 ампуле содержится 15 мг амброксола), в тяжелых случаях дозу можно увеличить до 2 ампул (30 мг) 2–3 раза в день. Препарат можно вводить внутривенно капельно в растворах глюкозы, Рингера, а также внутримышечно. При совместном применении с антибиотиками амброксол увеличивает проникновение в бронхиальный секрет амоксициллина, цефуроксима, эритромицина, доксициклина. Побочные явления редки: тошнота, боли в животе, аллергические реакции.

*Ласольван-ретард* — капсулы с замедленным высвобождением, содержащие 75 мг амброксола. Препарат обеспечивает поддержание равномерной его концентрации в крови на протяжении 24 ч. Применяется 1 раз в день, переносимость хорошая.

#### Регидрататоры слизистого секрета

Регидрататоры слизистого секрета увеличивают водный компонент мокроты, она становится менее вязкой и легче откашливается. К этой группе относятся следующие средства.

*Щелочные минеральные воды* («Боржоми» и др.) применяются по 1/2–1 стакану 4–5 раз в день.

*Натрия гидрокарбонат* применяется в виде ингаляций 0,5–2 % раствора.

*Натрия бензоат*, как правило, добавляется в состав отхаркивающей микстуры:

- Настоя травы термопсиса из 0,8 г на 200 мл
- Натрия бикарбоната 4 г
- Натрия бензоата 4 г
- Калия йодида 4 г
- Грудного эликсира 30 г

Принимать по 1 столовой ложке 6–8 раз в день. *Натрия хлорид* применяется в виде ингаляций 2 % раствора.

#### Итоговые рекомендации по применению отхаркивающих средств

Применение отхаркивающих средств, в том числе муколитических (мукокинетических, мукорегуляторных) не является рутинным мероприятием, что объясняется противоречивыми результатами многих долгосрочных исследований (согласно одним исследованиям муколитики улучшают функцию легких и снижают частоту обострений ХОБЛ, другие исследования показали отсутствие такого явления). В GINA-2006 широко применение муколитиков не рекомендуется согласно имеющимся на сегодняшний день данным (уровень доказательности D).

В то же время можно считать, что мукоактивные препараты могут быть эффективны при лечении больных ХОБЛ с трудно отделяемой, вязкой мокротой, при положительной оценке этих препаратов самими больными их можно рекомендовать, при этом наиболее целесообразно применять флуимуцил, амброксол, бромгексин.

*Флуимуцил* проявляет антиоксидантное и противовоспалительное действие и при длительном курсовом применении (3–6 мес.) он достоверно уменьшает частоту обострений у больных ХОБЛ и выраженность симптоматики обострения.

### *Иммуномодулирующие средства. Улучшение функции местной бронхопульмональной защиты*

Иммуномодулирующая (иммунокорректирующая) терапия нормализует функцию системы общего и местного иммунитета (т. е. бронхопульмональной защитной системы). Эту терапию наиболее целесообразно применять после предварительного изучения иммунного статуса, фагоцитоза, состояния системы местной бронхопульмональной защиты.

Основными показаниями к назначению иммунокорректирующих средств являются затяжные и часто рецидивирующие обострения ХОБЛ, особенно гнойные формы заболевания. Следует отметить, что в GINA-2006 регулярное применение иммуномодуляторов пока не рекомендовано в связи с недостаточной обоснованностью (уровень доказательности D).

*Иммуномодуляторы — это лекарственные препараты, которые при приеме в терапевтических дозах восстанавливают функцию иммунной системы (эффективную иммунную защиту)* (Р. Хайтов, Б. Пинегин, 2004). Согласно классификации Р. Хайтова, различают 7 основных групп иммуномодуляторов по происхождению:

1. Микробные (бактериальные)
  - а) естественные: рибомунил (содержит рибосомы бактерий); бронхомунал, имудан, ИРС-19 (содержат лизаты бактерий);
  - б) полусинтетические: ликопид (содержит глюкозаминилмурамилпептид)
2. Тимические
  - а) естественные: Т-активин и Тималин (содержит пептиды тимуса крупного рогатого скота); тимостимулин (содержит экстракт тимуса крупного рогатого скота);
  - б) синтетические: тимоген (содержит L-глутамил-L-триптофан); бестил (содержит γ-глутамил-триптофан); иммунофан (содержит

аринил-альфа-аспартил-лизил-валил-тиразил-аргинин)

3. Костно-мозговые
  - а) естественные: миелопид (комплекс из 5 пептидов);
  - б) синтетические: серамил (содержит лейцил-валин-цистеин-тирозин-пролин-глицин)
4. Цитокины
  - а) естественные: лейкинферон и суперлимф (комплекс естественных цитокинов);
  - б) рекомбинантные: ронколейкин (ИЛ-2), беталейкин (ИЛ-1β); лейкомакс и нейпоген (колониестимулирующий фактор)
5. Нуклеиновые кислоты
  - а) естественные: натрия нуклеинат (смесь нуклеиновых кислот из дрожжей); деринат (ДНК из молюски осетровых рыб);
  - б) синтетические: полудан (комплекс полиадениловой и полиуридилевой кислот)
6. Растительные: иммунал (сок эхинацеи пурпурной)
7. Химически чистые
  - а) низкомолекулярные: левамизол (фенилмидотиазол), диуцифон (даминодифенилсульфон, соединенный с метилурацилом); галавит (производное фталгидразида); гепан (олигопептид из 14 аминокислот); глутаксим (бис-γ-L-глуталил-L-цистеин-бис-глицин-динатриевая соль); аллоферан (олигопептид из 13 аминокислот);
  - б) высокомолекулярные: полиоксидоний (производное полиэтиленпиперазина).

Далеко не все вышеуказанные иммуномодуляторы применяются при ХОБЛ. Наиболее широкое применение получили так называемые микробные (бактериальные) иммуномодуляторы (*рибомунил, бронхомунал, ИРС-19*).

Бактериальные иммуномодуляторы можно считать вакцинами. Механизм действия иммуномодуляторов этой группы складывается из двух основных эффектов:

- специфического (стимуляция синтеза иммуноглобулинов М, G, A);
- неспецифического (активация факторов естественного иммунитета — Т- и В-лимфоцитов, ЕК-клеток, макрофагального звена системы иммунитета, синтеза интерферона, интерлейкинов, компонентов комплекса).

Среди перечисленных механизмов действия особенно важными в профилактике обострения ХОБЛ являются стимуляция синтеза секреторного IgA и фиксация его на слизистой оболочке бронхов, и активация цитотоксических Т-лимфоцитов. Увеличение количества IgA на

слизистой оболочке бронхов препятствует внедрению в нее вирусов и адсорбции на ней бактерий и вирусов. Бактериальные иммуномодуляторы стимулируют факторы естественного иммунитета, в том числе систему местной бронхопульмональной защиты. Важно отметить, что защитный эффект бактериальных иммуномодуляторов направлен в первую очередь против тех бактерий, лизаты которых входят в состав препарата, но, кроме того, и против других инфекционных агентов (вирусов, грибов, других бактерий) (Т. П. Маркова и соавт., 2000). Следует подчеркнуть важное, имеющее клиническое значение обстоятельство: бактериальные иммуномодуляторы обеспечивают протективный (профилактический) эффект в течение лишь 3–6 месяцев, поэтому в последующем, после окончания этого срока лечение этими препаратами целесообразно повторить. Применение бактериальных иммуномодуляторов приводит к уменьшению персистенции инфекционных возбудителей в бронхопульмональной системе и, следовательно, способствует профилактике обострений ХОБЛ.

**Рибомунил** — состоит из комплекса рибосомальных фракций четырех бактерий, наиболее часто вызывающих инфекционно-воспалительный процесс верхних дыхательных путей и бронхопульмональной системы (*Klebsiella pneumoniae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*). Для усиления иммуногенного эффекта рибосом к ним добавлены в качестве адьюванта протеогликаны клеточной стенки *Kl. pneumoniae*. Рибомунил нормализует фагоцитарное звено системы иммунитета, уровень иммуноглобулинов в бронхиальном секрете, улучшает функциональное состояние местной иммунной бронхопульмональной системы (Р. М. Хайтов и соавт; 1995). Препарат выпускается в таблетках по 0,00025 г и применяется внутрь по следующей схеме: по 3 таблетки утром натощак каждые 4 дня в течение 3 недель первого месяца, затем по 3 таблетки первые 4 дня каждого месяца в течение 5 месяцев. В результате лечения рибомунилом уменьшается частота обострений хронического бронхита, и они протекают наиболее легко. Наиболее благоприятным периодом для лечения рибомунилом является фаза ремиссии хронического бронхита, что связано с вакциноподобным действием рибомунилла. Переносимость препарата хорошая.

**Бронхомунал** — выпускается в капсулах по 7 мг, 1 капсула содержит 7 мг лиофилизированного лизата следующих, наиболее частых воз-

будителей инфекций бронхопульмональной системы: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*. Лизат бактерий действует на иммунную систему организма через пейеровы бляшки в слизистой оболочке пищеварительного тракта. Бронхомунал стимулирует макрофаги, увеличивает количество циркулирующих Т-лимфоцитов и антител IgA, IgG, IgM, при этом количество IgA на слизистой оболочке бронхов значительно увеличивается. Препарат принимают внутрь утром натощак по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 10–30 дней для купирования острого бронхита, тонзиллита, фарингита, ринита, синусита, отита и инфекций, не поддающихся обычной антибиотикотерапии. Для профилактики обострений ХОБЛ бронхомунал назначают по 1 капсуле 1 раз в сутки утром натощак 10 дней в месяц на протяжении 3 месяцев. Побочные эффекты очень редки, это боли в животе, тошнота, рвота, диарея.

**ИРС-19** является жидкой вакциной для интраназального введения, выпускается в виде аэрозоля, содержит лизат 19 бактерий — наиболее частых возбудителей, вызывающих воспаление верхних и нижних дыхательных путей. Препарат стимулирует образование слизи в бронхах с высокой концентрацией антител к вирусам и бактериям (секреторных иммуноглобулинов класса А), повышает активность макрофагов, фагоцитирующих инфекционные агенты, увеличивает продукцию универсальных факторов противoinфекционной защиты лизоцима и интерферона. ИРС-19 применяется для лечения острых респираторных инфекций (ринит, тонзиллит, фарингит, синусит, бронхит), а также для профилактики этих заболеваний и профилактики обострений ХОБЛ. Для лечения острой респираторной инфекции и синуситов, тонзиллита, фарингита препарат распыляют по 1 дозе в каждый носовой ход 2–5 раз в день до исчезновения симптомов инфекции. Для профилактики респираторной инфекции и профилактики обострения ХОБЛ ИРС-19 распыляют по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 14–30 дней. Необходимо отметить, что при применении ИРС-19 усиление синтеза и секреции IgA сопровождается ослаблением синтеза IgE, что способствует развитию десенсибилизирующего эффекта. Применение ИРС-19 возможно в сочетании с антибиотиками.

**Ликопид** — иммуномодулятор, N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изог-

лютамин (ГМДП). ГМДП представляет собой общий повторяющийся фрагмент пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий. Он оказывает воздействие практически на все популяции клеток иммунной системы (макрофаги, В- и Т-лимфоциты), что связано с наличием у них специфических внутриклеточных рецепторов. Липопид стимулирует фагоцитоз, лейкопоз, противовоспалительный иммунитет, подавляет синтез провоспалительных цитокинов и оказывает противовоспалительное действие, увеличивает количество Т-лимфоцитов, натуральных киллеров. Препарат может применяться при ХОБЛ как в фазе ремиссии, так и в фазе обострения. А. В. Никитин (1996) рекомендует назначать липопид натошак в дозе 1 мг 1 раз в день при хронических заболеваниях бронхопупмональной системы в фазе обострения и нестойкой ремиссии. При вялотекущих, часто рецидивирующих воспалительных процессах в бронхопупмональной системе наиболее целесообразно применение липоида в суточной дозе 10 мг.

**Оксиметилурацил (оксиметацил)** — производное пиримидинов (2, 4-диоксид-5-гидрокси-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин), является иммуномодулятором и обладает противовоспалительной активностью, повышает резистентность к инфекциям и эффективность антибактериальной терапии, стимулирует фагоцитоз. Кроме того, препарат обладает антиоксидантным эффектом, уменьшает бронхоспазм. Оксиметацил назначается в таблетках по 0,25 г по 1 таблетке 3 раза в день после еды в течение 3–4 недель. По данным А. М. Борисовой (1995), оксиметацил может быть применен у больных хроническим бронхитом как в фазе обострения, так и в фазе ремиссии. Наилучший клинический эффект отмечен в комплексе с антибактериальной терапией в фазе обострения бронхопупмонального воспалительного процесса. Побочных эффектов оксиметацил не оказывает.

В качестве иммуномодулятора при ХОБЛ можно применять **натрия нуклеинат** — получен из дрожжей, назначается по 0,2 г 3 раза в день внутрь в течение 2–3 недель. Препарат стимулирует фагоцитоз, функцию Т-лимфоцитов, продукцию интерферона, повышает содержание секрета лизоцима в бронхиальном секрете.

### Лечение эреспалом

**Эреспал** (фенспирид) относится к особой группе нестероидных противовоспалительных препаратов (окса-диаза-спиродеканам), имеющих

тропность к слизистой оболочке дыхательных путей, и обладает многогранным механизмом действия:

- выраженный противовоспалительный эффект (обусловлен ингибированием активности фермента фосфолипазы  $A_2$ , последующим уменьшением образования из арахидоновой кислоты лейкотриенов и провоспалительных простагландинов, блокадой  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, ингибированием активности гистамина и уменьшением выраженности эксудативных явлений);
- торможение миграции и мобилизации клеток воспаления в слизистую оболочку дыхательных путей на всех этапах воспаления;
- ингибирование выработки провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли- $\alpha$  — ключевого воспалительного цитокина;
- уменьшение продукции свободных радикалов;
- подавление гиперпродукции мокроты;
- увеличение скорости мукоцилиарного клиренса;
- спазмолитический (бронхолитический) эффект, что уменьшает сопротивление дыхательных путей.

Эреспал выпускается в таблетках по 0,08 г и в виде сиропа (для лечения детей), содержащего в каждом флаконе по 150 мг и 300 мг.

Максимальная концентрация препарата в крови создается через 6 часов после приема внутрь таблеток и через 2–3 часа — после приема сиропа. Период полувыведения около 12 часов. Взрослые больные принимают эреспал в таблетках, по 1 таблетке 2–3 раза в день. Длительность лечения при ХОБЛ индивидуальна и может колебаться от 2 до 6 месяцев.

Эффективность эреспала при лечении ХОБЛ продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании в 11 клиниках Франции (А. Коуп и соавт., 1991), в котором принимали участие 212 больных ХОБЛ средней степени тяжести. Больные были разделены на 2 сопоставимые группы, одна из которых получала в течение 6 месяцев ежедневно 2 таблетки эреспала, а вторая — плацебо.

После 6 месяцев лечения эреспалом значительно уменьшились интенсивность кашля и объем выделяемой мокроты, а величина  $ОФВ_1$  увеличилась в среднем на 200 мл по сравнению с больными ХОБЛ, получавшими плацебо (в группе плацебо  $ОФВ_1$  снизился). На основании полученных результатов были сделаны следующие важные клинические выводы: эреспал

уменьшает симптомы хронической обструктивной болезни легких (кашель, количество выделяемой мокроты) и предотвращает прогрессирование заболевания.

Эреспал эффективен также в лечении острого трахеобронхита, синусита, отита. Лечение эреспалом можно сочетать с применением антибиотиков. Побочные реакции при лечении эреспалом редки — возможно сердцебиение, сухость во рту, головокружение, головная боль, тошнота.

## Кислородотерапия

Прогрессирующая и выраженная дыхательная недостаточность является основной причиной смерти больных ХОБЛ. Кислородная терапия позволяет значительно уменьшить гипоксемию и, следовательно, является важнейшим патогенетическим методом лечения больных ХОБЛ. Основным методом является длительная кислородная терапия, проводимая в домашних условиях.

На основании результатов рандомизированных контролируемых исследований (Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group, 1980; Tarry, Celli, 1995; Report of the Medical Research Council Working Party, 1981; Weitzenblum, Sauteteau и соавт., 1985; Zielinski и соавт., 1998) установлены следующие положительные клинические эффекты длительной кислородной терапии:

- увеличение выживаемости больных ХОБЛ (при длительности кислородной терапии > 15 часов в день);
- предотвращение прогрессирования легочной гипертензии;
- уменьшение одышки и повышение толерантности к физическим нагрузкам;
- улучшение легочной механики (улучшение функции и метаболизма дыхательной мускулатуры);
- снижение частоты госпитализаций;
- улучшение психологического статуса больных ХОБЛ.

Наиболее важный и впечатляющий эффект длительной кислородной терапии — увеличение выживаемости больных ХОБЛ — обусловлен тем, что:

- длительная кислородотерапия повышает уровень кислорода в артериальной крови и, следовательно, увеличивает доставку кислорода к жизненно важным органам — сердцу, головному мозгу, почкам;
- длительная кислородная терапия значительно уменьшает легочную гипертензию, умень-

шает легочную вазоконстрикцию и сосудистое легочное сопротивление, что ведет в конечном итоге к увеличению ударного объема и сердечного выброса.

Принято считать, что длительная кислородная терапия является в настоящее время единственным методом, который может снизить летальность больных.

### Показания к назначению длительной кислородной терапии

Длительная (постоянная) кислородная терапия назначается, как правило, в тех случаях, когда оптимальное медикаментозное лечение не дает значимого клинического эффекта, не приводит к повышению насыщения крови кислородом, то есть фактически при стадии IV (крайне тяжелая ХОБЛ).

В Международной программе GOLD (2006) приводятся следующие показания к длительной кислородной терапии.

IV стадия ХОБЛ (крайне тяжелая) у следующих пациентов:

- $\text{PaO}_2 < 55$  мм рт. ст. или  $\text{SaO}_2 < 88$  % в сочетании с гиперкапнией или без нее (уровень доказательности А), или:
- $\text{PaO}_2$  между 55–60 мм рт. ст. или  $\text{SaO}_2$  около 88 % при наличии признаков легочной гипертензии (хронического легочного сердца), периферических отеков (свидетельство застойной сердечной недостаточности), эритроцитоза (гематокрит > 55 %) (уровень доказательности D).

Существуют также показания для ситуационной кислородотерапии, которые С. Н. Авдеев (2006) излагает следующим образом:

- снижение  $\text{PaO}_2 < 55$  мм рт. ст. или  $\text{SaO}_2 < 88$  % при физической нагрузке;
- снижение  $\text{PaO}_2 < 55$  мм рт. ст. или  $\text{SaO}_2 < 88$  % во время сна.

Перед назначением длительной кислородной терапии необходимо измерить  $\text{PaO}_2$  утром после пробуждения, а также выбрать источник кислорода, метод и длительность ингаляции, уровень потока кислорода в покое, во время физической нагрузки и сна.

При умеренной гипоксемии ( $\text{PaO}_2 > 60$  мм рт. ст.) длительная кислородная терапия не показана. Целями длительной кислородной терапии являются достижение  $\text{PaO}_2 > 60$  мм рт. ст. (оптимальной величиной  $\text{PaO}_2$  для ХОБЛ является 60–65 мм рт. ст.) и  $\text{SaO}_2 > 90$  %.

Длительная кислородная терапия в домашних условиях проводится с помощью автономных и портативных источников кислорода: concentra-

торов кислорода и резервуаров с жидким кислородом. Баллоны со сжатым кислородом в настоящее время применяются редко в связи с необходимостью частой их заправки. Концентраторы кислорода являются экономически более эффективными, чем кислородные баллоны.

Принцип действия концентраторов кислорода заключается в разделении воздуха на кислород и азот при прохождении воздуха через цеолитовый или алюмосиликатовый фильтр. На выходе из аппарата создается концентрация кислорода выше 95 % при потоке 5 л/мин. Аппарат работает от электросети.

Резервуары с жидким кислородом — это контейнеры с двойными стенками, содержащие сжиженный кислород при температуре  $-183^{\circ}\text{C}$ . Больным, ведущим активный образ жизни, более целесообразны портативные резервуары (3–3,5 кг) с жидким кислородом.

Наиболее широко используемым способом доставки кислорода в дыхательные пути от концентратора или резервуара с жидким кислородом являются носовые канюли, особенно в домашних условиях.

Проведенные контролируемые исследования показали, что наиболее оптимальными режимами длительной кислородной терапии являются:

- продолжительность проведения не менее 15 часов в сутки;
- максимальные перерывы между сеансами не больше 2 часов подряд;
- скорость потока кислорода в большинстве случаев 1–2 л в минуту, у наиболее тяжелых больных 4–5 л/мин;
- увеличение потока кислорода на 1 л/мин по сравнению с оптимальным дневным потоком при физической нагрузке и воздушных перелетах;
- полный отказ от курения и алкоголя (при продолжении курения и приема алкоголя благоприятный эффект длительной кислородной терапии отсутствует).

Длительная кислородная терапия может привести к развитию *побочных явлений* (редко):

- нарушение функции мерцательного эпителия;
- системная вазоконстрикция и повышение артериального давления (лечение кислородом следует проводить под контролем артериального давления);
- снижение минутной вентиляции легких;
- задержка углекислоты, нарастание гиперкапнии (особенно во время сна).

Последние два побочных эффекта могут быть обусловлены тем, что кислородотерапия умень-

шает гипоксемию, которая является стимулятором дыхательного центра, в результате может уменьшаться минутный объем дыхания и развиваться задержка выделения углекислоты.

## Длительная домашняя вентиляция легких

Терминальная стадия ХОБЛ, к сожалению, характеризуется выраженным снижением эффективности вентиляционной функции легких и гиперкапнией, особенно выраженной ночью, во время сна. Как было указано выше, у некоторых больных длительная кислородная терапия может усугубить гиперкапнию. В основе тяжелых нарушений вентиляционной функции легких у больных терминальной стадией ХОБЛ лежат тяжелые необратимые структурные изменения легких и бронхов. Учитывая вышеизложенное, в лечении больных ХОБЛ стала применяться длительная домашняя вентиляция легких.

Длительная домашняя вентиляция легких — метод долговременной респираторной поддержки больных со стабильным течением хронической дыхательной недостаточности, не нуждающихся в интенсивной терапии (С. Н. Авдеев, 2006).

В домашних условиях применяется неинвазивная вентиляция легких — вентиляционное пособие (респираторная поддержка) без использования интубационной или трахеостомической трубки. Неинвазивная вентиляция легких обеспечивает эффективное восстановление газообмена и разгрузку дыхательной мускулатуры, используются преимущественно портативные респираторы, регулируемые по давлению, применяется вентиляция с отрицательным давлением или неинвазивная интермиттирующая вентиляция с положительным давлением. Взаимосвязь респиратора и пациента осуществляется при помощи носовых и лицевых масок.

### Показания к длительной домашней вентиляции легких

С. Н. Авдеев (2006) приводит следующие показания к длительной домашней вентиляции легких:

- а) клинические:
  - инвалидизирующая одышка, слабость, утренние головные боли;
  - расстройство сна, изменение личности;
  - легочное сердце, не поддающееся консервативной терапии;

## б) функциональные:

- показания к постоянной длительной кислородной терапии;
- $\text{PaCO}_2 > 55$  мм рт. ст.;
- $\text{PaCO}_2$  в пределах 50–54 мм рт. ст. в сочетании с ночной десатурацией  $\text{SaO}_2 < 88\%$  на протяжении более чем 5 мин во время проведения кислородной терапии с потоком кислорода более 2 л/мин;
- $\text{PaCO}_2$  в пределах 50–54 мм рт. ст. в сочетании с частыми эпизодами госпитализации больного по поводу гиперкапнической дыхательной недостаточности (более 2 раз в течение 1 года).

Неинвазивная вентиляция легких с использованием маски является основным методом длительной домашней вентиляции легких. Она позволяет повысить толерантность к физической нагрузке, улучшить качество сна, уменьшить субъективные негативные проявления дыхательной недостаточности.

### Стимуляторы дыхания

Как указывалось ранее, наиболее эффективными методами лечения дыхательной недостаточности и коррекции гипоксемии у больных ХОБЛ являются длительная кислородная терапия и респираторная поддержка (длительная неинвазивная вентиляция легких в домашних условиях). Однако в случае значительного снижения активности дыхательного центра, усугубляющего гиповентиляцию, возможно применение стимуляторов дыхания.

#### Показания к применению стимуляторов дыхания

Основными показаниями к применению стимуляторов дыхания у больных ХОБЛ являются:

- умеренно выраженное угнетение дыхания, не требующее использования кислорода или механической вентиляции легких (синдром апноэ во сне, гиповентиляция при ожирении);
- невозможность использования кислорода (отсутствие приверженности больного к кислородной терапии, недоступность кислородного оборудования).

Известны следующие стимуляторы дыхания: кордиамин, ацетазоламид (диакарб), доксапрам, медроксипрогестерон, альмитрина бисмесилат. Из названных препаратов в настоящее время применяется только *альмитрин (арманор)*. Он выпускается в таблетках по 0,05 г для приема

внутрь. Препарат стимулирует периферические хеморецепторы аорты и каротидного синуса, повышает минутную вентиляцию за счет увеличения дыхательного объема (частота дыхания не увеличивается), улучшает показатели газообменной функции легких: увеличивает  $\text{SaO}_2$  и  $\text{PaO}_2$ , уменьшает  $\text{PaCO}_2$ . Улучшение показателей газообменной функции легких сочетается с улучшением вентиляционно-перфузионного отношения (за счет усиления гипоксической легочной вазоконстрикции в плохо вентилируемых участках легких).

Weinzenblum и соавт. (1992) показали способность альмитрина повышать  $\text{PaO}_2$  на 5–12 мм рт. ст. и снижать  $\text{PaCO}_2$  на 3–7 мм рт. ст. у больных ХОБЛ, причем, чем больше выражены исходная гиперкапния и гипоксемия, тем более значимы снижение гиперкапнии и повышение парциального напряжения кислорода. Установлено, что альмитрин улучшает функциональные (газометрические) показатели, клинические проявления и частоту обострения ХОБЛ, уменьшает одышку, увеличивает толерантность к физической нагрузке.

Альмитрин (арманор) рекомендуется для лечения хронической дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией ( $\text{PaO}_2 = 56\text{--}65$  мм рт. ст.), эта группа пациентов считается наиболее перспективной. Кроме того, альмитрин (арманор) может применяться в качестве альтернативы длительной кислородной терапии при гипоксемии у больных ХОБЛ при недоступности метода длительной кислородной терапии или при отсутствии приверженности больного к лечению кислородом.

Альмитрин (арманор) применяется в дозе 50–100 мг (1–2 таблетки) в день в два приема во время еды. После начального периода лечения в течение 3 месяцев в стартовой дозе рекомендуется поддерживающая терапия, которая проводится по следующей схеме: два месяца лечения с последующим перерывом в приеме препарата на один месяц. При лечении альмитрином может возникнуть необходимость коррекции дозы:

- при массе тела менее 50 кг следует принимать всего лишь 1 таблетку 50 мг в день;
- при выраженном нарушении газообменной функции в исключительных случаях доза препарата может быть увеличена до 3 или даже 4 таблеток в день на короткий период;
- при появлении побочных эффектов доза уменьшается.

Существует мнение, что лечение альмитрином может на несколько лет отсрочить необходимость применения дыхательной кислородной терапии.

Возможные *побочные эффекты* (наблюдаются редко):

- снижение массы тела;
- периферическая нейропатия с парестезиями в области нижних конечностей (ощущение онемения, жжения, покалывания), развивается обычно при длительном применении препарата, в течение 1 года и более;
- диспепсические расстройства (тошнота, изжога, тяжесть в эпигастрии, диарея);
- нарушения сна (бессонница, сонливость);
- сердечбиения;
- головокружения, ощущение тревоги.

При передозировке могут появиться признаки гипоксемии с развитием респираторного ацидоза.

*Противопоказания* к лечению алмитрином: тяжелые заболевания печени, беременность, лактация.

## Хирургическое лечение

Хирургическое лечение ХОБЛ включает два метода: хирургическую резекцию избыточного легочного объема и трансплантацию легких. Редукция избыточного легочного объема выполняется у больных с тяжелой диффузной эмфиземой легких и заключается в двусторонней краевой резекции легких через срединную стернотомию или при видеоконтролируемой торакоскопии. Благодаря этой операции улучшается механика легких, грудной клетки, дыхательных мышц. Клиническими эффектами операции являются уменьшение одышки, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни (Laghi и соавт., 1998).

В ряде случаев проводится буллектомия, при этом удаляется большая булла, не принимающая участие в газообмене, окружающая легочная ткань расправляется. Операция буллектомии уменьшает одышку и улучшает функцию легких (Mehran и соавт., 1995).

### *Основные показания к хирургической редукции легочного объема*

- Тяжелая неравномерная или диффузная эмфизема легких по данным компьютерной томографии легких высокого разрешения;
- ОФВ<sub>1</sub> после применения бронходилататоров < 45 % от должного;
- общая емкость легких > 120 % от должной величины;
- остаточный объем легких > 250 % от должной величины;

- диффузионная способность легких по окиси углерода < 50 % от должной величины;
- PaCO<sub>2</sub> < 55 мм рт. ст.;
- PaO<sub>2</sub> > 45 мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом.

Хирургическая редукция легочного объема *противопоказана* при следующих обстоятельствах:

- возраст > 75 лет;
- тяжелая ИБС: стенокардия напряжения III-IV функционального класса; инфаркт миокарда, развившийся в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию, фракция выброса левого желудочка < 45 %;
- заболевание плевры и диффузные интерстициальные заболевания легких;
- наличие диффузных бронхоэктазов по данным компьютерной томографии легких;
- легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии > 40 мм рт. ст.);
- ОФВ<sub>1</sub> < 20 % от должной величины;
- расстояние, пройденное в тесте 6-минутной ходьбы, менее 140 м;
- деформация грудной клетки;
- отклонения массы тела (< 70 или > 130 % идеальной массы тела);
- прием глюкокортикоидных препаратов более 20 мг в сутки (в перерасчете на преднизолон).

### *Трансплантация легких*

Радикальным методом лечения больных с терминальной стадией ХОБЛ в настоящее время является *трансплантация легких*, показаниями к которой являются:

- ОФВ<sub>1</sub> после применения бронходилататоров < 35 % от должного;
- PaCO<sub>2</sub> > 50 мм рт. ст.;
- PaO<sub>2</sub> < 55 мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом;
- легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии > 40 мм рт. ст.).

Выживаемость больных в течение 5 лет после операции трансплантации легких составляет около 50 %.

## Реабилитационные мероприятия

Легочная реабилитация — это комплекс научно обоснованных методов лечения, направленных на достижение оптимального функционального состояния бронхопульмональной системы и качества жизни больных, страдающих хроническим заболеванием легких. Легочная реабилитация при ХОБЛ включает следующие мероприятия:

- фармакотерапия;



- физические тренировки;
- психосоциальная поддержка;
- нутритивная (питательная) поддержка;
- образовательные программы.

Наиболее актуальна легочная реабилитация для больных ХОБЛ с тяжелой и среднетяжелой стадией. Доказательная медицина установила следующие *положительные эффекты* легочной реабилитации при ХОБЛ (Celli, 1995; Foglio и соавт., 1995; Lacasse и соавт., 1996 и др.):

- улучшение толерантности к физическим нагрузкам;
- уменьшение интенсивности одышки;
- улучшение качества жизни;
- снижение количества и длительности госпитализаций;
- уменьшение чувства беспокойства и депрессии;
- увеличение силы и выносливости мышц плечевого пояса;
- улучшение состояния дыхательной мускулатуры.

Важнейшим элементом реабилитации являются физические тренировки. Оптимальным сроком тренировки считается срок около 8 недель, длительность одной физической тренировки от 10 до 45 минут, занятия проводятся от 1 до 5 раз в неделю, интенсивность нагрузок индивидуальна и зависит от субъективных ощущений пациента, выраженности одышки, данных функциональной способности легких. Программа физических тренировок включает дозированную ходьбу, тредмил, велоэргометр, ручной эргометр, подъем гантелей весом от 0,2 до 1,2 кг. Указанные физические нагрузки позволяют хорошо тренировать мышцы верхних и нижних конечностей.

## Лечебная физкультура

Лечебная физкультура (ЛФК) — обязательный компонент лечения ХОБЛ. Используют традиционную ЛФК с преобладанием статических и динамических упражнений на фоне общетонизирующих. При наличии гнойного бронхита включаются дренажные упражнения.

ЛФК противопоказана при острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

О. Ф. Кузнецов предложил в середине основного периода ЛФК, в период пика нагрузки отдельные упражнения выполнять не 3–6 раз, как обычно, а повторять многократно в течение 1–3 мин в темпе 12–18 движений в мин с глубоким вдохом и усиленным выдохом. После каждого такого цикла следует пауза фиксирован-

ного активного отдыха 1,5–2 мин. Оптимальная нагрузка при ХОБЛ составляет 2 цикла упражнений с двумя интервалами отдыха. Длительность интенсивной гимнастики 25–35 мин. Ее выполняют 2 раза в неделю (всего 4–8 раз) на фоне ежедневных занятий общепринятой лечебной гимнастикой.

Наиболее предпочтительной формой физических упражнений для большинства больных является ходьба. Больные ХОБЛ могут под руководством инструктора заниматься гимнастикой йогов.

При тяжелых нарушениях дыхания, обусловленных бронхиальной обструкцией, целесообразны упражнения, связанные с углублением дыхания, удлинением фазы выдоха после глубокого вдоха (соотношение продолжительности вдоха и выдоха 1 : 3), при дополнительном сопротивлении на вдохе (медленный выдох, через сжатые губы) в покое и при нагрузке, а также тренировка диафрагмы и диафрагмального дыхания при выключении вспомогательных дыхательных мышц шеи и плечевого пояса. Для больных бронхиальной обструкцией обязательно включаются упражнения, создающие положительное давление на выдохе, что улучшает вентиляцию и бронхиальный дренаж. С этой целью применяются регуляторы дыхания (см. «Лечение бронхиальной астмы»).

Обязательно закаливание организма, которое следует начинать в июле–августе с постепенным наращиванием холодовой нагрузки. Закаливание позволяет повысить устойчивость больного к резким перепадам температуры, переохлаждениям.

## Коррекция нутритивного статуса

В программе реабилитации больных ХОБЛ большую роль играет коррекция нутритивного (питательного) статуса больных. У большинства больных III и IV стадий ХОБЛ (тяжелое и крайне тяжелое течение) наблюдается снижение массы тела (в норме индекс массы тела 20–25 кг/м<sup>2</sup>), что является фактором риска смертности больных ХОБЛ, кроме того, низкая масса тела ухудшает функцию дыхательной мускулатуры. Следовательно, нормализация массы тела является важнейшим реабилитационным мероприятием, улучшающим функциональное состояние дыхательной мускулатуры. Питание больных должно быть сбалансированным и полноценным, предпочтение отдается частому приему небольших количеств пищи.

Определенную положительную роль в легочной реабилитации больных ХОБЛ играют физиотерапия и санаторно-курортное лечение.

## Физиотерапия

Физиотерапия применяется у больных ХОБЛ с целью подавления воспалительного процесса, улучшения дренажной функции бронхов.

При ХОБЛ широко назначается ингаляционная аэрозольная терапия. Этот метод лечения осуществляется с помощью индивидуальных (домашних) ингаляторов (АИИП-1, «Туман», «Муссон», «Гейзер-6», ТИР УЗИ-70 и др.) или в больничных и санаторных ингаляториях.

Поверхность слизистой пораженного бронхиального дерева при хронических заболеваниях бронхов составляет от 10 до 25 м<sup>2</sup>, а диаметр бронхов мелкого и среднего калибра — от 10 до 4 мм. Поэтому только достаточно большие объемы аэрозоля с мелкими частицами способны проникнуть в труднодоступные места дыхательных путей и оказать лечебное действие на слизистую бронхов.

Решение этой задачи под силу только терапии с помощью индивидуальных ультразвуковых ингаляторов, генерирующих плотные и высокодисперсные (с размером частиц 5–10 мкм) аэрозоли в больших объемах за короткий промежуток времени.

Целесообразны ингаляции отхаркивающих и мощных антисептических препаратов. При этом используются комбинации нескольких отхаркивающих средств, например, вначале разжижающих мокроту (ацетилцистеин, мистаброн), а затем стимулирующих ее откашливание (гипертонические растворы калия и натрия йодида, натрия бикарбоната, их смеси). Продолжительность одного курса лечения — 2–3 месяца. Ингаляции назначаются 2 раза в день. Можно рекомендовать следующие ингаляции:

1. 20 % раствор ацетилцистеина 5 мл на 20 мл изотонического раствора натрия хлорида.
  2. Щелочная отхаркивающая смесь:
    - натрия бикарбоната — 2 г
    - натрия тетрабората — 1 г
    - натрия хлорида — 1 г
    - дистиллированной воды — до 100 мл
    - По 10–20 мл на 1 ингаляцию.
- Можно воспользоваться прописью
- натрия бикарбоната — 4 г
  - калия йодида — 3 г
  - дистиллированной воды — до 150 мл
  - По 10–20 мл на 1 ингаляцию
- или

- натрия бикарбоната — 0,4 г
- натрия цитрата — 0,1 г
- меди сульфата — 0,001 г
- 1 порошок на 20 мл воды на 1 ингаляцию.

*Критериями эффективности лечения* служат улучшение откашливания мокроты, отсутствие затруднений дыхания, исчезновение гнойной мокроты.

Очень полезна также аэроионотерапия отрицательными ионами.

Разработано эндобронхиальное ультразвуковое распыление антибиотиков с помощью низкочастотного ультразвука (С. И. Овчаренко, 1991).

Физиотерапевтические процедуры, рекомендуемые при обострении ХОБЛ:

- УВЧ-токи по 10–12 мин на область корней легких через день в олиготермической дозировке;
- микроволновая терапия (дециметровые волны аппаратом «Волна-2») на область корней легких ежедневно или через день, 10–15 процедур (улучшает проходимость мелких бронхов);
- индуктотермия или коротковолновая диатермия на межлопаточную область по 15–25 мин, ежедневно или через день (всего 10–15 процедур);
- при обильном количестве мокроты — УВЧ в чередовании с электрофорезом кальция хлорида на грудную клетку, при сухом кашле — электрофорез калия йодида;
- при наличии бронхоспазма — электрофорез калия йодида с индуктотермией, электрофорез спазмолитиков — папаверина, магния сульфата, эуфилина;
- всем больным показан электрофорез с гепарином на грудную клетку;
- синусоидальные модулированные токи (улучшают проходимость мелких бронхов).

При затихающем обострении ХОБЛ можно применять аппликации гряды, озокерита, парафина на грудную клетку, УФО в теплое время года в фазе, близкой к ремиссии; хвойные, кислородные ванны; согревающие круговые компрессы.

## Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение повышает неспецифическую резистентность организма, обладает иммунокорригирующим действием, улучшает функцию дыхания и дренажную функцию бронхов.

Основные лечебные факторы курортного лечения:

- чистота и ионизация воздуха отрицательными ионами;
- бактерицидные свойства ультрафиолетового облучения;
- бальнеологические факторы;
- терренкуры;
- аэрозольтерапия;
- ЛФК, массаж;
- дыхательная гимнастика;
- физиотерапия.

На курортах активно используется бальнеотерапия. Сероводородные ванны оказывают противовоспалительное действие, углекислые ванны улучшают бронхиальную проходимость.

Рекомендуются:

- курорты с приморским климатом (Южный берег Крыма, Анапа, Геленджик, Лазаревка);
- курорты с горным климатом (Кисловодск, Иссyk-Куль);
- местные пригородные курорты (Ивантеевка, Сестрорецк, Славяногорск и др.);
- в Республике Беларусь — санаторий «Беларусь» (Минская область), «Буг» (Брестская область)

На курорты направляются больные в фазе ремиссии с начальными явлениями дыхательной недостаточности или без нее.

## Диспансерное наблюдение

*ХОБЛ с редкими обострениями (не более 3 раз в год) при отсутствии легочной недостаточности*

Больные осматриваются терапевтом 2 раза в год, ЛОР-врачом, стоматологом 1 раз в год, пульмонологом — по показаниям.

Общий анализ крови, мокроты и анализ мокроты на бактерии Коха производится 2 раза в год, ЭКГ, бронхологическое обследование — по показаниям.

Противорецидивная терапия проводится 2 раза в год, а также при острых респираторно-вирусных инфекциях. Она включает:

- ингаляционную аэрозольную терапию;
- поливитаминотерапию;
- прием адаптогенов;
- применение отхаркивающих средств;
- физиотерапевтическое лечение;
- ЛФК, массаж;
- закаливание, занятия спортом;
- санацию очагов инфекции;
- санаторно-курортное лечение;
- отказ от курения;
- трудоустройство.

*ХОБЛ с частыми обострениями при отсутствии дыхательной недостаточности*

Осмотры терапевта рекомендуется проводить 3 раза в год, общие анализы крови — 3 раза в год, спирографию — 2 раза в год, флюорографию и биохимический анализ крови — 1 раз в год. Противорецидивное лечение проводится 2–3 раза в год, объем тот же, но включается иммунокорректирующая терапия.

*ХОБЛ с дыхательной недостаточностью*

Осмотры терапевта проводятся 3–4 раза в год, противорецидивные мероприятия — 3–4 раза в год.

## Лечение легочной гипертензии при ХОБЛ

Легочная гипертензия и развитие хронического легочного сердца (ХЛС) — закономерное и прогностически неблагоприятное следствие ХОБЛ, которое развивается у 25–35% больных ХОБЛ. При хронической легочной гипертензии среднее давление в легочной артерии в условиях покоя выше 20 мм рт. ст. (в норме среднее давление в легочной артерии составляет 9–16 мм рт. ст.). Чем выше давление в легочной артерии, тем ниже выживаемость больных. При среднем давлении в легочной артерии 20–30 мм рт. ст. 4–5-летняя выживаемость больных составляет 70–90%, при давлении в легочной артерии 30–50 мм рт. ст. — 30%, а при давлении более 50 мм рт. ст. 5-летняя выживаемость практически приближается к нулю (цит.: С. Н. Авдеев, 2005).

Основными методами лечения легочной гипертензии при ХОБЛ являются:

- лечение ХОБЛ в полном объеме, в том числе оптимальное использование бронходилататоров (антихолинергических препаратов,  $\beta_2$ -адреностимуляторов, препаратов теофиллина), ингаляционных глюкокортикоидов, контроль за воспалением дыхательных путей, оптимизация показателей газообмена, купирование обострений ХОБЛ;
  - длительная кислородная терапия — важнейшее мероприятие не только в лечении, но и в предупреждении прогрессирования легочной гипертензии;
  - вазодилатирующая терапия.
- Оптимального вазодилатирующего препарата для лечения легочной гипертензии при ХОБЛ,

изученного с позиций доказательной медицины, не существует. В качестве вазодилататоров для лечения легочной гипертензии рекомендовались антагонисты кальция, нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Антагонисты кальция способны снизить давление в легочной артерии, однако одновременно они подавляют гипоксическую легочную вазоконстрикцию, что усиливает перфузию плохо вентилируемых участков легких и снижает  $PaO_2$ . Кроме того, длительное лечение антагонистами кальция в течение недель и месяцев значительно не улучшает параметры легочной гемодинамики. Совершенно аналогичная ситуация складывается также с нитратами.

Данные об эффективности ингибиторов АПФ также противоречивы. Они могут снижать давление в легочной артерии, однако их эффективность при длительном применении при хронической легочной гипертензии не установлена в плацебо-контролируемых исследованиях. У больных ХОБЛ обнаружен полиморфизм гена АПФ, выделены его подтипы DD, II, ID. Более выраженное снижение давления в легочной артерии наблюдается у пациентов с субтипами гена АПФ II и ID, что дает основания предполагать, что эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента зависит от субтипа гена АПФ. И. В. Лешенко (2007) указывает, что больным с хроническим легочным сердцем не рекомендуется назначать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов и  $\alpha$ -адреноблокаторы, дигоксин (кроме эпизодов фибрилляции предсердий).

В последние годы для лечения легочной гипертензии при ХОБЛ предлагается использовать ингаляции оксида азота в дозе 2–10 ppm. Оксид азота обладает селективным вазодилатирующим влиянием на сосуды малого круга и увеличивает  $PaO_2$ . Особенно эффективно лечение оксидом азота в сочетании с ингаляциями кислорода, при этом  $PaO_2$  увеличивается в большей мере, чем при ингаляциях только одного кислорода. Vonbank и соавт. (2003) на протяжении 3 месяцев проводили сравнение эффективности комбинации  $NO$  и  $O_2$  и монотерапии  $O_2$  у 40 больных ХОБЛ тяжелого течения. У больных, получавших комбинацию  $NO$  и  $O_2$ , наблюдались значительно выраженное снижение среднего давления в легочной артерии — от  $27,6 \pm 4,4$  до  $20,6 \pm 4,9$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), в то время как у больных, получавших монотерапию  $O_2$ , оно существенно не изменялось.

В последние годы появились перспективные препараты для лечения первичной легочной гипертензии: аналоги простаглицина (*илопрост*, *трепростенил*, *беропрост*) и антагонисты рецепторов эндотелина (*бозентан*), а также селективный ингибитор фосфодиэстеразы-5 *силденафил* (применяется также для лечения эректильной дисфункции). Данных об эффективности этих препаратов для лечения легочной гипертензии при ХОБЛ пока нет. Однако есть сообщения о высокой эффективности ингаляций аналога простаглицина илопроста и селективного ингибитора фосфодиэстеразы-5 силденафила у больных интерстициальным фиброзом легких и легочной гипертензией (цит.: С. Н. Авдеев, 2004). Возможно, указанные препараты в дальнейшем будут применяться для лечения легочной артериальной гипертензии у больных ХОБЛ.

Легочная гипертензия может уменьшаться также после *флеботомии* (кровопускания) в связи с уменьшением объема внутрисосудистой жидкости и вязкости крови. Показанием для флеботомии является повышение гематокрита выше 65–70 %, цель флеботомии — снизить гематокрит до уровня ниже 50 %.

При развитии декомпенсированного хронического легочного сердца и правожелудочковой недостаточности показана *диуретическая терапия*, которая снижает давление в легочной артерии.

Для уменьшения легочной гипертензии применяются также *теофиллины* длительного действия (см. выше), а при тяжелой легочной гипертензии — можно вводить зуфиллин внутривенно капельно (при отсутствии выраженной ИБС, нарушений сердечного ритма).

## Комплексная терапия на каждой стадии ХОБЛ

Излагается с учетом федеральной программы РФ «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2004) и GOLD (2006)

### Пациенты пациентов с риском развития ХОБЛ

#### Клиническая характеристика

- обычный возраст > 20 лет;
- ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — норма;
- ОФВ<sub>1</sub> в % от должного — норма;
- кашель с отделением мокроты;
- продолжающееся воздействие факторов риска.

#### Комплексная терапия

- избегать факторов риска, прекратить курение;
- вакцинация против гриппа.

**Стадия I, легкая****Клиническая характеристика**

- обычный возраст > 35 лет;
- хронический кашель с отделением мокроты;
- инфекционные обострения могут приводить к усилению бронхиальной обструкции;
- $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ ;
- $ОФВ_1 > 80\%$  от должной величины;
- толерантность к физической нагрузке сохранена.

**Комплексная терапия**

- избегать факторов риска, прекратить курение;
- вакцинация против гриппа по показаниям — пневмококковой вакциной;
- ингаляции бронхолитиков короткого действия «по потребности» ( $\beta_2$ -агонисты, ипратропия бромид — атровент или их комбинация):
  - ипратропия бромид 20 мкг в ингаляциях 1–2 дозы по потребности; или
  - ипратропия бромид/фенотерол (беродуал) 50 мкг/20 мкг в ингаляциях 1–2 дозы по потребности; или
  - сальбутамол 100 мкг в ингаляциях 1–2 дозы по потребности; или
  - фенотерол 100 мкг в ингаляциях 1–2 дозы по потребности.

Регулярная лекарственная терапия обычно не требуется.

**Стадия II: среднетяжелая****Клиническая характеристика**

- обычный возраст > 50 лет;
- $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ ;
- $ОФВ_1 < 80\%$  и  $> 50\%$  по отношению к должной величине;
- кашель с отделением мокроты;
- снижение физической активности с эпизодами одышки при нагрузке, инфекционные обострения усиливают бронхиальную обструкцию.

**Комплексная терапия**

- избегать факторов риска, прекратить курение;
- вакцинация против гриппа ежегодно, по показаниям — пневмококковая вакцина;
- легочная реабилитация;
- ингаляции бронхолитиков короткого действия по потребности (см. Стадия I);
- регулярная ингаляционная терапия одним (предпочтительно тиотропия бромид) или комбинацией бронходилататоров (схемы 1, 2, 3).

**Схема 1**

- Тиотропия бромид (спирива) 18 мкг в ингаляциях 1 доза 1 раз в сутки постоянно или
- ипратропия бромид (атровент) 20 мкг в ингаляциях по 2 дозы 4 раза в день, или
- сальметерол 25 мкг в ингаляциях, по 2 дозы 2 раза в сутки постоянно, или
- формотерол 9–12 мкг в ингаляциях по 1–2 дозе 2 раза в сутки постоянно

**Схема 2**

- Тиотропия бромид (спирива) 18 мкг в ингаляциях 1 доза 1 раз в сутки постоянно или
- ипратропия бромид (атровент) 20 мкг в ингаляциях по 2 дозы 4 раза в сутки
- +
- сальметерол 25 мкг в ингаляциях, по 2 дозы 2 раза в сутки, или
- формотерол 9–12 мкг в ингаляциях по 1 дозе 2 раза в сутки
- ±
- теofilлин пролонгированного действия по 0,2–0,3 г 2 раза в сутки

**Схема 3 (альтернативные лекарственные средства)**

- Ипратропия бромид / фенотерол 50 мкг/20 мкг (беродуал) в ингаляциях по 2 дозы 4 раза в сутки
- +
- теofilлин пролонгированного действия по 0,2–0,3 г 2 раза в сутки или тиотропия бромид 18 мкг/сут + теofilлин 0,2–0,3 г 2 раза в сутки.

**Стадия III: тяжелая****Клиническая характеристика**

- обычный возраст > 60 лет;
- хронический кашель с отделением мокроты, одышка при умеренной нагрузке, частые обострения;
- снижение толерантности к физической нагрузке
- $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ ;
- $ОФВ_1 < 50\%$  и  $> 30\%$  по отношению к должным величинам.

**Комплексная терапия:**

- избегать факторов риска;
- прекратить курение;
- вакцинация против гриппа;
- легочная реабилитация;

- ингаляции бронхолитиков короткого действия по потребности (см. Стадия I);
- регулярный прием комбинации бронходилататоров (один из них предпочтительно тиотропия бромид), схемы 1, 2;

#### Схема 1

- Тиотропия бромид 18 мкг в ингаляциях, по 1 вдоху 1 раз в сутки постоянно или
  - ипратропия бромид 18 мкг в ингаляциях, по 2 дозы 4 раза в сутки постоянно
- +
- Сальметерол 25 мкг в ингаляциях, по 2 дозы 2 раза в сутки постоянно, или
  - Формотерол 9–12 мкг в ингаляциях по 1 дозе 2 раза в сутки
- +
- теофиллин пролонгированный по 0,2–0,3 г 2 раза в сутки

#### Схема 2

- Ипратропия бромид/фенотерол 50 мкг/20 мкг в ингаляциях (беродуал) по 2 дозы 4 раза в сутки постоянно
- +
- теофиллин пролонгированного действия внутрь по 0,2–0,3 г 2 раза в сутки

- при недостаточном эффекте, выраженных симптомах и частых обострениях — ингаляционные глюкокортикоиды в дополнение к приведенным схемам бронходилатирующей терапии (беклометазон > 1000 мкг/сут или будесонид 800–1800 мкг/сут или флутиказона пропионат 500–1000 мкг/сут).
- В случае одновременного назначения ингаляционных глюкокортикостероидов и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия предпочтительно применение фиксированных комбинаций *серетид* или *симбикорт* (см. главу «Лечение бронхиальной астмы»)

#### Стадия IV: крайне тяжелая

##### Клиническая характеристика

- обычный возраст > 75 лет;
- хронический кашель с мокротой, одышка при минимальной нагрузке или в покое, частые обострения, отеки ног;
- прогрессирующая дыхательная и правожелудочковая недостаточность;

- $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ ;
- $ОФВ_1 < 30\%$  по отношению к должной величине.

##### Комплексная терапия

- избегать факторов риска;
- прекратить курение;
- вакцинация против гриппа;
- ингаляция бронходилататоров короткого действия по потребности (см. Стадия I);
- легочная реабилитация;
- комбинация бронходилататоров (обычно антихолинергический препарат тиотропия бромид + пролонгированный  $\beta_2$ -адреностимулятор + пролонгированный теофиллин);
- ингаляционные глюкокортикоиды при выраженных симптомах и при повторяющихся обострениях;
- лечение осложнений;
- длительная оксигенотерапия при дыхательной недостаточности в домашних условиях;
- определение показаний для хирургического лечения эмфиземы легких;
- пересадка легких.

Схемы бронходилатирующей терапии те же, что в стадии III.

Резюме к схемам комплексной медикаментозной терапии ХОБЛ (при стабильном течении) в зависимости от стадии

На каждой стадии ХОБЛ по потребности применяются ингаляции быстродействующих бронходилататоров  $\beta_2$ -адреностимуляторов или антихолинергических препаратов, или их комбинация (обычно в виде беродуала). При легком течении ХОБЛ (I стадия), как правило, нет надобности в регулярной лекарственной терапии.

При среднетяжелом, тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ (II–III–IV стадии) следует длительно и регулярно принимать пролонгированные бронходилататоры, в первую очередь, антихолинергические препараты и, прежде всего, тиотропиум бромид.

Могут также с успехом применяться длительно действующие  $\beta_2$ -адреностимуляторы. Целесообразно сочетание этих групп бронходилататоров при недостаточной эффективности одного из них. При низкой эффективности комбинации пролонгированных антихолинергических препаратов и  $\beta_2$ -адреностимуляторов добавляют теофиллины длительного действия. При тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ (III и IV стадия) к бронхолитической терапии приходится

добавлять ингаляционные глюкокортикоиды на регулярной основе, хотя эффективность их значительно ниже, чем при бронхиальной астме. Монотерапия с ингаляционными глюкокортикоидами не рекомендуется. Комбинированная терапия бронходилататорами длительного действия и ингаляционными глюкокортикоидами позволяет при тяжелых формах ХОБЛ уменьшить количество обострений, улучшить качество жизни, но, к сожалению, не приводит к достоверному улучшению показателей функционального состояния бронхопупмональной системы.

Эффективными и комплаентными являются готовые фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикоидов и  $\beta_2$ -адреностимуляторов — серетид-мультидиск и симбикортурбухалер. Системная глюкокортикоидная терапия при стабильном течении ХОБЛ не применяется.

## Лечение ХОБЛ на стадии обострения

Обострения характерны для ХОБЛ, причем частота обострений увеличивается по мере нарастания тяжести заболевания. В свою очередь частые обострения способствуют более быстрому прогрессированию и утяжелению течения ХОБЛ, и резко снижают качество жизни. Тяжелое обострение ХОБЛ может быть причиной смерти больных. Больничная летальность пациентов, поступивших в стационар по поводу обострения ХОБЛ, составляет около 10 %, а отдаленные результаты лечения неблагоприятны: в течение 1 года смертность достигает 40 %, а у больных в возрасте старше 65 лет она даже выше (до 59 %) (GOLD, 2003).

## Определение обострения ХОБЛ

Rodrigues-Roisin R. (2000) приводит следующее определение обострения ХОБЛ: «Это относительно длительное (не менее 24 часов) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы нормальной суточной вариабельности симптомов, характеризующееся острым началом и требующее изменения схемы обычной терапии».

В международной программе GOLD (2006) приводится следующее определение обострения ХОБЛ: «Обострение — это остро возникший эпизод в течении ХОБЛ, характеризующийся изменениями одышки, кашля и/или отделения мокроты, которые выходя за пределы нормальных ежедневных колебаний и могут потребовать

изменений в регулярной медикаментозной терапии ХОБЛ».

## Причины обострений ХОБЛ

Причины обострений ХОБЛ многообразны и делятся на *первичные* и *вторичные*. К первичным относятся вирусные и бактериальные инфекции респираторного тракта и воздействие на бронхопупмональную систему аэрополлютантов (диоксида азота, диоксида серы, озона, твердых частиц). К вторичным причинам ХОБЛ относят тромбоэмболию легочной артерии, пневмоторакс, переломы ребер и другие травмы грудной клетки, застойные явления в малом круге кровообращения, нарушения сердечного ритма, ятрогенные факторы (использование неселективных  $\beta_2$ -адреностимуляторов, седативных средств, наркотиков; неадекватная кислородная терапия). *Наиболее частыми причинами обострения ХОБЛ являются бактериальные и вирусные инфекции верхних и нижних дыхательных путей*. В процентном отношении причины обострений ХОБЛ можно распределить следующим образом: бактерии — 50–60 %, вирусы — 20–25 %, неинфекционные факторы — 25–30 %. Основными бактериальными патогенами, вызывающими обострение ХОБЛ, являются гемофильная палочка, пневмококк, моракселла, на долю этих бактерий приходится до 70 % всех обострений ХОБЛ. У больных ХОБЛ пожилого возраста при наличии таких сопутствующих заболеваний, как застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность возрастает роль золотистого стафилококка и грамотрицательных бактерий, в частности, синегнойной палочки, кишечной палочки. Роль энтеробактерий и синегнойной палочки становится особенно значимой у больных ХОБЛ при IV (крайне тяжелой) степени заболевания, у этой категории больных названные возбудители составляют 50 % всех причин бактериальных обострений ХОБЛ.

Определенную роль в развитии обострения ХОБЛ играют также атипичные возбудители. Так, микоплазмы пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) составляет около 6–9 %, а хламидии пневмонии (*Chlamydia pneumoniae*) — 5–7 % среди возбудителей, вызывающих обострение ХОБЛ.

Среди вирусов, вызывающих обострение ХОБЛ, наибольшее значение имеют вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, респираторно-синциальный вирус, аденовирус. В целом ви-

русная инфекция может быть причиной обострения у 30 % больных ХОБЛ.

## Диагностика обострения ХОБЛ

*Диагностика обострения ХОБЛ* производится на основании анализа клинических признаков и определенных диагностических критериев.

### Основные клинические симптомы обострения ХОБЛ

- усиление одышки (тахипноэ, участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры);
- увеличение количества отделяемой с кашлем мокроты и гнойный ее характер;
- чувство заложенности грудной клетки, появление большого количества сухих свистящих хрипов при аускультации легких, часто слышимых на расстоянии («свистящее дыхание»);
- усиление кашля;
- повышение температуры тела;
- боли в грудной клетке (обусловлены вовлечением плевры в патологический воспалительный процесс)
- интенсивные головные боли, преимущественно в ранние, утренние часы (обусловлены гипоксемией);
- сонливость, загруженность больных (особенно характерны для тяжелого обострения);
- резко выраженная слабость;
- отсутствие аппетита;

- цианоз;
- наклонность к снижению артериального давления;
- усиление или появление признаков правожелудочковой недостаточности (набухание шейных вен, периферические отеки, гелатомегалия, асцит);
- признаки гиперкапнии (вазодилатируют периферических сосудов, о чем свидетельствуют теплые конечности, гиперемия кожи, усиленная периферическая пульсация; хлопающий тремор; дневная сонливость, порой значительно выраженная; снижение уровня сознания, крайняя степень — кома).

### Критерии обострения ХОБЛ

Среди приведенных симптомов обострения ХОБЛ выделяют наиболее значимые, положенные в основу диагностических критериев обострения ХОБЛ (табл. 4.4).

Важнейшим клиническим признаком обострения ХОБЛ является усиление одышки, а ключевым симптомом, определяющим уровень оказания неотложной помощи — степень нарушения сознания.

Усиление одышки обусловлено ухудшением газообмена при обострении ХОБЛ, усугублением вентиляционно-перфузионного дисбаланса, возникающего в связи с увеличением областей в легочной ткани с гиповентиляцией вследствие обструкции дыхательных путей под влиянием воспаления, бронхоспазма, гиперпродукции

**Таблица 4.4.** Критерии диагностики обострения ХОБЛ

Критерии Anthonisen и соавт. (1987)	Критерии Британского торакального общества (1997)	Критерии экспертов рабочей группы США и Европы (2000)
<i>Большие критерии</i>	● увеличение объема мокроты	<i>Респираторные признаки</i>
● усиление одышки	● усиление «гнояности» мокроты	● усиление одышки
● увеличение объема мокроты	● усиление одышки	● увеличение объема и «гнояности» мокроты
● усиление «гнояности» мокроты	● свистящее дыхание	● усиление кашля
<i>Малые критерии</i>	● заложенность в грудной клетке	● частое поверхностное дыхание
● инфекция верхних дыхательных путей	● задержка жидкости	<i>Системные признаки</i>
● лихорадка		● повышение температуры тела
● свистящее дыхание		● учащение пульса и сердечных сокращений
● усиление кашля		● нарушение сознания
● повышение частоты дыхания или частоты сердечных сокращений на 20 % по сравнению со стабильным состоянием		



бронхиального секрета. Указанные изменения могут обусловить развитие тяжелой острой дыхательной недостаточности с выраженным повышением в крови парциального напряжения  $\text{PaCO}_2$  (гиперкапния), снижением  $\text{PaO}_2$  (гипоксемия), снижением pH крови (ацидоз).

Диагностика обострения ХОБЛ основывается на анамнестических данных (давность ухудшения состояния и появления новых симптомов; частота возникновения и тяжесть эпизодов одышки, приступов кашля; количество и цвет мокроты; степень ограничения активности; применяемые методы лечения), симптомах заболевания, данных объективного исследования (одышка, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, парадоксальные движения грудной клетки, появление или усугубление цианоза, отеков, нестабильность гемодинамики), данных инструментального исследования.

Для диагностики обострения ХОБЛ рекомендуется использование следующих *методов исследования*:

- оценка функции внешнего дыхания с помощью спирографии и пикфлоуметрии. Однако следует отметить, что при обострении ХОБЛ правильно провести спирометрию затруднительно, проще выполнить пикфлоуметрию; принято считать, что пиковая скорость выдоха  $< 100$  л/мин или  $\text{ОФВ}_1 < 1$  л свидетельствуют о тяжелом обострении ХОБЛ;
- определение парциального напряжения  $\text{PaO}_2$  и  $\text{PaCO}_2$  в артериальной крови (производится в стационаре).  $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт. ст. и/или  $\text{SaO}_2 < 90\%$  при дыхании комнатным воздухом является признаком дыхательной недостаточности. При  $\text{PaO}_2 < 50$  мм рт. ст.,  $\text{PaCO}_2 > 70$  мм рт. ст. и  $\text{pH} < 7,3$  состояние больного расценивается как крайне тяжелое, жизнеугрожающее;
- ЭКГ. Позволяет диагностировать перегрузку или гипертрофию миокарда правых отделов сердца, нарушения сердечного ритма, иногда признаки ишемии миокарда; необходимо динамическое ЭКГ-исследование;
- для исключения тромбоэмболии легочной артерии наиболее целесообразно применять спиральную компьютерную томографию, ангиопульмонографию и определение содержания в крови D-димера. Подозревать тромбоэмболию легочной артерии можно при низком артериальном давлении и невозможности увеличения  $\text{PaO}_2$  выше 60 мм рт. ст. даже несмотря на проведение высокопоточной кислородной терапии;

- общий анализ мокроты (гнояная мокрота с большим количеством нейтрофильных лейкоцитов чрезвычайно характерна для обострения ХОБЛ). Необходимо производить окраску мазков мокроты по Грамму (это позволяет более рационально назначать антибактериальную терапию — см. главу «Лечение пневмонии»). При отсутствии эффекта на первоначальную антибактериальную терапию следует производить бактериологическое исследование мокроты с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам.

### Определение степени тяжести обострения ХОБЛ

Определение степени тяжести обострения ХОБЛ имеет большое значение для выбора тактики лечения.

Согласно совместным рекомендациям Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (2004) «Стандарты диагностики и лечения ХОБЛ», различают три степени тяжести (ступени) обострения ХОБЛ — легкую, средней тяжести, тяжелую (табл. 4.5). Следует отметить, что тяжесть обострения в определенной мере зависит и от выраженности клинических проявлений заболевания в период стабильного его течения. Так, у пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ обострение характеризуется усилением одышки, кашля, увеличением количества отделяемой мокроты. Для больных с тяжелым течением ХОБЛ характерно развитие в периоде обострения острой дыхательной недостаточности, которая требует проведения интенсивной терапии в условиях стационара. При крайне тяжелой ХОБЛ обострение заболевания также требует немедленной госпитализации.

Большое клиническое значение имеет клиническая классификация степеней тяжести обострения ХОБЛ, приведенная далее в табл. 4.6.

После оценки степени тяжести обострения следует принять решение о необходимости госпитализации больных.

### Показания к госпитализации больных с обострением ХОБЛ

- Спутанность сознания, оглушение или кома (немедленная госпитализация в отделение интенсивной терапии и реанимации);
- обострение у больного ХОБЛ тяжелой степени (в стабильном состоянии  $\text{ОФВ}_1 < 30\%$  по отношению к должной величине);

Таблица 4.5. Степени тяжести обострения ХОБЛ

Показатели	Степени тяжести обострения		
	легкая (уровень I)	средняя (уровень II)	тяжелая (уровень III)
Сопутствующие заболевания*	+	+++	+++
Частые обострения в анамнезе	+	+++	+++
Тяжесть течения ХОБЛ	Легкая/средней тяжести	Средней тяжести/тяжелая	Тяжелая/крайне тяжелая
Гемодинамика	Стабильная	Стабильная	Стабильная/нестабильная
Участие дыхательных мышц	Нет	++	+++
Персистенция симптомов после начала лечения	Нет	++	+++

**Примечания:**

\* Болезни и синдромы, ассоциированные с плохим прогнозом при обострениях ХОБЛ: застойная сердечная недостаточность, ИБС, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность;  
+ маловероятно; ++ вероятно; +++ высоко вероятно.

Таблица 4.6. Классификация тяжести обострения ХОБЛ (цит.: С. Н. Авдеев, 2006)

Степени тяжести	Критерии
Легкая	Обострение требует терапии антибиотиками, но не системными глюкокортикостероидами; если газовый анализ крови не выполняется, предполагается отсутствие ОДН
Средняя	Обострение требует терапии системными глюкокортикостероидами и антибиотиками; если газовый состав крови не выполняется, предполагается отсутствие ОДН
Тяжелая	ОДН I типа с гипоксемией, но без гиперкапнии: $PaO_2 < 60$ мм рт. ст., $PaCO_2 < 45$ мм рт. ст.
Крайне тяжелая	ОДН II типа, компенсированная, с гипоксемией и гиперкапнией: $PaO_2 < 60$ мм рт. ст.; $PaCO_2 > 45$ мм рт. ст., $pH < 7,35$
Жизнеугрожающая	ОДН II типа, декомпенсированная с гипоксемией, гиперкапнией, респираторным ацидозом: $PaO_2 < 60$ мм рт. ст., $PaCO_2 > 45$ мм рт. ст.; $pH < 7,35$

Примечание: ОДН — острая дыхательная недостаточность.

- нарастание выраженности симптомов, появление одышки в покое;
- появление выраженного цианоза, периферических отеков, которых не было в стабильной фазе ХОБЛ;
- отсутствие положительной клинической динамики после начальной терапии обострения ХОБЛ;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (см. примечания к табл. 4.5);
- гипоксемия, гиперкапния;
- впервые возникшие нарушения сердечного ритма;
- пожилой возраст;
- трудности дифференциальной диагностики патологического процесса в легких, вызвавшего обострение ХОБЛ;
- отсутствие оптимальных условий для лечения обострения ХОБЛ в домашних условиях (не-

возможность оказания квалифицированной медицинской помощи в амбулаторных условиях);

- невозможность пациента обслужить себя. Больные с легкими обострениями ХОБЛ могут лечиться амбулаторно.

### Показания для госпитализации в отделения интенсивной терапии и реанимации

- Тяжелая одышка, не исчезающая после проведения экстренной терапии на начальном этапе;
- нарушение сознания больного (оглушение, сонливость, кома);
- персистирующая или прогрессирующая гипоксемия ( $PaO_2 < 50$  мм рт. ст.) и/или выра-

женная, нарастающая гиперкапния ( $\text{PaCO}_2 > 70$  мм рт. ст.) и/или выраженный нарастающий респираторный ацидоз ( $\text{pH} < 7,30$ ), несмотря на кислородную терапию или неинвазивную вентиляцию легких.

## Программа лечения больных с обострением ХОБЛ

Лечение обострений ХОБЛ предусматривает использование следующих основных мероприятий:

- бронходилататоры;
- глюкокортикостероиды;
- антибактериальная терапия;
- оксигенотерапия;
- неинвазивная вентиляция легких;
- инвазивная респираторная поддержка;
- гепаринотерапия;
- физиотерапия.

В международных рекомендациях GOLD (2006) предлагается следующая программа ведения тяжелых, но не жизнеугрожающих обострений ХОБЛ в отделении скорой помощи или в больнице:

- оценка тяжести состояния больного, исследование газового состава крови, рентгенография грудной клетки;
- управляемая оксигенотерапия и повторное измерение газов артериальной крови через 30 минут;
- назначение бронхолитиков:
  - увеличить дозы или частоту приема;
  - комбинировать  $\beta_2$ -агонисты и антихолинергические препараты;
  - использовать компрессорные небулайзеры или спейсеры;
  - рассмотреть возможность внутривенного введения зуфиллина при необходимости;
- добавление к проводимому лечению глюкокортикоидов (внутрь или внутривенно);
- применение антибиотиков внутрь или внутривенно при наличии бактериальной инфекции;
- мониторинг баланса жидкости и питательных веществ;
- подкожное введение гепарина;
- лечение сочетанных нарушений (сердечной недостаточности, аритмий);
- мониторинг состояния больного.

### Бронходилататоры

Бронходилататоры являются препаратами первой линии в лечении обострения ХОБЛ, а среди бронходилататоров ведущее место занимают ан-

тихолинергические препараты (ипратропиума бромид) и  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого, но быстрого действия.

С позиций доказательной медицины в отношении применения бронходилататоров установлено следующее:

- бронходилататоры занимают центральное место в лечении большого ХОБЛ в фазе обострения (уровень доказательности А);
- одним из основных принципов лечения обострения ХОБЛ является интенсификация бронхолитической терапии (уровень доказательности А); речь идет об увеличении дозы и частоты приема бронхолитических препаратов, возможности применения высокодозной небулайзерной терапии;
- доказана высокая бронходилатирующая эффективность  $\beta_2$ -агонистов короткого действия и ипратропиума бромида у больных с обострением ХОБЛ (уровень доказательности А); еще более высокая бронходилатирующая эффективность характерна для комбинированного препарата беродуала;
- при обострении ХОБЛ тяжелого течения рекомендуется назначение небулизированных растворов  $\beta_2$ -агонистов короткого действия.

Таким образом, основными бронходилатирующими препаратами при обострении ХОБЛ являются селективные  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого, быстрого действия (сальбутамол, фенотерол) и антихолинергический препарат ипратропиума бромид или комбинированный препарат беродуал (фенотерол + ипратропиум бромид).

Рекомендуемые способы доставки бронходилататоров — дозированные аэрозольные ингаляторы со спейсерами и небулайзеры.

Рекомендуемые дозы бронходилататоров при обострении ХОБЛ (Федеральная программа РФ «Хроническая обструктивная болезнь легких», 2004) представлены в табл. 4.7.

А. В. Емельянов (2005) и С. Н. Авдеев (2006) рекомендуют следующие дозы бронходилататоров при обострении ХОБЛ (табл. 4.8).

С. Н. Авдеев указывает, что эффективность  $\beta_2$ -адреностимуляторов и антихолинергических препаратов приблизительно одинакова при обострении ХОБЛ, но преимуществом  $\beta_2$ -адреностимуляторов является более быстрое начало действия, а антихолинергических средств — хорошая переносимость, высокая безопасность, сохранение высокой аффинности к ним М-холинорецепторов бронхов даже у лиц пожилого и старческого возраста. Более выраженный бронхорасширяющий эффект наблюдается при

Таблица 4.7. Дозирование ингаляционных бронхолитиков при обострении ХОБЛ

Ингаляционный бронхолитик	Форма выпуска	Терапия в периоде обострения ХОБЛ	Поддерживающая терапия
Сальбутамол (вентолин, саламол)	Раствор для небулайзеров по 2,5 и 5 мг/мл	2,5–5,0 мг каждые 20–30 мин в течение первого часа, далее 2,5–10,0 мг каждые 1–4 ч «по требованию»	2,5–5,0 мг каждые 6–8 ч
	Дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером (100 мкг/доза)	2–4 вдоха каждые 20–30 мин в течение первого часа, далее каждые 1–4 ч «по требованию»	1–2 вдоха каждые 4–6 ч
Фенотерол (беротек, беротек Н)	Раствор для небулайзера 1 мг/мл	0,5–1,0 мг каждые 20–30 мин в течение первого часа, далее 0,5–1,0 мг каждые 1–4 ч «по требованию»	0,5–1,0 мг каждые 6 ч
	Дозированный ингалятор со спейсером	2–4 вдоха каждые 30 мин в течение первого часа, далее каждые 1–4 ч «по требованию»	1–2 вдоха каждые 4–6 ч
Ипратропиума бромид (атровент, атровент Н)	Раствор для небулайзера 0,25 мг/мл	0,5 мг дополнительно к ингаляциям сальбутамола или фенотерола	0,5 мг каждые 6–8 ч
	Дозированный ингалятор со спейсером (40 мкг/доза)	2–4 вдоха дополнительно к ингаляциям сальбутамола или фенотерола	2–4 вдоха каждые 6 ч
Ипратропиума бромид + фенотерол (беродуал, беродуал Н)	Раствор для небулайзеров (в 1 мл 0,25 мг ипратропиума бромида и 0,5 мг фенотерола)	1,0–2,0 мл каждые 30 мин в течение первого часа, далее 1,5–2,0 мл каждые 1–4 ч «по требованию»	2,0 мл каждые 6–8 ч
	Дозированный ингалятор (в 1 ингаляции 20 мкг ипратропиума бромида и 50 мкг фенотерола) со спейсером	2–4 ингаляции каждые 30 мин в течение первого часа, далее каждые 1–4 ч «по требованию»	2 ингаляции 3–4 раза в сутки

Таблица 4.8. Дозы бронходилататоров при обострении ХОБЛ

Препараты	Способ доставки	Рекомендуемая доза	Кратность введения
Сальбутамол	Дозированный аэрозольный ингалятор	100–400 мкг	4–6 раз в сутки
	Небулайзер	2,5 мг	4–6 раз в сутки
Фенотерол	Дозированный аэрозольный ингалятор	100–200 мкг	4–6 раз в сутки
	Небулайзер	0,5 мг–1,0 мг	4–6 раз в сутки
Ипратропиума бромид	Дозированный аэрозольный ингалятор	20–80 мкг	4 раза в сутки
	Небулайзер	0,5 мг	4 раза в сутки
Беродуал	Дозированный аэрозольный ингалятор	50/20–100/40 мкг	4–5 раз в сутки
	Небулайзер	1,0/0,5 мг (2 мл)	4–5 раз в сутки

комбинированном применении  $\beta_2$ -адреностимуляторов и антихолинергических препаратов, следовательно, наиболее целесообразно использование в качестве бронходилататора при обострении ХОБЛ беродуала (комбинация фенотерола и ипратропия бромида).

Популярен среди врачей бронходилататор *зуфиллин*, содержащий быстродействующий теофиллин (80 %) и этиллендиамин (20 %). Однако в медицинской литературе целесообразность применения зуфиллина при обострении ХОБЛ

оспаривается в связи с выраженными побочными эффектами препарата, небольшой широтой терапевтического диапазона. За рубежом лечение зуфиллином проводится под контролем уровня теофиллина в крови во избежание передозировки и развития серьезных побочных эффектов, в первую очередь, нарушений сердечного ритма, усиления потребности миокарда в кислороде и обострения ИБС.

В настоящее время в нормативных документах, посвященных ХОБЛ, излагается следующая

позиция по отношению к теофиллину быстрого действия (зуфиллину):

- роль зуфиллина в лечении обострения ХОБЛ остается неуточненной;
- зуфиллин приводит к минимальному улучшению легочных объемов без ухудшения газообмена;
- зуфиллин рассматривается как препарат второй или третьей линии, и может назначаться больным с плохим ответом на ингаляционную бронхолитическую терапию;
- использование зуфиллина при обострении ХОБЛ возможно только при соблюдении правил введения, рекомендуемых доз и определении концентрации теофиллина в крови;
- внутривенно зуфиллин должен вводиться только капельно на изотоническом растворе натрия хлорида, что уменьшает вероятность развития его токсических эффектов; зуфиллин не следует применять внутримышечно и ингаляционно;
- лечение зуфиллином противопоказано больным, получающим теофиллины длительного действия, из-за опасности передозировки.

Приводим рекомендации А. В. Емельянова (2005) по дозированию зуфиллина при внутривенном введении (табл. 4.9).

### Глюкокортикоиды

Исследования, выполненные с позиций доказательной медицины, позволили сформулировать следующее отношение к применению глюкокортикоидных препаратов при обострении ХОБЛ:

- системные глюкокортикоиды эффективны при обострении ХОБЛ (сокращают время выздоровления и обеспечивают более быстрое восстановление функции легких);

- глюкокортикоидная терапия должна назначаться всем госпитализированным больным с обострением ХОБЛ при ОФВ<sub>1</sub> < 50 % от должных величин одновременно с бронхолитической терапией;
- системная глюкокортикоидная терапия (примем глюкокортикоидов внутрь или введение внутривенно) способствует более быстрому увеличению ОФВ<sub>1</sub>, уменьшению одышки, улучшению оксигенации крови, укорочению сроков госпитализации (уровень доказательности А);
- функциональные легочные показатели значительно улучшаются к 3–5 дню терапии глюкокортикоидами;
- эффективным и безопасным считается прием 10–40 мг преднизолона в сутки в течение 10–14 дней (уровень доказательности D) или эквивалентная доза внутривенно;
- дальнейшее продолжение системной глюкокортикоидной терапии не приводит к дальнейшему повышению ее эффективности и повышает риск развития нежелательных явлений;
- альтернативой системным глюкокортикоидным средствам является использование небулизированного будесонида в дозе 4–8 мл в сутки (Maltais и соавт., 2002; С. Н. Авдеев и соавт., 2003); при этом эффективность лечения сопоставима с системной глюкокортикоидной терапией, но нет опасности развития системных побочных реакций.

В табл. 4.10 приведены дозы глюкокортикоидных препаратов, применяемых для лечения обострения ХОБЛ (С. Н. Авдеев, 2006).

### Антибактериальная терапия

Инфекция респираторного тракта является наиболее частой причиной обострения ХОБЛ. Ан-

**Таблица 4.9.** Дозирование зуфиллина при внутривенном введении

Особенности введения	Доза
Ударная доза (вводится внутривенно капельно в течение 20 мин)	
• Для больных, не получавших препаратов теофиллина	240 мг (10 мл 2,4 % раствора)
• Для пациентов, принимавших препараты теофиллина	Введение противопоказано
Поддерживающая доза (внутривенно капельно в течение 3–5 часов)	
• Курильщики	0,9 мг/кг/час
• Некурящие	0,6 мг/кг/час
• Больные с низким клиренсом теофиллина*	0,25 мг/кг/час
Суточная доза зуфиллина	0,75–1,5 г (31–62 мл 2,4 % раствора)

\*О клиренсе теофиллина см. главу «Лечение бронхиальной астмы».

Таблица 4.10. Дозы глюкокортикоидных препаратов, применяемых для лечения обострения ХОБЛ

Глюкокортикоидные препараты	Способ доставки	Рекомендуемая доза	Кратность применения в течение суток
Метилпреднизолон (метипред)	Внутривенно	125 мг	4 раза в сутки
Гидрокортизон гемисукцинат (солукортеф)	Внутривенно	200 мг	4 раза в сутки
Преднизолон	Перорально	30–40 мг	1 раз в сутки
Будесонид	Небулайзер	2 мг	2–4 раза в сутки

Таблица 4.11. Типы обострения ХОБЛ

Тип обострения	Клинические симптомы обострения
1	Наличие 3-х симптомов: <ul style="list-style-type: none"> <li>● усиление одышки</li> <li>● увеличение количества отделяемой мокроты</li> <li>● увеличение гнуйности мокроты</li> </ul>
2	Наличие 2-х из вышеуказанных симптомов
3	Наличие 1 из вышеуказанных симптомов в сочетании с одним (как минимум) из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>● инфекция верхних дыхательных путей в течение последних 5 дней</li> <li>● лихорадка, не связанная с другими причинами</li> <li>● нарастание количества сухих свистящих хрипов;</li> <li>● усиление кашля</li> <li>● увеличение числа дыханий на 20 % по сравнению со стабильным состоянием</li> <li>● увеличение числа сердечных сокращений на 20 % по сравнению со стабильным состоянием</li> </ul>

тибактериальная терапия обострения ХОБЛ приводит к следующим благоприятным эффектам в течения заболевания:

- сокращение длительности обострения ХОБЛ;
- уменьшение продолжительности временной нетрудоспособности больных;
- предупреждение развития пневмонии;
- предупреждение дальнейшего прогрессирования повреждения дыхательных путей;
- увеличение продолжительности ремиссии.

Целью антибактериальной терапии обострения ХОБЛ является эрадикация микроорганизмов, вызывающих обострение ХОБЛ, именно это позволяет добиться длительной ремиссии (Chodosh и соавт., 1998). При неполной эрадикации микроорганизмов ремиссия нестойкая и непродолжительная.

Для назначения антибактериальной терапии чаще всего используют критерии, разработанные Anthonisen и соавт. в 1987 г., которые выделили три типа обострения ХОБЛ (табл. 4.11).

Anthonisen и соавт. (1987) установили, что антибактериальная терапия, прежде всего, показана при первом и втором типах обострения. Однако и при третьем типе обострения, особенно если среди его симптомов присутствует такой,

как увеличение гнуйности мокроты, тоже возможно назначение антибактериальной терапии после тщательного анализа клинической картины.

Наиболее целесообразно было бы выбор препарата для антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ производить с учетом чувствительности к антибиотикам флоры мокроты, полученной из бронхов при фибробронхоскопии. Однако фибробронхоскопия является инвазивной, не рутинной процедурой и выполняется главным образом с дифференциально-диагностической целью.

Бактериоскопия мазков мокроты, окрашенной по Грамму, и бактериологическое исследование мокроты, полученной во время кашля с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам, не всегда дают истинные результаты в связи с тем, что к мокроте примешивается слизь ротоглотки. Поэтому выбор антибактериального препарата производится эмпирически на основании анализа особенностей течения ХОБЛ и с учетом данных о региональной резистентности возбудителей к антибиотикам.

В Международной программе GOLD-2006 приводится следующая стратификация по груп-

пам пациентов с обострением ХОБЛ, нуждающихся в лечении антибиотиками (табл. 4.12).

В международной программе GOLD (2006) приводятся следующие рекомендации по выбору антибиотика при обострении ХОБЛ (табл. 4.13)

В табл. 4.14 представлены рекомендации по выбору антибиотиков при обострении ХОБЛ («Стандарты диагностики и лечения больных с ХОБЛ Американского торакального общества и Европейского респираторного общества, 2004; Balter et al., 2003; Blasietal., 2004).

Следует еще раз подчеркнуть, что наиболее частыми возбудителями, вызывающими обострение ХОБЛ, являются гемофильная палочка, пневмококк, моракселла, что, разумеется, учитывается при выборе антибиотика. Однако следует учитывать также результаты исследования Eller и соавт. (1998), установивших важную зависимость характера флоры, вызывающей обострение ХОБЛ, и степени выраженности нарушений бронхиальной проходимости: чем больше снижение ОФВ<sub>2</sub> (в % от должной величины) при обострении ХОБЛ, тем более выражено преобладание грамотрицательной флоры, что отражено на рис. 4.1.

При нетяжелых, «простых» обострениях наиболее частыми микроорганизмами являются гемофильная палочка, пневмококк, моракселла, препаратами выбора в этом случае считаются макролиды — кларитромицин (фромилид), азитромицин (сумамед) и цефалоспорины 2 поколения (цефуроксим, цефомандол), и 3 поколения (цефотаксим-клафоран, цефтриаксон-лонгацеф, цефтазидим-модивид), амоксициллин. Указан-

ные препараты эффективны в отношении гемофильной палочки, пневмококка, моракселлы, а макролиды — сумамед, кларитромицин — обладают выраженной активностью в отношении внутриклеточных паразитов (микоплазм, хламидий).

В последние годы установлено положительное влияние макролидов, особенно кларитромицина, на иммунную систему (иммуномодулирующее действие) и ряд других неантибактериальных эффектов:

- угнетение синтеза провоспалительных цитокинов;
- антиоксидантное действие;
- уменьшение хемотаксиса нейтрофилов в очаг воспаления;
- угнетение адгезии нейтрофилов;
- уменьшение участия эозинофилов в воспалительных реакциях;
- увеличение мукоцилиарного транспорта и уменьшение секреции слизи бокаловидными клетками;
- снижение гиперреактивности бронхов (уменьшение высвобождения эндотелина-1 и холинергической реакции гладкой мускулатуры бронхов).

Существует мнение, что в различных странах пневмококк устойчив к макролидам в 30–50 % случаев, а гемофильная палочка — в 35 % случаев. Однако исследование ПеГАС (Р. С. Козлов и соавт., 2002) показало, что резистентность пневмококка к макролидам в России составляет от 2 до 6 %.

В группе «осложненных» обострений наряду с пневмококками, моракселлой, гемофильной

**Таблица 4.12.** Стратификация по группам пациентов с обострением ХОБЛ, нуждающихся в лечении антибиотиками (GOLD-2006)

Группа	Определение	Возбудители
Группа А	Легкое обострение: нет факторов риска неблагоприятного исхода	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Chlamidia pneumoniae</i> Вирусы
Группа Б	Умеренное обострение с факторами риска неблагоприятного исхода	Группа А + наличие резистентных микроорганизмов, вырабатывающих β-лактамазу, резистентных к пенициллину ( <i>S. pneumoniae</i> , энтеробактерии — <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> и др.)
Группа В	Тяжелое обострение с факторами риска инфекции	Группа Б + <i>P. aeruginosa</i>

**Примечание:** факторы риска неблагоприятного исхода у больных с обострением ХОБЛ:

- наличие сопутствующих заболеваний;
- тяжелая форма ХОБЛ;
- частые обострения (> 3 раз в год);
- применение антибиотиков в последние 3 месяца.

Таблица 4.13. Лечение антибиотиками при обострениях ХОБЛ<sup>a, b</sup> (GOLD-2006)

Группа	Пероральная терапия (эмпирическая)	Альтернативная пероральная терапия (эмпирическая)	Внутривенная терапия (эмпирическая)
Группа А	Пациентам с единственным главным симптомом <sup>c</sup> не назначают антибиотиков При показаниях: ● β-лактам (пенициллин, ампициллин/ амоксициллин <sup>d</sup> ) ● Тетрациклин ● Триметоприм/ сульфаметоксазол	● β-лактам/ ингибитор β-лактамаз (ко-амоксиклав) ● Макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицине) ● Цефалоспорины 2-го или 3-го поколения ● Кетолиды (телитромицин)	
Группа Б	● β-лактам/ ингибитор β-лактамаз (ко-амоксиклав)	● Фторхинолоны (гемифлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин)	● β-лактам/ ингибитор β-лактамаз (ко-амоксиклав, ампициллин/ сульбактам) ● Цефалоспорины 2-го или 3-го поколения ● Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
Группа В	Пациентам с риском инфекций <i>Pseudomonas</i> : ● Фторхинолоны <sup>e</sup> (ципрофлоксацин, левофлоксацин — высокие дозы <sup>f</sup> )		● Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин — высокие дозы) или ● β-лактам с активностью против <i>P. aeruginosa</i>

**Примечания.**

- Всем пациентам с симптомами обострения ХОБЛ должны назначаться дополнительные бронхолитики с добавлением или без добавления ГКС.
- Указаны классы антибиотиков (с конкретными представителями в скобках). В странах с высокой распространенностью резистентных к пенициллину *S. pneumoniae* рекомендуются высокие дозы амоксициллина или ко-амоксиклава (см. в табл. 4.12 определение групп А, Б, В).
- Главные симптомы: увеличение одышки, объема и гнойности мокроты.
- Эти антибиотики не подходят для регионов с увеличенной распространенностью резистентных к пенициллину вырабатывающих β-лактамазу *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и/или *S. pneumoniae*.
- Доступны не во всех регионах мира.
- Доза 750 г эффективна против *P. aeruginosa*.



Рис. 4.1. Спектр микробной флоры у больных с обострением ХОБЛ в зависимости от выраженности бронхиальной обструкции (цит. Л. И. Дворецкий, 2005).



Таблица 4.14. Выбор антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ

Варианты обострений	Характеристика больных	Актуальные микроорганизмы	Антибактериальные средства I ряда	Альтернативные препараты
1. «Простые» обострения (без факторов риска резистентности микроорганизмов к антибиотикам)	Усиление одышки и кашля, увеличение выделения мокроты, ее гнойности. Любого возраста, менее 4 обострений/год, отсутствие сопутствующих заболеваний, ОФВ <sub>1</sub> > 50 % от должного	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	«Новые» макролиды (кларитромицин, азитромицин). Цефалоспорины 2 и 3 поколения, амоксициллин	Амоксициллин/клавулановая кислота Респираторные фторхинолоны
2. «Осложненные» обострения (при наличии факторов риска резистентности микроорганизма к антибиотикам)	Наличие симптомов инфекционного обострения и одного из следующих признаков: возраст ≥ 65, более 4 обострений/год, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, ОФВ <sub>1</sub> 35–50 % от должного, использование «домашней» оксигенотерапии, применение антибиотиков в течение последних 3 мес.	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , другие грамотрицательные бактерии. Высокая вероятность резистентности микроорганизмов к β-лактамам	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин и др.), амоксициллин/клавулановая кислота	Возможны парентеральное введение антибиотиков и госпитализация больных
3. Хронический гнойный бронхит (при наличии факторов риска инфицирования <i>Ps. aeruginosae</i> )	Постоянное выделение гнойной мокроты Более 4 обострений/год ОФВ <sub>1</sub> < 35 % от должного, возможны бронхоэктазы	Те же микроорганизмы, что и во 2 группе, <i>Pseudomonas aeruginosae</i> , мультирезистентные <i>Enterobacteriaceae</i>	Фторхинолоны (ципрофлоксацин), β-лактамы (цефтазидим, пиперациллин/тазобактам и др. средства с активностью против <i>Ps. aeruginosae</i>	—

палочкой важную роль играют клебсиелла (палочка Фридендлера) и другие виды грамотрицательной флоры. Кроме того, нередко наблюдается резистентность микроорганизмов к β-лактамам антибиотикам (амоксициллину); незащищенным цефалоспорином 3 поколения — цефотаксиму, цефтазидиму; цефалоспорином 2 поколения. Таких пациентов следует лечить защищенным от воздействия β-лактамаз амоксициллином — амоксиклавом и респираторными фторхинолонами (левофлоксацином, моксифлоксацином), обладающими расширенным спектром антибактериального действия.

При 3 варианте обострений ХОБЛ (с постоянным выделением гнойной мокроты, обострениями более 4 раз в году) основные возбудители те же, что и в группе «осложненные обострения», но очень велика роль синегнойной палочки и мультирезистентных энтеробактерий. При таком варианте обострения ХОБЛ следует

применять препараты с широким спектром действия и выраженной антисинегнойной направленностью (фторхинолоны ципрофлоксацин, левофлоксацин; цефалоспорины 3 поколения цефоперазон/сульбактам, цефтазидим — фортум; цефалоспорины 4 поколения — цефпиром, цефепим — моксикам).

Длительность антибактериальной терапии при неосложненном «простом» обострении ХОБЛ — около 7 дней, при «осложненном» обострении ХОБЛ — 10–14 дней (Vlasicetal., 2004).

В настоящее время для лечения обострения ХОБЛ рекомендуется также применение ингаляционного антибиотика фузафунгина (биопарокса). Он обладает широким спектром антибактериального действия и противовоспалительным эффектом. Биопарокс активен против золотистого стафилококка, пневмококка, пиогенного стрептококка, моракселлы, кандид. Противовоспалительный эффект биопарокса обусловлен по-

давлением экспрессии молекул межклеточной адгезии ICAM-1, продукции провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли-α и свободных радикалов.

Биопарокс применяется по 4 ингаляции через рот и/или в оба носовых хода каждые 4 часа. Длительность курса лечения 8–10 дней.

Le Jeunne (1987) в открытом многоцентровом исследовании показал, что применение биопарокса у больных с обострением ХОБЛ уменьшает на 2/3 длительность употребления системных антибиотиков.

Е. И. Шмелев и соавт. (2005) изучали эффективность биопарокса у больных ХОБЛ 2 стадии в фазе обострения. Авторы установили, что биопарокс может рассматриваться как альтернатива системным антибиотикам в этой группе больных и позволяет купировать обострение ХОБЛ.

Дозы и режим применения антибактериальных препаратов при лечении различных вариантов ХОБЛ

«Простые», неосложненные обострения ХОБЛ

Длительность антибактериальной терапии около 7 дней.

Антибактериальные средства I ряда

- Кларитромицин (фромилд) внутрь по 500 мг 2 раза в день, или
- азитромицин (сумамед) 500 мг внутрь 1 раз в сутки 3 суток, или
- амоксициллин 0,5–1,0 г внутрь 3 раза в сутки — 7 суток, или
- цефуросим внутрь по 500 мг 2 раза в сутки или внутривенно 0,75–1,5 г 3 раза в сутки, или
- цефотаксим (клафоран) 1,0–2,0 г внутривенно каждые 8 часов, или
- цефтриаксон (лонгацеф) 1,0–2,0 г внутривенно 1 раз в сутки.

Альтернативные антибактериальные средства

- Амоксиклав (амоксициллин/клавулановая кислота) внутрь по 625 мг 3 раза в сутки или по 1,0 г внутрь 2 раза в сутки, или
- респираторные фторхинолоны — левофлоксацин (таваник) внутрь по 500–750 мг 1 раз в сутки или внутривенно в той же дозе 1 раз в сутки 7 суток, или

- моксифлоксацин внутрь 400 мг 1 раз в сутки или внутривенно в той же дозе 7 дней.

«Осложненное» (тяжелое) обострение ХОБЛ с риском резистентности возбудителей к β-лактамам и возможностью наличия клебсиеллы, энтеробактерий или синегнойной палочки

Внутривенно в течение 3–4 суток вводится один из следующих антибактериальных препаратов:

- амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3 раза в сутки;
- левофлоксацин 500–750 мг 1 раз в сутки;
- ципрофлоксацин — по 500 мг 3 раза в сутки;
- цефтазидим по 2,0 г 3 раза в сутки (при подозрении на наличие синегнойной инфекции в течение 10–14 дней);
- цефоперазон/сульбактам 2,0–4,0 г каждые 8–12 часов (при подозрении на наличие синегнойной инфекции 10–14 дней);
- цефепим (моксикам) или цефпиром (кейтен) 2,0 г 2–3 раза в сутки (при подозрении на синегнойную инфекцию 10–14 дней).

После внутривенной антибактериальной терапии назначают внутрь в течение 10 дней один из перечисленных ниже препаратов:

- амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 раза в сутки;
- левофлоксацин (таваник) по 500 мг 1 раз в сутки;
- моксифлоксацин (авелокс) по 400 мг 1 раз в сутки;
- цефуросима аксетил — по 750 мг 2 раза в сутки;
- цефиксим 400 мг 1 раз в сутки;
- ципрофлоксацин — по 400 мг 2–3 раза в сутки.

Оксигенотерапия

Гипоксемия, особенно при тяжелом обострении, может представлять угрозу для жизни больного, поэтому кислородотерапия является одним из важнейших направлений в лечении больных с обострением ХОБЛ.

Показания к началу оксигенотерапии

- Обострение ХОБЛ средней и тяжелой степени с падением ОФВ<sub>1</sub>,
- PaO<sub>2</sub> < 60 мм рт. ст. или
- SaO<sub>2</sub> < 90 % при дыхании комнатным воздухом (т. е. FiO<sub>2</sub> = 0,21).

Для доставки кислорода в дыхательные пути используют носовые канюли (катетеры) со скоростью потока кислорода 1–2 л/мин или маску Вентури (содержание кислорода во вдыхаемой кислородно-воздушной смеси 24–28 %). Маска Вентури более предпочтительна.

Целью кислородной терапии является достижение  $\text{PaO}_2$  в пределах 60–65 мм рт. ст. и  $\text{SaO}_2$  до 90–93 % (С. Н. Авдеев, 2006). Газовый состав крови следует контролировать через каждые 30–45 мин, что позволяет сделать заключение об эффективности кислородотерапии, исключить ацидоз, гиперкапнию.

#### Неинвазивная вентиляция легких

Как указывалось ранее, неинвазивная вентиляция легких производится без интубации трахеи и предусматривает доставку кислорода от респиратора через специальную маску (носовую или ротовую) или загубник. Неинвазивная вентиляция легких позволяет безопасно и эффективно разгрузить дыхательную мускулатуру, восстановить (нормализовать) газообмен, уменьшить тяжесть острой дыхательной недостаточности у больного с обострением ХОБЛ. Преимуществом неинвазивной вентиляции легких является также то, что больной находится в сознании, может откашливать мокроту, не требуется миорелаксация.

Наиболее часто используемый режим неинвазивной вентиляции легких — респираторная поддержка с положительным давлением на выдохе.

Показания и противопоказания к неинвазивной вентиляции представлены в табл. 4.15 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung

Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. — National Heart, Lung and Blood Institute. — 2004; С. Н. Авдеев, 2006).

Результаты многих рандомизированных контролируемых исследований (Plant, 2001; Martin, 2000; Dikensoy, 2002 и др.) установили следующие *положительные эффекты неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности у больных с обострением ХОБЛ*:

- снижение летальности больных по сравнению со стандартной терапией (8–9 % против 29–31 %);
- снижение длительности пребывания в отделении интенсивной терапии и реанимации (13 против 32 дней);
- уменьшение длительности пребывания больных в стационаре (26 против 34–35 дней);
- снижение потребности в интубации трахеи на 66 % по сравнению со стандартной терапией.

Инвазивная респираторная поддержка (искусственная вентиляция легких)

При инвазивной респираторной поддержке (искусственной вентиляции легких — ИВЛ) производится интубация трахеи, и связь больного с респиратором осуществляется через интубационную трубку.

*Абсолютные показания для инвазивной ИВЛ при обострении ХОБЛ*

- Остановка дыхания;
- выраженные нарушения сознания (сопор, кома);

**Таблица 4.15.** Показания и противопоказания к неинвазивной вентиляции легких

Показания	Противопоказания
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Тяжелая одышка в покое с участием вспомогательной мускулатуры и парадоксальными движениями передней брюшной стенки</li> <li>● Частота дыхания &gt; 25 в 1 мин</li> <li>● <math>\text{PaCO}_2 &gt; 45</math> мм рт. ст.</li> <li>● <math>\text{pH } 7,30\text{--}7,35</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Остановка дыхания</li> <li>● Нестабильная гемодинамика (артериальная гипотензия, неконтролируемая сердечная аритмия, ишемия миокарда)</li> <li>● Невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушение кашля и глотания)</li> <li>● Признаки нарушения сознания, неспособность пациента сотрудничать с медперсоналом</li> <li>● Избыточная бронхиальная секреция</li> <li>● Лицевая травма, ожоги лица, анатомические нарушения, препятствующие наложению маски</li> </ul>

- нестабильная гемодинамика (систолическое АД < 70 мм рт. ст., частота сокращений сердца < 50 в 1 мин или > 160 в 1 мин);
- тяжелая одышка с использованием вспомогательной дыхательной мускулатуры, парадоксальным движением передней брюшной стенки, утомлением дыхательных мышц;
- наличие осложнений (пневмония, пневмоторакс, ТЭЛА).

#### Относительные показания для ИВЛ при обострении ХОБЛ

- Частота дыхания > 35 в минуту;
- рН артериальной крови < 7,25;
- РаО<sub>2</sub> < 45 мм рт. ст., несмотря на проведение кислородотерапии.

#### Гепаринотерапия

Гепаринотерапия может быть рекомендована всем госпитализированным больным с обострением ХОБЛ с целью предупреждения венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии. Особенно рекомендуется гепаринотерапия пациентам с эритроцитозом и высоким уровнем гемоглобина в крови, с дегидратацией, а также больным с указанием на тромбоэмболию легочной артерии в анамнезе. Предпочтение отдается низкомолекулярным гепаринам в связи с практическим отсутствием опасности кровотечений на фоне лечения этими препаратами.

Рекомендуемые дозы низкомолекулярных гепаринов:

- эноксапарин 40 мг подкожно 1 раз в сутки;
- нандропарин 0,4–0,6 мл (3800–5700 анти-Ха-ЕД) 1 раз в сутки.

#### Физиотерапия

В комплексной терапии обострения ХОБЛ могут быть использованы методы, направленные на улучшение отхождения мокроты, что способствует скорейшему купированию обострения ХОБЛ: перкуторный массаж, вибрационный массаж грудной клетки, постуральный дренаж.

#### Критерии выписки из стационара пациентов, перенесших обострение ХОБЛ

В Международной программе GOLD (2006) приводятся следующие критерии выписки из стационара больных, перенесших обострение ХОБЛ:

- потребность в ингаляциях короткодействующих β<sub>2</sub>-адреностимуляторов не чаще, чем каждые 4 часа;
- способность пациента самостоятельно передвигаться по комнате;
- стабильное состояние пациента в течение 12–24 часов;
- стабильные значения показателей газового состава крови в течение 12–24 часов;
- способность больного принимать пищу и спать без частых ночных пробуждений из-за одышки;
- полное понимание пациентом и членами его семьи правильной схемы приема лекарственных средств;
- наличие условий для дальнейшего наблюдения и лечения дома.

#### 6. Протоколы лечения больных с обострением ХОБЛ

В заключение приводим протоколы лечения больных с обострением ХОБЛ, согласно рекомендациям Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (2004)

#### Лечение больных с обострением ХОБЛ в амбулаторных условиях (ступень 1)

1. Образование больных. Оценка уровня обучения, проверка техники применения ингаляторов, спейсеров, небулайзеров.
2. Применение β<sub>2</sub>-адреностимуляторов короткого действия и/или ипратропия бромида, или комбинации β<sub>2</sub>-адреностимуляторов короткого действия и ипратропия бромида при помощи дозированного ингалятора со спейсером 2–4 дозы, или небулайзера 2 мл — по требованию. Если больной не получал ранее β<sub>2</sub>-адреностимуляторы, обсудить вопрос об их применении.
3. Глюкокортикоиды: преднизолон 30–40 мг/сут внутрь в течение 10–14 дней; обсудить возможность назначения ингаляционных глюкокортикоидов.
4. Антибактериальные препараты могут быть назначены при появлении гнойной мокроты и/или увеличения ее количества. Применяются амоксициллин, ампициллин, цефалоспорины 2 поколения (цефуросксим), доксициклин, макролиды (азитромицин, кларитромицин). При отсутствии эффекта от первоначального

назначения антибиотиков рекомендуются амоксициллин/клавуланат (амоксиклав), респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

### Лечение госпитализированных больных с обострением ХОБЛ (ступень 2)

1. Бронходилататоры:  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого действия и/или ипратропия бромид, и/или комбинация  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия и ипратропия бромида при помощи дозированного ингалятора со спейсером 2–4 дозы или небулайзера 2 мл — по требованию.
2. Ингаляции кислорода, если  $\text{SaO}_2 < 90\%$ .
3. Глюкокортикостероиды:
  - преднизолон 30–40 мг/сут внутрь в течение 10–14 дней;
  - при невозможности приема внутрь назначается эквивалентная доза глюкокортикоидов внутривенно до 14 дней;
  - возможно назначение ингаляционных глюкокортикоидов через дозированный ингалятор или небулайзер.
4. Антибиотики могут назначаться при появлении гнойной мокроты и/или увеличении ее количества. Применяются амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), при подозрении на синегнойную инфекцию или энтеробактерии — рассмотреть вопрос о назначении комбинированной антибактериальной терапии с активностью против синегнойной палочки (ципрофлоксацин, цефтазидим) и другие антисинегнойные антибиотики).
5. Своевременно определить показания к переводу больных в отделение интенсивной терапии и реанимации.

### Лечение больных с обострением ХОБЛ в отделении интенсивной терапии и реанимации (ступень 3)

1. Оксигенотерапия.
2. Неинвазивная или инвазивная вентиляция легких (показания см. выше).

3. Бронходилататоры:  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого действия и/или ипратропия бромид, и/или комбинация  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия и ипратропия бромида при помощи дозированного ингалятора со спейсером 2–4 дозы, или небулайзера — 2 мл каждые 2–4 часа.
4. Возможно применение  $\beta_2$ -адреностимуляторов длительного действия.
5. Глюкокортикоидная терапия:
  - преднизолон 30–40 мг/сут внутрь в течение 10–14 дней;
  - при невозможности приема внутрь назначается эквивалентная доза глюкокортикоидов внутривенно;
  - возможно назначение ингаляционных глюкокортикоидов через дозированный ингалятор или небулайзер.
6. Антибиотики: применяются амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин). При подозрении на синегнойную инфекцию и энтеробактерии назначается комбинированная антибактериальная терапия с применением препаратов с активностью против синегнойной инфекции (ципрофлоксацин, цефтазидим) и другие антибиотики.

В рекомендациях Европейского респираторного и Американского торакального общества (2004) указывается, что больные с обострением ХОБЛ, лечившиеся в отделении интенсивной терапии и реанимации, в том числе находившиеся на искусственной вентиляции легких, составляют группу риска неблагоприятного исхода ХОБЛ. Эти больные должны наблюдаться медицинским персоналом в течение последующих 4 месяцев после выписки из стационара. Во время диспансерного наблюдения за этой группой больных выполняются следующие мероприятия:

- оценивается динамика изменений клинических проявлений ХОБЛ;
- принимается решение о необходимости длительной кислородной терапии;
- осуществляются дополнительные обследования в зависимости от нарушений, выявленных в отделении интенсивной терапии;
- выполняются дополнительные образовательные программы, разъясняется необходимость определенных методов лечения.

# 5 Лечение бронхоэктатической болезни

**Бронхоэктатическая болезнь** — приобретенное (в ряде случаев врожденное) заболевание, характеризующееся хроническим прогрессирующим процессом в необратимо измененных (расширенных, деформированных) и функционально неполноценных бронхах, преимущественно нижних отделов легких, с нарушением дренажной функции бронхов, развитием ателектазов, эмфиземы, цирроза в регионарной зоне паренхимы легких

## Лечебная программа

1. Антибактериальная и противовоспалительная терапия в периоде обострения заболевания.
2. Санация бронхиального дерева, выведение гнойного бронхиального содержимого и мокроты.
3. Дезинтоксикационная терапия.
4. Иммуномодулирующая терапия, нормализация общей и легочной реактивности.
5. Санация верхних дыхательных путей.
6. ЛФК, массаж, дыхательная гимнастика, физиотерапия, санаторно-курортное лечение.
7. Хирургическое лечение.
8. Диспансеризация больных.

## Антибактериальная и противовоспалительная терапия

Антибактериальная терапия проводится в периоде обострения заболевания (желательно после бактериологического исследования содержимого бронхов с идентификацией возбудителей и их чувствительности к антибиотикам). При бронхоэктатической болезни предпочтительен внутрибронхиальный способ введения препаратов через бронхоскоп, менее эффективны интратрахеальный, интраларингеальный и ингаляционный способы.

Рекомендуются антибиотики широкого спектра действия:

- ингибиторзащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат; ампициллин/сульбактам; тикарциллин/клавуланат; пиперациллин/тазобактам);

- цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон);
- цефалоспорины IV поколения (цефепим) наиболее предпочтительны, так как имеют расширенный спектр антибактериального действия, а при часто обостряющемся воспалительном процессе в бронхоэктазах флора зачастую полирезистентная;
- карбапенемы (имипенем/циластин — тисам, меропенем);
- макролиды (азитромицин, спирамицин, кларитромицин — применяются преимущественно формы для внутривенного введения; рокситромицин);
- метронидазол (преимущественно при анаэробной инфекции);
- респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

В периоде обострения заболевания заслуживает внимания препарат *флуимуцил-антибиотик НТ* (комплекс N-ацетилцистеина и антибиотика тиамфеникола глицината) в виде ингаляций по 500 мг 1 раз в день или внутримышечно по 500 мг 3 раза в день (см. гл. «Лечение хронической обструктивной болезни легких»).

Длительность лечения обострения около 7 — 10 дней. Дозировки антибиотиков и методика лечения аналогичны лечению обострения ХОБЛ.

Помимо антибиотиков у таких больных для эндобронхиального введения с успехом применяются диоксидин, производные нитрофуранов (фурацилин, фурагин) и антисептики природного происхождения (хлорофиллипт).

Эндобронхиальное введение антибактериальных препаратов целесообразно сочетать с внутримышечным или внутривенным введением антибиотиков, особенно при клинических признаках активной инфекции (повышение температуры тела, потливость, интоксикация). К тому же антибиотики будут весьма эффективны при лечении сопутствующей перифокальной пневмонии. В качестве противовоспалительного средства при бронхоэктатической болезни можно рекомендовать *фенспирид (Эреспал)* (см. гл. «Лечение хронической обструктивной болезни легких»).

## Санация бронхиального дерева, выведение гнойного бронхиального содержимого и мокроты

Санация бронхиального дерева — важнейшее лечебное мероприятие. Ее осуществляют с помощью инстилляций через носовой катетер (метод интратрахеальных промываний) или при бронхоскопии, вводя лечебные растворы антисептиков (10 мл 1 : 1000 раствора фурацилина, 10 мл 1 % раствора диоксилина и др.), муколитиков (мукогель, ацетиловин — 2 мл 10 % раствора). Предварительно проводится аспирация содержимого бронхов через фибробронхоскоп.

С целью санации бронхиального дерева широко применяются: постуральный дренаж несколько раз в день, массаж грудной клетки, отхаркивающие средства, (см. главу «Лечение хронической обструктивной болезни легких») для облегчения отхождения мокроты рекомендуется прием бронходилататоров (особенно перед позиционным дренажем, массажем грудной клетки).

Важнейшим лечебным мероприятием является постуральный (позиционный) дренаж. Он проводится не менее 2 раз в день (утром после сна и вечером перед сном), при этом больной занимает в постели положение в соответствии с локализацией бронхоэктазов. При локализации бронхоэктазов в базальных отделах легких необходимо занимать положение на спине, но при этом следует приподнять ножной конец кровати, при расположении бронхоэктазов в IV, V сегментах больной лежит на спине, но при этом необходимо опустить головной конец кровати и положить под бок подушку на стороне поражения. Перед постуральным дренажем целесообразно принять отхаркивающее средство, что будет способствовать отхождению мокроты.

## Дезинтоксикационная терапия

С целью дезинтоксикации рекомендуется обильное питье до 2–3 л в сутки (при отсутствии противопоказаний): липовый, малиновый чай, настои шиповника, соки, клюквенный морс. Внутривенно капельно вводят гемодез, (при отсутствии в анамнезе аллергических реакций) изотонический раствор натрия хлорида, 5 % раствор глюкозы.

Мобилизация мокроты улучшается путем уменьшения бронхоспазма ингаляциями  $\beta_2$ -адреностимуляторов, антихолинергических бронходилататоров, применения отхаркивающих средств.

## Иммуномодулирующая терапия, нормализация общей и легочной реактивности

В качестве иммуномодуляторов применяются *тималин*, *T-активин* и другие иммуномодуляторы (методики лечения изложены в гл. «Лечение пневмонии»). Для нормализации общей и легочной реактивности используются адаптогены (*настойка женьшеня*, *экстракт элеутерококка*, *настойка китайского лимонника*, *пантокрин*, *мумие*, *прополис*).

Необходимо также обеспечить полноценное белково-витаминизированное питание, при снижении массы тела и уровня альбумина производится переливание альбумина, нативной плазмы, целесообразно внутривенное капельное вливание интралипида и других жировых эмульсий.

Все это способствует быстрейшему купированию воспалительного процесса в бронхах, повышает общую и легочную реактивность.

## Санация верхних дыхательных путей

Санация верхних дыхательных путей заключается в тщательном лечении зубов, хронического тонзиллита, фарингита, заболеваний носовой полости. Это уменьшает рецидивы обострений бронхоэктатической болезни, повышает общую реактивность больного.

## ЛФК, массаж, дыхательная гимнастика, физиотерапия, санаторно-курортное лечение

Лечебная физкультура и дыхательная гимнастика должны выполняться регулярно. Они способствуют повышению функциональной способности бронхопьюльмональной системы и реактивности больного.

Массаж грудной клетки улучшает дренажную функцию легких, отхождение мокроты. Массаж необходимо сочетать с позиционным дренажем, выполнять его не только в стационаре, приемам массажа должен быть обучен сам больной и его родственники.

Физиотерапия проводится после стихания явлений обострения заболевания. Больному назначают микроволновую терапию, электрофорез с кальция хлоридом, калия йодидом, индукто-термию и другие процедуры.

Санаторно-курортное лечение проводится в неактивной фазе заболевания (в фазе ремиссии) после предшествующей санации бронхиального

дерева. Санаторно-курортное лечение рекомендуется в теплое время года, лучше всего в санаториях Южного берега Крыма. В теплые и сухие месяцы можно лечиться в местных специализированных санаториях.

### Хирургическое лечение

Показанием к хирургическому лечению являются ограниченные в пределах отдельных сегментов или долей бронхоэктазы с частыми обострениями воспалительного процесса, консервативными методами, без выраженного хронического обструктивного бронхита. Резекция легкого устраняет очаг хронической инфекции, что в свою очередь способствует стиханию или полному разрешению хронического бронхита при невозможности достичь стойкой ремиссии в течение 2–3 лет.

Показаниями к хирургическому лечению являются также легочные кровотечения; пневмоторакс, не купируемый дренированием; цирроз зоны легкого с гнойным воспалительным процессом в расширенных бронхах.

*Противопоказаниями к операции являются:*

- хронический обструктивный бронхит с эмфиземой легких, выраженной дыхательной и сердечной недостаточностью (декомпенсированное легочное сердце);
- амилоидоз почек с почечной недостаточностью.

### Диспансеризация

Бронхоэктатическая болезнь с локальными изменениями и редкими (не более 2 раз в год) обострениями:

- осмотр терапевтом — 3 раза в год;
  - осмотр пульмонологом, торакальным хирургом, ЛОР-врачом, стоматологом — 1 раз в год; осмотр фтизиатром — по показаниям;
  - обследование: анализ крови, анализ мокроты общий и на БК, анализ мочи, флюорография — 2 раза в год; биохимический анализ крови на острофазовые реакции, ЭКГ — 1 раз в год; бронхоскопия, томография — по показаниям; посев мокроты на чувствительность к антибиотикам перед антибиотикотерапией — по необходимости;
  - противорецидивное лечение — 2 раза в год (весной и осенью) при ОРВИ и гриппе: антибактериальная и противовоспалительная терапия, позиционный дренаж, ЛФК, санация бронхиального дерева, общеукрепляющая терапия; полноценное питание; лечение в санаториях-профилакториях, на курортах; профориентация и трудоустройство.
- Бронхоэктатическая болезнь с распространенными изменениями и частыми (более 3 раз в год) обострениями:
- осмотры терапевтом — 4 раза в год; осмотры другими специалистами с частотой, указанной в предыдущей группе;
  - объем лабораторных обследований тот же, что в предыдущей группе, кроме того, производится биохимический анализ крови на общий белок, белковые фракции, глюкозу, креатинин, мочевину — 1 раз в год;
  - противорецидивное лечение в вышеизложенном объеме.

1. Неотложная помощь на догоспитальном этапе	258
2. Оказание стационарной помощи	260
3. Профилактика	276

**Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)** — это окклюзия главного ствола легочной артерии или ее ветвей различного калибра тромбом, первично образовавшимся в венах большого круга кровообращения либо в правых полостях сердца и принесенным в сосудистое русло легких током крови.

В настоящее время лечение тромбоэмболии легочной артерии проводится с учетом степени обструкции легочного сосудистого русла, что отражено в классификации ТЭЛА Европейского общества кардиологов (2000). Согласно этой классификации, выделяют следующие формы ТЭЛА:

- **Массивная ТЭЛА** — обструкция более 50 % легочного сосудистого русла. Признаки: потеря сознания, шок или гипотензия (АД систолическое менее 90 мм рт. ст. или падение АД на 40 мм рт. ст. и больше, длящееся более 15 мин, не вызванное аритмией, гиповолемией или сепсисом), правожелудочковая недостаточность.
- **Субмассивная ТЭЛА** — обструкция 30–50 % легочного сосудистого русла. Признаки: одышка, нормальное АД, дисфункция правого желудочка (гипокинез).
- **Немассивная ТЭЛА** — обструкция менее 30 % легочного сосудистого русла. Признаки — одышка, нормальное АД, нормальная функция правого желудочка. Обычно речь идет о тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

## Неотложная помощь на догоспитальном этапе

### Обезболивание

Боли в грудной клетке при ТЭЛА наблюдаются у 49 % больных (Goldhaber, 1999) и обусловлены различными причинами: резкой дилатацией

легочной артерии и правых отделов сердца, ишемией правого желудочка, усугублением ранее развившейся ишемической болезни сердца, инфарктом легкого. Боль может быть интенсивной, требующей применения обезболивающих средств.

С целью обезболивания рекомендуется внутривенное введение наркотических анальгетиков, *морфина*, реже — *промедола*. Рекомендуется следующая *методика введения морфина*: 1 мл 1 % раствора морфина растворяется в 19 мл изотонического раствора натрия хлорида (1 мл полученного раствора содержит 0,5 мг морфина), далее вводится внутривенно 2–5 мг (т. е. 4–10 мл раствора) каждые 5–10 минут до устранения боли.

Можно применить *метод нейролентаналгезии*: внутривенно струйно в 10–15 мл изотонического раствора натрия хлорида вводятся: 1–2 мл 0,005 % раствора фентанила (оказывает обезболивающее действие) с 2 мл 0,25 % раствора дроперидола (оказывает нейролептическое действие); при систолическом артериальном давлении ниже 100 мм рт. ст. вводится 1 мл дроперидола.

Обезболивание предупреждает развитие рефлекторного болевого шока. Морфин наряду с обезболивающим эффектом вызывает увеличение глубины и урежение частоты дыхания; таким образом одышка, столь характерная для ТЭЛА, уменьшается. Дроперидол благоприятно влияет на микроциркуляцию, уменьшает спазм легочных артерий и артериол, успокаивает больных.

Морфин может вызвать побочные эффекты: угнетение дыхания (этот побочный эффект может проявиться через 7–10 минут после внутривенного введения), тошноту, рвоту, атонию мочевого пузыря, снижение артериального давления. При угнетении дыхания необходимо вводить внутривенно 1–2 мл антидота морфина — *налоксона*, *налорфина*.

### Введение гепарина внутривенно

Важнейшим методом лечения ТЭЛА является *гепаринотерапия*. При отсутствии противопоказаний при подозрении на ТЭЛА до и в процессе обследования рекомендуется внутривенное бо-



люсное введение 10 000 ЕД гепарина (В. Б. Яковлева, М. В. Яковлева, 2005). В резюме рекомендаций Руководства Британского торакального общества по ведению больных с предполагаемой тромбоэмболией легочной артерии (British Thoracic Society Guidelines for the Management of Suspected Acute Pulmonary Embolism, 2003) указывается, что гепарин следует назначать больным с умеренной или высокой клинической вероятностью ТЭЛА до имидж-диагностики (уровень доказательности С). Разумеется, на догоспитальном этапе осуществляют диагностику ТЭЛА с помощью радиоизотопного сканирования легких, рутинной и компьютерно-томографической ангиопульмонографии, спиральной компьютерной томографии, эхокардиографии (методы имидж-диагностики), а также на основании определения в крови Д-димеров не представляется возможным, и врач может лишь сделать заключение о клинической вероятности ТЭЛА. В Руководстве по ведению больных с предполагаемой тромбоэмболией легочной артерии (2003) предлагается следующая *методика оценки клинической вероятности ТЭЛА*. Необходимо выявить у больного симптомы, подозрительные в отношении ТЭЛА: одышку и/или тахипноэ, плевральные боли, кровохаркание и ответить на следующие два вопроса:

а) отсутствуют ли другие причины этой симптоматики (с учетом данных ЭКГ и рентгенографии грудной клетки)?

б) присутствует ли «большой фактор риска развития ТЭЛА»?

К «большим» факторам риска относятся:

- большое хирургическое вмешательство на органах брюшной полости или малого таза;
- протезирование тазобедренного или коленного сустава;
- пребывание в палате интенсивной терапии в послеоперационном периоде;
- операция кесарева сечения;
- послеродовый период;
- переломы нижних конечностей;
- варикозное расширение вен нижних конечностей;
- злокачественная опухоль с локализацией в брюшной полости или в малом тазу;
- развернутая стадия злокачественной опухоли с метастазами;
- лежание больных в домашних условиях;
- подтвержденные венозные тромбоэмболии в анамнезе.

Если констатированы оба условия а) и б), вероятность ТЭЛА высокая; если констатировано только одно условие (а или б), вероятность ТЭЛА

умеренная; если оба условия не констатированы (не установлены), вероятность ТЭЛА низкая.

**Гепарин** ингибирует факторы свертывания крови (тромбин, факторы IX, X, XI, II), потенцирует действие антитромбина III. Кроме антикоагулянтного действия, гепарин предотвращает вторичный тромбоз легочной артерии дистальнее и проксимальнее эмбола, снимает спазм легочных артериол и бронхиол, обусловленный действием тромбоцитарного серотонина, гистамина, уменьшает агрегацию тромбоцитов, предупреждает распространение венозного тромботического процесса, являющегося источником ТЭЛА.

Гепарин препятствует также образованию фибрина, что особенно важно, поскольку венозные тромбы в значительной степени состоят из фибриновых нитей и захваченных ими эритроцитов. На догоспитальном этапе возможно применение низкомолекулярного гепарина вместо нефракционированного гепарина

## Купирование гипоксемии

Проводится оксигенотерапия — ингаляции кислорода со скоростью 4–8 л/мин через носовой катетер.

## Уменьшение легочной гипертензии

Вводится 10 мл 2,4 % раствора эуфиллина в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно, очень медленно (в течение 5 мин). При систолическом АД ниже 100 мм рт. ст. эуфиллин не вводится.

Внутривенное вливание эуфиллина снимает бронхоспазм, уменьшает легочную гипертензию, купирует спазм легочной артерии.

Уменьшению легочной вазоконстрикции и легочной гипертензии способствует также кислородотерапия.

## Купирование коллапса

Внутривенно вводится 400 мл *реополиглюкина* со скоростью 20–25 мл в минуту (большая скорость введения обусловлена резко выраженной гипотензией).

Реополиглюкин (реомакродекс) — 10 % раствор низкомолекулярного декстрана, снижает адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, увеличивает объем циркулирующей крови, повышает артериальное давление. Больным с высоким ЦВД введение реополиглюкина противопоказано.

Рекомендуется вводить внутривенно капельно *допамин* (допамин), так как он увеличивает сердечный выброс при введении со скоростью 5–17 мкг/кг в минуту, не ухудшает церебральную и коронарную перфузию (методику введения см. далее). При сохраняющемся коллапсе скорость введения повышается до 20–25 мкг/кг/мин.

## Экстренная помощь при развитии опасных для жизни синдромов

При выраженной острой дыхательной недостаточности производится *эндотрахеальная интубация* и *ИВЛ* любым аппаратом с ручным приводом. При невозможности проведения ИВЛ применяется ингаляционная *кислородная терапия*.

В случае наступления клинической смерти осуществляется *непрямой массаж сердца*, продолжается ИВЛ; при невозможности проведения ИВЛ производится искусственное дыхание «изо рта в рот» (см. гл. «Лечебная тактика при внезапной коронарной смерти»).

При массаже сердца давление, создаваемое в правом желудочке, растягивает эластичную стенку легочной артерии, и часть крови, минуя центрально расположенный эмбол, попадает в дистальное сосудистое русло легких, что приводит к частичному восстановлению легочного кровотока.

В то же время непрямой массаж сердца может оказаться неэффективным в связи с возможностью фрагментации крупных тромбов и усилением эмболизации.

При эмболии основного ствола или главных ветвей легочной артерии практически мгновенно наступает клиническая смерть, и оказание помощи начинается сразу с приемов реанимации — массажа сердца и дыхания «изо рта в рот». Но в этой ситуации клиническая реанимация оказывается, как правило, неэффективной.

При развитии аритмий проводится *антиаритмическая терапия* в зависимости от вида нарушения ритма (см. гл. «Лечение нарушений сердечного ритма и проводимости»).

При желудочковой пароксизмальной тахикардии и частых желудочковых экстрасистолах вводится внутривенно струйно лидокаин — 80–120 мг (4–6 мл 2 % раствора) в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, через 30 мин — еще 40 мг (т. е. 2 мл 2 % раствора).

При суправентрикулярной тахикардии, суправентрикулярных экстрасистолах вводится внутривенно 2–4 мл 0,25 % раствора *верапамила*

(изоптина, финоптина) в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Изоптин вводится быстро под контролем АД. При низком АД целесообразно добавить к вводимому внутривенно верапамилу (изоптину, финоптину) 0,2–0,3 мг мезатона (0,2–0,3 мл 1 % раствора).

При суправентрикулярных тахикардиях, суправентрикулярной или желудочковой экстрасистолии, а также при желудочковой пароксизмальной тахикардии можно применить *кордарон* — 6 мл 5 % раствора в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно медленно.

После купирования болевого синдрома, острой дыхательной недостаточности, коллапса больной немедленно госпитализируется в отделение интенсивной терапии и реанимации. Транспортировка осуществляется на носилках со слегка поднятым головным концом.

## Оказание стационарной помощи

В отделении интенсивной терапии и реанимации производится катетеризация подключичной вены в связи с необходимостью вливать в вену тромболитические и другие средства, а также измерять центральное венозное давление.

В ряде случаев удастся наладить внутривенное введение лекарственных средств в кубитальную вену путем обычной ее пункции.

## Тромболитическая терапия

Тромболитическая терапия является важнейшим лечебным мероприятием и при наличии показаний должна осуществляться незамедлительно. Целью тромболитической терапии является максимально быстрое восстановление окклюзированной легочной артерии, уменьшение легочной гипертензии и, соответственно, постнагрузки на правый желудочек.

## Показания к тромболитической терапии

Согласно Руководству Британского торакального общества по ведению больных с предполагаемой тромбозмболией легочных артерий (2003) показаниями для проведения тромболитической терапии являются:

- массивная ТЭЛА; в этом случае тромболитизм является терапией выбора (уровень доказательности В);

- угроза остановки сердечной деятельности и клинически высокая вероятность ТЭЛА.

По данным Courthey и соавт. (2001), у 50 % больных с электромеханической диссоциацией или асистолией на ЭКГ обнаруживается ТЭЛА, и несмотря на агрессивное лечение выживаемость этих больных до момента выписки очень низкая (Kurkciyan и соавт., 2000). Однако если в стационаре развивается остановка сердца и клинически высока вероятность ТЭЛА, немедленное болюсное внутривенное введение 50 мг альтеплазы (тканевого активатора пламиногена) во время сердечно-легочной реанимации оказывает жизнеспасающий эффект (Ruiz-Bailen и соавт., 2001). Таким образом, можно считать, что болюсное введение тромболитиков показано пациентам с ТЭЛА и с остановкой сердечной деятельности. Вопрос о проведении тромболитической терапии при субмассивной ТЭЛА решается индивидуально (Buller и соавт., Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — Vol.126. — P.401S-428S). Основные аргументы противников применения тромболитической терапии при субмассивной ТЭЛА — это отсутствие уменьшения смертности больных при лечении тромболитиками по сравнению с лечением гепарином, а также высокая вероятность развития кровотечения. Однако результаты исследования MAPPET-3 (2002) (Management Strategy and Prognosis Investigation of Pulmonary Registry-3), в котором сравнивалась эффективность применения тромболитической терапии и гепарина при субмассивной ТЭЛА, позволили сделать вывод о том, что с точки зрения улучшения клинической картины субмассивной ТЭЛА применение тромболитика оправдано. Об этом свидетельствовало уменьшение общего количества первичных точек (внутригоспитальная смерть или необходимость изменения лечения — введение катехоламинов, эндотрахеальная интубация, хирургическое вмешательство) при лечении тромболитиком альтеплазой и гепарином по сравнению с монотерапией гепарином (24,6 % против 10,2 %, соответственно).

Целесообразно проведение тромболитической терапии у пациентов с субмассивной ТЭЛА (т. е. со стабильной гемодинамикой и дисфункцией правого желудочка) еще и потому, что тромболитическая терапия способствует более быстрому купированию клинических симптомов и уменьшает смертность, хотя и незначительно. Тромболитическая терапия уменьшает дисфункцию правого желудочка, что очень важно, так как установлено, что она увеличивает смер-

тность больных ТЭЛА (Ribero и соавт., 1999; Grifoni и соавт., 2000).

И. Н. Бокарев и Л. Н. Попова (2005) следующим образом резюмируют показания к применению тромболитической терапии при ТЭЛА. Ранее показаниями к применению тромболитической терапии при ТЭЛА считались только системная гипотензия и гемодинамическая нестабильность. В последнее время показания к ней расширились. Тромболитическая терапия необходимо проводить в тех случаях, когда имеется тяжелая или среднетяжелая гипокинезия правого желудочка, не только при гипотензии, но и при нормальных цифрах артериального давления.

Таким образом, можно сформулировать следующие показания для тромболитической терапии при ТЭЛА:

- массивная ТЭЛА (при отсутствии абсолютных противопоказаний);
- субмассивная ТЭЛА с нормальным артериальным давлением, но сопровождающаяся клиническими или инструментальными признаками перегрузки правого желудочка (одышка, гипоксемия, умеренная или значительная гипокинезия стенок правого желудочка по данным эхокардиографии) при отсутствии противопоказаний к тромболитической терапии.

При немассивной ТЭЛА тромболитическая терапия не показана.

Согласно разработанным В. С. Савельевым и соавт. (1990) критериям, тромболитическая терапия показана при перфузионном дефиците 30–59 %, ангиографическом индексе 16–17 баллов по Миллеру, систолическом и конечном диастолическом давлении в правом желудочке, соответственно, 40–59 и 10–15 мм рт. ст., среднем давлении в легочном стволе 25–34 мм рт. ст. При меньших степенях перфузионного дефицита и более низком давлении в правом желудочке и легочном стволе достаточно проведения антикоагулянтной терапии. Тромболитическая терапия бесперспективна при перфузионном дефиците более 60 %, ангиографическом индексе выше 27 баллов по Миллеру, систолическом и конечном диастолическом давлении в правом желудочке выше 60 и 15 мм рт. ст., соответственно, среднем давлении в легочном стволе, превышающем 35 мм рт. ст.

## Сроки проведения тромболитической терапии

Тромболитическая терапия наиболее эффективна при раннем ее проведении (в течение ближайших 3–7 суток), еще лучше, если она будет выполнена в первые часы (4–6 часов) от начала заболевания. Вместе с тем допустимо назначение тромболитической терапии в пределах 14 дней с

момента развития клинической картины ТЭЛА (Goldhaber, 2002).

Конечно, наиболее целесообразно при массивной ТЭЛА проводить тромболитическую терапию немедленно (при полной уверенности в диагнозе и отсутствии противопоказаний). При субмассивной ТЭЛА тромболитическая терапия может быть выполнена в течение 14 дней с момента появления первых клинических симптомов ТЭЛА.

### Условия проведения тромболитической терапии

Необходимыми условиями проведения тромболитической терапии легочной эмболии являются (О. С. Елагин, 1995):

- надежная верификация диагноза (положительные результаты ангиографии или высоковероятные результаты вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких);
- возможность лабораторного контроля адекватности проводимого лечения;
- четкое представление о характере возможных осложнений тромболитической терапии и путях их устранения.

Следует отметить, что в настоящее время для подтверждения диагноза ТЭЛА и определения показаний к тромболитической терапии большое значение придается результатам спиральной компьютерной томографической ангиографии с контрастным усилением. Она позволяет четко различать ветви легочной артерии без необходимости введения катетера в легочную артерию. Спиральная компьютерная томографическая ангиография с контрастным усилением практически всегда позволяет уверенно диагностировать массивную и субмассивную ТЭЛА. Большое значение в диагностике ТЭЛА придется также электронно-лучевой компьютерной томографии и магнитно-резонансной ангиографии легочной артерии. Спиральная компьютерная томографическая ангиография с контрастированием, электронно-лучевая компьютерная томография и магнитно-резонансная томография легочной артерии в настоящее время становятся ведущими методами диагностики ТЭЛА и по сути вытесняют инвазивный метод ее диагностики — ангиопульмонографию.

### Противопоказания к тромболитической терапии

Различают абсолютные и относительные противопоказания к тромболитической терапии.

**Абсолютные противопоказания:**  
(М. В. Котельников, 2006)

- геморрагический инсульт независимо от времени возникновения;
- ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев;
- повреждения центральной нервной системы;
- серьезная травма (хирургическое вмешательство);
- травма головы в предшествующие три недели;
- желудочно-кишечное кровотечение в предшествующий месяц;
- геморрагический диатез в анамнезе;
- расслаивающая аневризма аорты;
- продолжающееся внутреннее кровотечение.

**Относительные противопоказания:**

- проходящие нарушения мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев;
- заболевания головного мозга в активной фазе;
- большие хирургические вмешательства, биопсия внутреннего органа в течение последних 10 дней;
- прием внутрь антикоагулянтов;
- длительные реанимационные мероприятия;
- неконтролируемая артериальная гипертензия ( $> 180/110$  мм рт. ст.);
- тяжелая диабетическая ретинопатия с геморагиями;
- коагулопатия (тромбоцитопения меньше  $100\ 000$  в  $1\ \text{мм}^3$ , протромбиновый индекс менее 50 %);
- тяжелые заболевания печени;
- обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки;
- инфекционный эндокардит;
- беремежность;
- менструация;
- серьезная травма в предшествующие 15 дней;
- перикардит.

### Механизм действия тромболитических препаратов

В растворении тромба главную роль играет плазмин, который является одной из сериновых протеаз. Плазмин образуется из неактивного предшественника плазминогена —  $\beta$ -глобулина с молекулярной массой 92 000 дальтон, который синтезируется преимущественно в печени.

Концентрация плазминогена в крови (1,5–2 мкмоль/л) существенно превышает необходимое для физиологического фибринолиза значение.

Превращение профермента плазминогена в активный плазмин происходит под влиянием различных активаторов плазминогена, среди которых, в зависимости от происхождения, выделяют следующие *три группы*:

- внутренние (гуморальные) активаторы плазминогена, которые присутствуют в крови в качестве предшественников (фактор XII свертывающей системы, прескалликреин);
- внешние (тканевые) активаторы плазминогена, которые выделяются в просвет сосуда эндотелиальными клетками или высвобождаются из поврежденных тканей;
- экзогенные активаторы плазминогена, которые вводятся в кровь с терапевтической целью (например, стрептокиназа, урокиназа и другие препараты).

Основным механизмом активации плазминогена является секреция эндотелиальными клетками мощного тканевого активатора плазминогена.

В крови человека постоянно присутствуют специфические ингибиторы активатора плазминогена, а также ингибиторы плазмина. Таким образом, фибринолитическое действие плазмина зависит от взаимоотношений его с ингибиторами активатора плазминогена и ингибиторами плазмина.

Циркулирующий в крови свободный плазмин расщепляет фибрин, фибриноген, факторы V и VIII.

Повысить фибринолитическую активность крови при ТЭЛА можно введением активаторов плазминогена, которые усиливают образование плазмина из эндогенного плазминогена.

*Механизм действия тромболитических препаратов заключается в том, что они активируют превращение плазминогена в плазмин (ключевой фермент фибринолиза), обладающий способностью разрушать фибрин, который является основным структурным компонентом тромба.*

Известно большое количество тромболитических препаратов: стрептокиназа, анистрептаза (анизолированный плазминогенстрептокиназный активаторный комплекс — АПСАК); десмокиназа; альтеплаза (клонированный человеческий тканевый активатор плазминогена); полученные методом генной инженерии препараты человеческого тканевого активатора плазминогена — ланотеплаза, ретеплаза, тенектеплаза; урокиназа (получена из культуры почеч челове-

ка); проурокиназа; пулолаза (проурокиназа рекомбинантная).

Однако в настоящее время для лечения ТЭЛА применяются только три тромболитических препарата: стрептокиназа, альтеплаза, урокиназа.

**Стрептокиназа** (стрептаза, целиаза, авелизин, кабикиназа) — не прямой активатор плазминогена, получен из культуры  $\beta$ -гемолитического стрептококка С.

Стрептокиназа образует комплекс с плазминогеном, молекула которого при этом претерпевает конформационные изменения, приводящие к обнажению активного центра. Комплекс стрептокиназа-плазминоген играет роль фермента в превращении эндогенного плазминогена в плазмин. Образовавшийся плазмин вызывает ферментативное разрушение фибрина как путем экзотромболиза (растворение тромба снаружи), так и эндотромболиза, связанного с проникновением стрептокиназы внутрь тромба и активацией находящегося на поверхности фибриновых нитей плазминогена. Одновременно в крови снижается количество фибриногена, плазминогена, факторов свертывания V и VIII.

Разрушение фибриновой сети приводит к дезинтеграции составных элементов тромба и распаду его на мелкие фрагменты, либо уносящиеся с током крови, либо растворяющиеся плазмином.

Стрептокиназа и другие тромболитические препараты через циркулирующие в крови продукты деградации фибрина блокируют агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, снижают вязкость крови, вызывают бронходилатацию. Тромболитические препараты улучшают сократительную функцию миокарда (продукты распада фибрина обладают прямым инотропным действием).

*Методика лечения стрептокиназой:*

В настоящее время в соответствии с рекомендациями Седьмой согласительной конференции по антитромботической и тромболитической терапии Американской коллегии торакальных врачей (2004) (Bulker, Agnelli, Hull et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 2004) стрептокиназа вводится следующим образом: внутривенно капельно на изотоническом растворе натрия хлорида вначале вводится в течение 30 минут нагрузочная доза 250 000 ЕД, затем инфузия продолжается со скоростью 100 000 ЕД/ч в течение 24 часов.

FDA (Food and Drug Administration) США рекомендует следующую схему применения стрептокиназы: вводится болюсно 250 000 ЕД, затем производится внутривенное капельное вливание 100 000 ЕД/ч в течение 24 часов при отсутствии выраженных аллергических реакций (резкого повышения температуры тела, озноба, крапивницы, бронхоспазма). Предварительное болюсное введение 250 000 ЕД стрептокиназы обеспечивает нейтрализацию циркулирующих в крови антистрептококковых антител у большинства больных).

И. Н. Бокарев и Л. В. Попова (2005) указывают, что использование пролонгированного введения стрептокиназы в течение 12–24 часов предпологает к развитию кровотечений, и рекомендуют следующую методику введения стрептокиназы: 1 500 000 ЕД внутривенно капельно в течение 60–90 мин; первая доза составляет 750 000 ЕД, которая вводится за 5–7 минут.

До начала лечения стрептокиназой целесообразно определить активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена в плазме крови, количество эритроцитов, тромбоцитов, содержание гемоглобина, гематокрит.

Врачебная тактика в зависимости от полученных результатов (О. С. Елагин, 1995) представлена в табл. 6.1.

При длительном капельном введении стрептокиназы (в течение 24 часов) коррекция дозы ее производится с учетом результатов тестов, определяющих состояние системы гемостаза. Режим введения считается оптимальным, если концентрация фибриногена в плазме крови снижается до 1,5–1 г/л, а тромбиновое время увеличивается в 2 раза по сравнению с нормой (30 с). При более выраженном снижении концентрации фибриногена и удлинении тромбинового времени доза стрептокиназы уменьшается, в противоположной ситуации — увеличивается. В ходе лечения стрептокиназой целесообразно также определять в крови концентрацию плазминогена,  $\alpha_2$ -антиплазмина (косвенный показатель плазминовой активности). D-димеров (продукты протеолиза фибрина плазмином).

Схема лабораторного контроля при лечении стрептокиназой представлена в табл. 6.2 (О. С. Елагин, 1995). В конце введения стрептокиназы необходимо определить активированное частичное тромбопластиновое время для определения дозы гепарина и для оценки вероятности развития кровотечения.

**Таблица 6.1.** Врачебная тактика в зависимости от показателей системы гемостаза до начала лечения стрептокиназой

Изменения показателей гемостаза	Интерпретация показателей и врачебная тактика
Удлинение протромбинового времени изолированное или сочетающееся со снижением концентрации фибриногена	Возможна печеночная недостаточность, следует провести дополнительные лабораторные исследования для ее исключения как фактора риска геморрагических осложнений
Выраженное удлинение протромбинового времени в сочетании с незначительно удлиненными или нормальными АЧТВ и ТВ	Возможен неуточненный самостоятельный прием пациентом непрямого антикоагулянта. При подтверждении этого предположения необходимо отказаться от тромболитической терапии или провести соответствующую коррекцию путем введения свежезамороженной плазмы или криопреципитата
Сочетание удлиненных АЧТВ и ТВ с незначительно удлиненным или нормальным протромбиновым временем	Можно предположить присутствие недавно введенного гепарина. Необходимо отложить начало тромболитической терапии на 1–2 ч
Изолированное удлинение АЧТВ	Возможно присутствие в плазме крови волчаночного антикоагулянта. При исключении гемофилии А, В, С (проведение теста генерации тромбопластина или определение концентрации факторов VIII, IX, XI) тромболитическая терапия возможна
Заметное (ниже 1,5 г/л) снижение концентрации фибриногена в сочетании с удлинением ТВ	Имеется дисфибриногемия. Тромболитическая терапия противопоказана
Содержание тромбоцитов в периферической крови ниже 100 тыс. в 1 мкл	Тромболитическая терапия противопоказана

Таблица 6.2. Схема лабораторного контроля при лечении стрептокиназой

Этап лечения	Доза стрептокиназы	Лабораторные исследования
До начала лечения		АЧТВ, ТВ, протромбиновое время, фибриноген, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты
Начальная доза	250 000 ЕД за 30 мин	
Поддерживающая доза	100 000 ЕД/ч в течение 12–24 ч	ТВ, фибриноген через 3–4 ч, затем при адекватной дозе ТВ, фибриноген, гемоглобин, гематокрит, эритроциты 2 раза в сутки
Окончание тромболитической терапии		АЧТВ, ТВ, фибриноген

Стрептокиназу получают из бактерий, вследствие чего она обладает антигенными свойствами. В крови человека всегда содержатся антитела против стрептокиназы из-за частых стрептококковых инфекций. Титр антител против стрептокиназы быстро нарастает в течение нескольких дней после ее введения и достигает пика через несколько недель. Этот пик может в 1000 раз превышать базальный уровень; только через 6 месяцев титры антител к стрептокиназе возвращаются к исходным (до введения) величинам. Поэтому повторное введение стрептокиназы в течение 6 месяцев после проведенного лечения может быть опасным (по некоторым данным, опасность анафилактического шока после повторного введения сохраняется в течение 2–5 лет).

Побочные действия стрептокиназы: лихорадка, озноб, головные боли, тошнота, боли в области поясницы.

**Урокиназа** — фермент, непосредственно превращающий плазминоген в плазмин. Впервые обнаружен в моче человека, содержится также в крови. Его получают из культуры клеток почек человеческого эмбриона.

В соответствии с рекомендациями Седьмой согласительной конференции по антитромботической и тромболитической терапии Американской коллегии торакальных врачей (2004), урокиназа применяется следующим образом: вначале вводится внутривенно 4400 ЕД/кг массы тела, затем в течение 12 часов в дозе 2200 ЕД/кг массы тела.

FDA США рекомендует следующую методику введения урокиназы: в течение первых 15–30 минут вводят внутривенно 4400 ЕД/кг массы тела больного, затем в течение 12 ч продолжают введение в дозе 4400 ЕД/кг/ч с коррекцией дозы по результатам контрольных определений ТВ и концентрации фибриногена. При лечении урокиназой аллергические реакции наблюдаются значительно реже, чем при лечении стрептокиназой.

**Актилизе** (альтеплаза) — рскомбинантный тканевой активатор плазминогена, идентичен человеческому тканевому активатору плазминогена, не обладает антигенными свойствами и не вызывает аллергических реакций. Альтеплаза обладает повышенным сродством к фибрину, способна разрушать фибрин с более выраженными перекрестными связями, входящий в состав более длительно существующих тромбов. Системное влияние альтеплазы на гемостаз менее выраженное по сравнению со стрептокиназой. Препарат выпускается во флаконах, содержащих 50 мг активатора плазминогена, кроме того, прилагается флакон с растворителем. Вводится внутривенно капельно 100 мг в течение 2 ч. Можно ввести начальную дозу 10 мг внутривенно болюсом, затем остальные 90 мг внутривенно капельно в течение 2 часов.

**Проурокиназа** — односпечный урокиназный активатор плазминогена, полученный рекомбинантным методом, вводится внутривенно капельно в дозе 40–70 мг в течение 1–2 ч.

После окончания внутривенной инфузии тромболитика необходимо оценить ее эффективность. Для этого производится анализ клинической картины, лабораторных данных и результатов инструментальных исследований.

Об эффективности тромболитической терапии свидетельствуют:

- положительная динамика клинических данных (уменьшение одышки, тахикардии, цианоза, исчезновение болей);
- улучшение перфузии легких (по данным перфузионной сцинтиграфии);
- положительная динамика ЭКГ и ЭхоКГ-показателей (уменьшение или даже исчезновение перегрузки и дисфункции правого желудочка);
- нормализация уровней фибриногена, фибрина в крови, тромбинового времени.

## Осложнения тромболитической терапии

При проведении тромболитической терапии могут развиться следующие осложнения:

- геморрагический инсульт — риск развития инсульта возрастает у лиц пожилого возраста, а также у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и цереброваскулярной патологией в анамнезе;
- кровотечения различной локализации — желудочно-кишечные, маточные, почечные, из мочевого пузыря;
- аллергические реакции (чаще при лечении стрептокиназой, реже — при лечении альтеплазой);
- пирогенная реакция (редко).

При появлении внутреннего или мозгового кровотечения введение тромболитика прекращают, больному переливают внутривенно струйно свежемороженную плазму (500–1000 мл), вводят внутривенно криопреципитат (до достижения уровня фибриногена 1,0 г/л), тромболитарную массу, ингибиторы фибринолиза (аминокапроновую кислоту, трасилол, контрикал).

## Гепаринотерапия

Гепаринотерапия (лечение нефракционированным или низкомолекулярным гепарином) является вторым важнейшим методом лечения ТЭЛА. Основными целями гепаринотерапии являются:

- предотвращение дальнейшего увеличения тромбов в размерах;
- предотвращение образования новых тромбов и, следовательно, риска развития рецидивов венозных тромбозов и ТЭЛА.

Гепарин является естественным первичным антикоагулянтом в организме. Механизм антикоагулянтного действия гепарина запускается после взаимодействия гепарина с кофактором анти-тромбином III и заключается в ингибировании активированных факторов свертывания крови II а (тромбина), IX а, X а, XI а, XII а и тканевого фактора. Однако наиболее сильное инактивирующее влияние гепарин оказывает на тромбин и фактор X.

Кроме того, гепарин снижает количество и функцию тромбоцитов.

Стандартный нефракционированный (обычный) гепарин является смесью высокосульфатных полисахаридных цепей с молекулярным весом от 3 000 до 30 000 Да, то есть состоит из

высоко- и низкомолекулярных фракций. Средняя молекулярная масса нефракционированного гепарина составляет 12 000–16 000 Да. Высоко- и низкомолекулярные фракции обладают различной антитромбиновой активностью. Установлено, что ингибирование активного фактора X присуще лишь низкомолекулярным фракциям (т. е. имеющим молекулярную массу от 2500 до 8 000–9 000 Да), в то же время низкомолекулярные фракции не ингибируют тромбин, не удлиняют времени свертывания.

Напротив, фракции гепарина высокомолекулярные обладают антитромбиновым эффектом и значительно большим влиянием на функцию тромбоцитов по сравнению с гепарином низкомолекулярным. Вследствие указанных особенностей применение низкомолекулярных гепаринов вызывает значительно меньшую опасность развития кровотечений и гепарининдуцированных тромбоцитопений.

## Показания к назначению гепаринотерапии при ТЭЛА

Гепаринотерапия при ТЭЛА применяется в следующих ситуациях:

- после окончания тромболитической терапии после возвращения АЧТВ (активированного частичного тромбoplastинового времени) к уровню < 2,5 контрольного значения, обычно это происходит через 3–4 часа;
- немассивная ТЭЛА при высокой и средней клинической ее вероятности, у больных с низкой клинической вероятностью немассивной ТЭЛА необходимо сначала провести имидж-диагностику (т. е. подтвердить диагноз немассивной ТЭЛА объективными, инструментальными методами диагностики) и только после этого начинать гепаринотерапию;
- подозрение на ТЭЛА при содержании Д-димера в крови > 0,5 мкг/л (> 500 мкг/мл) и наличии ультразвуковых признаков тромбоза глубоких периферических вен.

В «Руководстве Британского торакального общества по ведению больных с предполагаемой тромбозмболией легочных артерий» (2003) указывается, что гепарин следует назначать больным с умеренной или высокой клинической вероятностью ТЭЛА, не дожидаясь проведения имидж-диагностики (уровень доказательности С). Проведение имидж-диагностики позволяет сделать заключение о выраженности ТЭЛА (массивная, субмассивная, немассивная). При нали-



чии массивной или субмассивной ТЭЛА показана тромболитическая терапия, при немассивной будет продолжаться гепаринотерапия.

Целесообразно привести рекомендации по применению гепарина при лечении ТЭЛА Седьмой согласительной конференции по антитромботической и тромболитической терапии Американской коллегии торакальных врачей (2004):

- пациентам с объективно доказанной немассивной тромбоэмболией легочной артерии рекомендуется кратковременное лечение низкомолекулярными гепаринами подкожно или нефракционированным гепарином внутривенно (уровень доказательности I A)
- при острой немассивной ТЭЛА рекомендуется начальная терапия низкомолекулярными или нефракционированным гепарином не менее 5 дней (уровень доказательности IС).

Следует обратить внимание на равнозначность рекомендаций применения низкомолекулярных и нефракционированного гепарина при тромбоэмболии легочной артерии.

Существует несколько схем гепаринотерапии при ТЭЛА.

Согласно «Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force Report European Society of Cardiology» (2000) — «Руководство по антитромботической терапии, предупреждению и лечению тромбозов — 6-я согласительная конференция Американской коллегии торакальных врачей» — стандартом проведения гепаринотерапии является введение первоначальной дозы 5 000 МЕ нефракционированного гепарина внутривенно болюсом с последующей внутривенной капельной инфузией из расчета 1680 МЕ/ч. Через 4–6 ч после начала гепаринотерапии проводится определение АЧТВ. Дальнейший подбор дозы нефракционированного гепарина определяется показателями АЧТВ, которое должно быть в 1,5–2 раза выше нормальных значений, что соответствует концентрации гепарина в плазме 0,2–0,4 МЕ/мл.

Для нижеперечисленных групп пациентов целесообразно терапию нефракционированным гепарином проводить по схеме 1250 МЕ/ч (М. В. Колесников, 2006):

- после хирургического вмешательства в течение последних двух недель;
- с язвенной болезнью или желудочно-кишечным кровотечением или кровотечением из мочевыводящих путей в анамнезе;
- с тромбоцитопенией (менее 150 000/мкл);
- с повышенным риском кровотечения (печеночная или почечная недостаточность).

Следует заметить, что этим группам больных значительно более безопасно проводить лечение низкомолекулярными гепаринами (см. далее).

И. Н. Бокарев, Л. В. Попова (2005) приводят следующую методику лечения нефракционированным гепарином: первоначально вводят внутривенно струйно 5 000–10 000 МЕ гепарина, в дальнейшем переходят на постоянное внутривенное капельное введение в дозе 1300 МЕ/час или на подкожное введение по 5 000 МЕ каждые 4 часа. В среднем суточная доза препарата должна составлять не менее 30 000 МЕ, но она все-таки индивидуальна и подбирается в зависимости от величины АЧТВ, которая должна увеличиться в 1,5–2 раза по сравнению с исходной.

Для более точного расчета доз гепарина с учетом не только исходного состояния свертывающей системы, но и массы тела пациента следует пользоваться номограммой Raschker и соавт. (табл. 6.3).

Продолжительность гепаринотерапии составляет 7–10 дней, причем за 3–5 дней до окончания

**Таблица 6.3.** Номограмма для расчета лечебных доз гепарина при ТЭЛА (Raschker и соавт., 1993)

Уровень АЧТВ	Значение АЧТВ по отношению к контрольному уровню = 30 с	Доза гепарина в МЕ и ее коррекция при внутривенном введении
< 35 с	< 1,2	Начальная доза 80 МЕ/кг болюсом, далее 18 МЕ/кг/ч 80 МЕ/кг болюсом, затем увеличение скорости инфузии на 4 МЕ/кг/ч
35–45 с	1,2–1,5	40 МЕ/кг болюсом, далее увеличение скорости инфузии на 2 МЕ/кг/ч
46–70 с	1,5–2,5	Скорость инфузии не меняется
71–90 с	2,5–3,0	Снизить скорость инфузии на 2 МЕ/кг/ч
> 90 с	> 3,0	Прекратить инфузию на 1 ч, затем уменьшение скорости инфузии на 3 МЕ/кг/ч

гепаринотерапии назначают непрямые антикоагулянты. Более длительная гепаринотерапия осуществляется при массивной ТЭЛА, при илеофemorальном тромбозе, при наличии эмболоопасных флотирующих тромбов в подколенно-бедренном сегменте. В таких ситуациях, конечно, лучше применить низкомолекулярные гепарины. Лечение гепарином заканчивают, когда МНО (Международное нормализованное отношение) в течение двух последовательных дней будет  $\geq 2,0$ .

В ходе лечения нефракционированным гепарином необходимо контролировать не только АЧТВ (сначала через 4–6 ч от начала гепаринотерапии, а после достижения терапевтического диапазона — 1 раз в сутки), но также количество тромбоцитов в крови (каждые 2 суток). Целесообразно проверять также активность антитромбина III в плазме крови (каждые 2–3 дня), так как уровень его падает вследствие его потребления как кофактора гепарина в ходе гепаринотерапии.

При передозировке гепарина и появлении кровотечения протамин сульфат внутривенно (0,1 мл 1 % раствора нейтрализует 100 МЕ гепарина).

Очень важно своевременно диагностировать гепарининдуцированную тромбоцитопению. Она развивается у 1 % больных, получающих гепаринотерапию, и может быть по механизму развития иммунной и неиммунной. Иммунная тромбоцитопения диагностируется на основании определения антител к тромбоцитам (тест ELISA). Иммунная тромбоцитопения может сочетаться с парадоксальной повышенной склонностью к артериальным и венозным тромбозам, которые развиваются на 5–15-е сутки введения гепарина. В связи с указанным необходимо каждые 2 дня проверять содержание тромбоцитов в крови при лечении гепарином, и при количестве тромбоцитов  $< 150\ 000/\text{мм}^3$  (или снижении на 30 % по отношению к исходному уровню) лечение нефракционированным гепарином прекращается.

Таким образом, основными недостатками нефракционированного гепарина являются: необходимость индивидуального подбора дозы под контролем АЧТВ (это создаст определенные неудобства), необходимость длительного внутривенного введения (в течение нескольких суток), возможность развития гепарининдуцированной тромбоцитопении с парадоксальным повышением опасности развития артериальных и венозных тромбозов.

В связи с вышеуказанными обстоятельствами все более широко в лечении ТЭЛА стали применять низкомолекулярные гепарины с молеку-

лярной массой 3 500–5 000–7 000 Да, обладающие следующими преимуществами по сравнению с нефракционированным гепарином:

- значительно меньшая частота развития кровотечений и гепарининдуцированных тромбоцитопений (можно считать, что эти осложнения практически не развиваются при лечении низкомолекулярными гепаринами);
  - возможность подкожного введения и более длительного применения в связи с более высокой биодоступностью при подкожном введении (90 % у низкомолекулярных гепаринов, 30 % — у нефракционированного гепарина);
  - отсутствие необходимости определения АЧТВ;
  - возможность применения фиксированных доз;
  - более равномерное терапевтическое действие.
- Низкомолекулярные гепарины инактивируют прежде всего фактор свертывания Ха и в значительно меньшей степени тромбин.

В «Руководстве Британского торакального общества по ведению больных с предполагаемой тромбозом легочных артерий» (2003) указывается, что «низкомолекулярные гепарины предпочтительнее, чем нефракционированный, имеют такую же эффективность и более просты в использовании (уровень доказательности А). Эффективность низкомолекулярного гепарина *надропарина* при субмассивной ТЭЛА, сопоставимая с эффективностью нефракционированного гепарина, была установлена They и соавт. (1992) в рандомизированном исследовании, а безопасность и эффективность других низкомолекулярных гепаринов (далтепарин и др.), сравнимая с нефракционированным гепарином, доказана в рандомизированных исследованиях Meyer (1995), Simonneau и соавт. (1997) и в исследовании COLUMBUS (1997).

М. В. Котельников (2006) приводит следующие лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов:

- далтепарин (фрагмин) — 100 МЕ/кг подкожно через 12 ч (2 раза в сутки);
- надропарин (фраксипарин) — 86 МЕ/кг больному в вену, затем по 86 МЕ/кг подкожно через 12 ч (2 раза в сутки);
- эноксапарин (клексан) 1 мг/кг подкожно через 12 ч (2 раза в сутки).

### Формы выпуска низкомолекулярных гепаринов

- *Далтепарин* (фрагмин) — ампулы по 1 мл раствора для инъекций с содержанием 10 000 МЕ препарата в 1 мл;

- **надропарин** (фраксипарин) — выпускается в растворе для инъекций с содержанием в 1 мл 2 500 МЕ — в готовых к употреблению шприц-тюбиках по 0,3; 0,6 и 1,0 мл;
- **эноксапарин** (клексан) — выпускается в растворе для инъекций с содержанием в 1 мл 100 мг препарата в готовых к употреблению шприц-тюбиках по 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 и 1,0 мл.

Продолжительность лечения низкомолекулярными гепаринами такая же, как при лечении нефракционированным гепарином.

### Противопоказания к лечению нефракционированным или низкомолекулярными гепаринами

- Геморрагический синдром любой этиологии;
- язвенная болезнь или опухоль желудочно-кишечного тракта с высоким риском развития кровотечения;
- ретинопатия с геморрагиями;
- инфекционный эндокардит;
- геморрагические диатезы;
- заболевания, сопровождающиеся нарушением процессов свертывания крови;
- операции на головном мозге и позвоночнике;
- гиперчувствительность к гепарину в анамнезе.

В последние годы появился новый антитромботический препарат **фондапаринукс** (арикстра). Это синтетический пентасахарид, который строго селективно ингибирует фактор Ха, не оказывая ингибирующего влияния на факторы IIa и др. Выпускается в растворе для инъекций в виде шприца по 0,5 мл, в котором содержится 2,5 мг препарата.

Биодоступность этого препарата при подкожном введении равна 100 %, применяется подкожно 1 раз в сутки, не вызывает тромбозопению, не требует лабораторного коагулологического контроля при подборе дозы. В настоящее время завершена III фаза клинических испытаний этого препарата, и он рекомендован как средство профилактики венозных тромбозов у больных, перенесших большие абдоминальные операции, и у терапевтических больных с острыми сердечными, инфекционными и воспалительными заболеваниями, а также для лечения венозных тромбозов (Agnelli и соавт., 2003; Cohen и соавт., 2003). Имеются данные, что фондапаринукс в дозе 7,5 мг 1 раз в сутки подкожно сравним с гепарином по эффективности и безопасности в лечении гемодинамически стабильной ТЭЛА (П. К. Яблонский, 2007). В настоящее

время проводятся клинические испытания нового низкомолекулярного пентасахарид — селективного ингибитора фактора Ха **идропаринукса натрия**, который вводится подкожно 1 раз в неделю и, возможно, будет одним из наиболее эффективных средств в лечении сосудистых тромбозов, в том числе ТЭЛА.

### Лечение непрямыми антикоагулянтами

Антикоагулянты непрямого действия назначают за 4–5 дней до предполагаемой отмены гепарина под контролем МНО (Международного нормализованного отношения) или протромбинового индекса и АЧТВ. Необходимость одновременного назначения антикоагулянтов непрямого действия и гепарина за 4–5 дней до его отмены обусловлена тем, что оральные непрямыми антикоагулянты в начале применения могут снижать содержание в крови естественного антикоагулянта протсинна С и тем самым вызывать тромбоз.

Цель применения непрямым антикоагулянтов: предотвратить образование новых тромбов (и, следовательно, рецидивов ТЭЛА) и дальнейший рост имеющихся тромбов. Риск рецидива ТЭЛА в течение 3 месяцев имеется у 5–17 % больных и у 30 % сохраняется в течение 10 лет. Поэтому все больные нуждаются в длительном приеме антикоагулянтов. По данным Hull и соавт. (1982), длительное лечение непрямым антикоагулянтом варфарином снижает частоту рецидивов и венозных тромбозов с 47 % до 2 %. Прямого действия на уже образовавшийся тромб непрямыми антикоагулянтами не оказывают.

Механизмы действия непрямым антикоагулянтов заключается в том, что они нарушают синтез полноценного витамина К, что в свою очередь приводит к нарушению синтеза в печени витамин-К-зависимых факторов свертывания — факторов протромбинового комплекса — II, VII, IX, X и естественных антикоагулянтов — протеинов С и S, вследствие чего нарушается образование тромбина, и развивается гипокоагуляция.

В зависимости от химической структуры различают три группы непрямым антикоагулянтов:

- **монокумарины** (варфарин — табл. по 2,5 мг; маркумар — табл. по 50 мг и 100 мг; синкумар — табл. по 2 мг);
- **дикумарины** (дикумарин — табл. 50 мг и 100 мг; пелентан — табл. по 50 мг и 100 мг);
- **индандионы** (фснелин — табл. по 30 мг; дипаксин — табл. по 50 мг).

В настоящее время применяется повсеместно практически только варфарин, поэтому далее будет излагаться методика лечения только этим препаратом.

**Варфарин** получил широкое распространение в связи с меньшей токсичностью, большей предсказуемостью действия, способностью обеспечивать стабильное воздействие на процесс коагуляции. Как правило, заметные изменения свертывающей активности крови обнаруживаются через 8–12 ч после приема первой дозы препарата, время до достижения терапевтической оптимальной гипокоагуляции колеблется от 3 до 5 суток.

Лечение варфарином рекомендуется начинать со стартовой дозы 2,5–5 мг (стандартная начальная доза 5 мг), пожилым людям более целесообразно назначать первоначальную дозу 2,5 мг. Лечение варфарином проводится под контролем МНО, причем в течение периода подбора дозы варфарина необходимо производить определение МНО ежедневно. Принимается варфарин 1 раз в день, вся доза принимается в 1 прием. Доза считается подобранной при МНО= 2,0–3,0 (а при антифосфолипидном синдроме 2,5–3,5). Изменение дозы варфарина производится также на основании результатов МНО.

В табл. 6.4 представлен алгоритм стартового лечения варфарином (цит.: П. К. Яблонский и соавт., 2007).

После достижения терапевтического уровня МНО= 2,0–3,0 дальнейшее определение МНО производится в следующие сроки:

- первое определение МНО — через 5–10 дней;
- второе определение МНО через 2 недели после первого;
- третье определение МНО — через 3 недели после второго;
- четвертое и все последующие определения МНО — через 4 недели после последнего измерения МНО.

Изменение дозы варфарина в дальнейшем производится также на основании МНО (табл. 6.5) с учетом суммарной недельной дозы.

В табл. 6.6 представлено распределение недельной суммарной дозы варфарина по дням недели (Рекомендации Российской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А. А. Шмидта и Б. А. Кудряшова, 2002).

Непрямые антикоагулянты угнетают образование факторов протромбинового комплекса. Тестом, который отражает этот процесс, издавна

Таблица 6.4. Алгоритм начального лечения варфарином

День	МНО (в 9–11 часов)	Доза варфарина, мг (прием в 17–19 часов)
1-й	Исходное МНО	5,0
2-й	–	5,0
	–	–
	–	–
	–	–
3-й	< 1,5	10,0
	1,5–1,9	5,0
	2,0–2,9	2,5
	> 3,0	0,0
4-й	< 1,5	10,0
	1,5–1,9	7,5
	2,0–2,9	5,0
	> 3,0	0,0
5-й	< 2,0	10,0
	2,0–2,9	5,0
	–	–
	> 3,0	0
6-й	< 1,5	10,0
	1,5–1,9	7,5
	2,0–2,9	5,0
	> 3,0	0,0

Таблица 6.5. Алгоритм изменения дозы варфарина в зависимости от МНО

МНО	Изменение недельной дозы	Контроль МНО
< 1,5	Увеличить на 10–20 %	Через 4–8 дней
1,5–1,9	Увеличить на 5–10 %	Через 7–14 дней
2,0–3,0	Без изменений	См. алгоритм ниже
3,1–3,9	Снизить на 5–10 %	Через 7–14 дней
4,0–4,9	Пропустить 1 день и снизить дозу на 10 %	Через 7–14 дней
5,0–6,0	Пропустить 1–2 дня и снизить дозу на 10–15 %	Через 1–5 дней

Таблица 6.6. Распределение недельной суммарной дозы варфарина по дням недели

Понедельник	Вторник	Среда	Четверг	Пятница	Суббота	Воскресенье	Недельная доза
2,5	5,0	2,5	5,0	2,5	5,0	5,0	27,5
2,5	5,0	5,0	5,0	2,5	5,0	5,0	30,0
2,5	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	32,5
5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	35,0
7,5	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	37,5
7,5	5,0	5,0	5,0	7,5	5,0	5,0	40,0
7,5	5,0	7,5	5,0	7,5	5,0	5,0	42,5

считалось протромбиновое время, определяемое по методу Квика. Однако при выполнении этой методики могут использоваться разный тромбопластин (полученный из тканей мозга, легких, плаценты), различная аппаратура и даже способ определения. Учитывая вышеизложенное, ВОЗ в 1981 г. предложила определять протромбиновое время с использованием тромбопластина, сопоставленного (оттитрованного) со стандартным эталоном тромбопластина, чувствительность которого принята за 1,0. В связи с этим для каждого тромбопластина введен международный индекс чувствительности тромбопластина (МИЧТ), который необходим для математической коррекции протромбинового индекса (ПИ).

ПИ=ПВ больного /ПВ контроля.

В итоге предложено для контроля за эффективностью непрямым антикоагулянтам определять международное нормализованное отношение МНО, определение которого производится по формуле:

$$\text{МНО} = \frac{\text{Протромбиновое время больного}}{\text{Протромбиновое время здорового}} \times \text{МИЧ}$$

При отсутствии возможности определения МНО можно проводить лечение варфарином под контролем протромбинового индекса, при этом

можно ориентировочно считать, что МНО 2,0–3,0 соответствует значению протромбинового индекса 30–65 %.

При лечении антикоагулянтами непрямого действия необходимо учитывать возможность усиления или ослабления эффекта при взаимодействии с другими препаратами (табл. 6.7).

Следует отметить, что повышенное поступление с пищей витамина К может ослабить действие непрямым антикоагулянтам. Суточная потребность в витамине К составляет в среднем около 105 мкг в сутки. 100 г перечисляемых далее продуктов содержат следующие количества витамина К (мкг): печень — 93, сливочное масло — 30, сыр — 35, яйцо — 11, молоко — 1, соевое масло — 193, капуста — 125, салат — 129, шпинат — 415, кофе — 38, зеленый чай — 712.

### Продолжительность лечения непрямыми антикоагулянтами при ТЭЛА

Длительность приема непрямым антикоагулянтам при первом эпизоде ТЭЛА составляет не менее 3 месяцев, а при идиопатической ТЭЛА — не менее 6 месяцев. Согласно рекомендациям Седьмой согласительной конференции по анти-тромботической и тромболитической терапии Американской коллегии торакальных врачей

**Таблица 6.7.** Взаимодействие не прямых антикоагулянтов с другими лекарственными средствами

Усиливают антикоагулянтное действие	Ослабляют антикоагулянтное действие
Алкоголь	Барбитураты
Амиодарон	Гризеофульвин
Тамоксифен	Галоперидол
Аллопуринол	Рифампицин
Анаболические стероиды	Холестирамин
Клофибрат	Глюкокортикоиды
L-Тироксин	Диуретики
Метилдофа	Гормональные контрацептивы
Симвастатин	Антациды
Метронидазол	Антигистаминные средства
Хинидин	Сукралфат
Нестероидные противовоспалительные средства	Холестирамин
Налидиксовая кислота	Циклоспорин
Эритромицин	
Цефамандол, моксалактам	
Левомецетин	
Омепразол	
Циметидин, ранитидин	

**Таблица 6.8.** Продолжительность терапии непрямыми антикоагулянтами в соответствии с рекомендациями Седьмой согласительной конференции по антитромботической и тромболитической терапии Американской коллегии торакальных врачей (2004)

Характер ВТЭ (венозной тромбозмболии)	Длительность лечения
ВТЭ с наличием устранимых факторов риска (иммобилизация, хирургическое вмешательство, травма, использование эстрогенов)	3 месяца
Первый эпизод ВТЭ при сохраняющихся факторах риска	До устранения факторов риска
Первый эпизод идиопатической ВТЭ	6–12 месяцев
Повторные эпизоды идиопатической ВТЭ	Неопределенно долго
Первый эпизод ВТЭ у пациентов с тромбофилией (дефицит антитромбина III или протеинов С или S, мутация фактора V — Лейденовская мутация, мутация гена протромбина G 20210 A, гипергомоцистеинемия, повышение активности фактора VIII > 90 % от нормы)	6–12 месяцев
Первый эпизод ВТЭ у пациентов с антифосфолипидным синдромом или с двумя и более тромбофилиями (в том числе с лейденовской мутацией или мутацией гена протромбина G 20210 A)	12 месяцев

(2004), продолжительность применения не прямых антикоагулянтов при ТЭЛА зависит от характера венозной тромбозмболии (ВТЭ) и наличия факторов риска (табл. 6.8). Следует отметить, что понятие «венозные тромбозмболии» включает в себя тромбоз глубоких вен, как правило, нижних конечностей, и тромбозмболию легочных артерий, причем венозные тромбозмболии могут развиваться спонтанно или как осложнение других заболеваний.

При бессимптомно протекающих тромбозах вен голени продолжительность антикоагулянтной терапии не определена. Обычно рекомендуется короткий курс гепаринотерапии.

В «Руководстве Британского торакального общества по ведению больных с предполагаемой тромбозмболией легочных артерий» (Campbell и соавт., 2003) приводятся следующие сроки лечения непрямыми антикоагулянтами:

- стандартная продолжительность терапии пероральными антикоагулянтами составляет: 4–6 недель при наличии преходящих факторов риска (уровень доказательности А);
- 3 месяца для первичной идиопатической ВТЭ (уровень доказательности А);
- 6 месяцев для других форм (уровень доказательности С).

Основным осложнением при лечении непрямыми антикоагулянтами, которое может быть даже жизнеугрожающим, является кровотечение вследствие гипокоагуляции. Риск кровотечения становится весьма значимым при МНО > 5,0–6,0. При возникновении гипокоагуляции по данным МНО > 5,0–6,0 рекомендуется алгоритм действий, предложенный Всероссийской ассоциацией по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А. А. Шмидта, Б. А. Кудряшова (2002) — табл. 6.9.

Основные факторы риска кровотечений при лечении непрямыми антикоагулянтами

- Возраст старше 75 лет;
- наличие в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения;
- уровень диастолического артериального давления выше 110 мм рт. ст.;
- цереброваскулярные заболевания;
- почечная и печеночная недостаточность;
- хронический алкоголизм;

- злокачественные новообразования;
- одновременный прием с антикоагулянтами лекарственных препаратов, усиливающих действие антикоагулянтов, в том числе аспирина более 300 мг в сутки, гепарина (перечень препаратов, усиливающих эффект непрямым антикоагулянтов, представлен выше, в табл. 6.7).

Иногда при лечении непрямыми антикоагулянтами возникают кожные некрозы, преимущественно у женщин, как правило в первые недели терапии. Вначале появляются экхимозы на бедрах, передней брюшной стенке, в области грудных желез, которые далее трансформируются в геморрагические пузыри и затем в некрозы. Развитию кожных некрозов способствуют высокие стартовые дозы непрямым антикоагулянтов. Обусловлены кожные некрозы быстрым снижением в крови уровня протеина С. Нередко при обследовании больных с кожными некрозами у них выявляются врожденный дефицит белка С, мутация V фактора свертывания. При развитии кожных некрозов необходимо отменить непрямою антикоагулянт, начать лечение витамином К, переливать внутривенно струйно свежемороженную плазму, концентрат протеина С.

Заканчивая обсуждение антитромботической терапии при ТЭЛА, приводим алгоритм лечения ТЭЛА (рис. 1.1), составленный И. С. Явelowым (2004).

**Таблица 6.9.** Лечение избыточной гипокоагуляции, вызванной приемом непрямым антикоагулянтов

1. Высокий показатель МНО без кровотечения

1.1. Если МНО > 5, но < 9

- пропустить 1–2 приема препарата, контроль МНО, возобновить прием препарата при терапевтических значениях МНО или
- пропустить 1 прием препарата, витамин К 1,0–2,5 мг;
- при необходимости срочной коррекции — витамин К внутрь 2–4 мг;
- если МНО имеет высокие значения на протяжении суток — витамин К 1,0–2,5 мг

1.2. Если МНО > 9:

- пропустить 1 прием препарата, витамин К 5 мг;
- если МНО сохраняет высокие значения на протяжении 24–48 ч — витамин К 1,0–2,5 мг;
- возобновить терапию при терапевтических значениях МНО

2. Небольшие кровотечения (гематурия, носовое кровотечение)

2.1. Прекратить прием препарата на 1–2 дня

\*2.2. Витамин К 0,5 мг внутривенно или 5–10 мг внутрь

3. Жизнеугрожающее кровотечение (внутричерепное или желудочно-кишечное кровотечение)

3.1. Прекратить прием препарата

3.2. Внутривенное введение витамина К 5–10 мг, при необходимости повторить

3.3. Внутривенное введение концентратов факторов II, IX, X или свежемороженой плазмы (15 мл/кг)

\*Внутривенное введение витамина К должно проводиться со скоростью не более 1 мг/мин вследствие угрозы развития анафилактики.

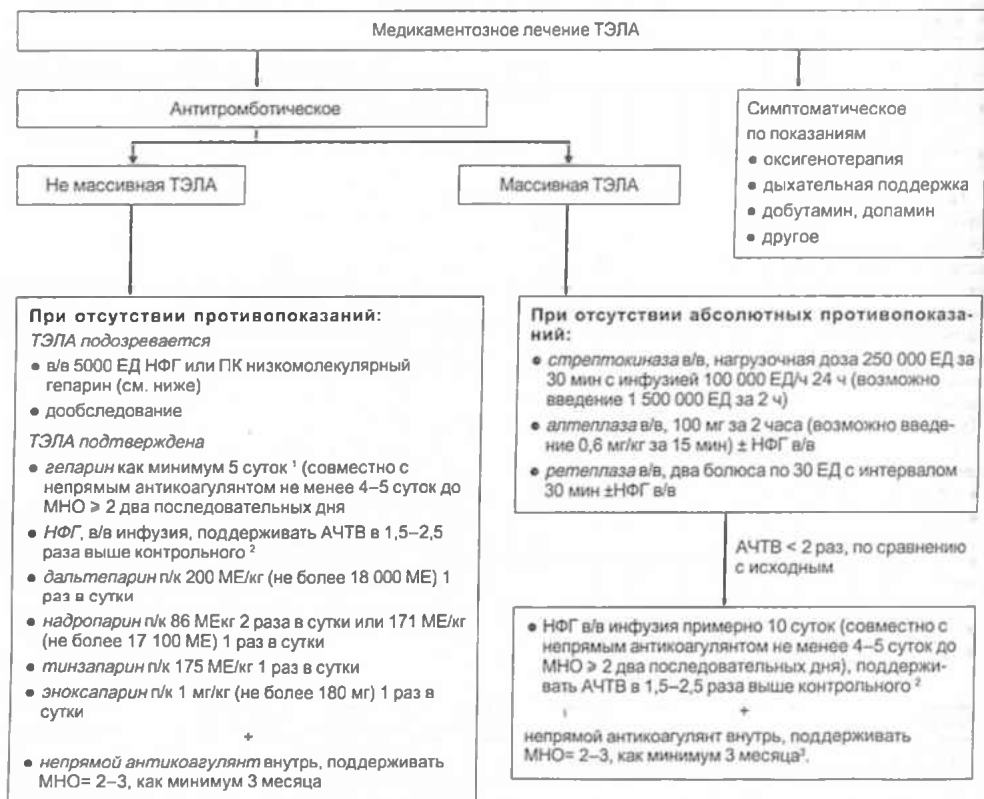


Рис. 1.1. Лечение ТЭЛА (И. С. Явелов, 2004).

**Примечания к алгоритму «Лечение ТЭЛА»:**

1 — для своевременного выявления тромбоцитопении необходимо определять содержание тромбоцитов в крови до начала лечения, как минимум на 3–5 сутки гепаринотерапии и каждые 2–3 суток продолжающегося введения гепарина.

2 — способ дозирования НФГ: в/в болюс 80 ЕД/кг, затем инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч (не менее 1250 ЕД/ч). Контроль АЧТВ и изменение дозы (при необходимости) каждые 6 ч, при стойких терапевтических значениях — 1 раз в сутки.

3 — длительность вторичной профилактики зависит от обстоятельств возникновения ТЭЛА:

- Первый эпизод ТЭЛА, обратимые факторы риска — как минимум, 3 месяца.
- Первый эпизод идиопатической ТЭЛА — не менее 6 месяцев (до 2 лет и более).
- Рецидивирующая идиопатическая ТЭЛА, сохраняющиеся факторы риска, некоторые тромбофилии (антифосфолипидный синдром, дефицит антитромбина III) — от 12 месяцев до пожизненного.



## Купирование боли и коллапса

Производится так же, как на догоспитальном этапе, но кроме внутривенного вливания реополиглюкина для борьбы с коллапсом применяется внутривенное капельное вливание допмина.

**Допмин** (допамин) — стимулирует  $\beta_1$ -рецепторы миокарда, а также  $\alpha$ -рецепторы сосудов. В зависимости от скорости вливания и дозы препарат оказывает преимущественно кардиотоническое или сосудосуживающее действие. При резком снижении АД допмин вводится внутривенно капельно при постепенном повышении скорости вливания от 10 до 17–20 мкг/кг в минуту.

## Методика введения допмина

4 мл (160 мкг) препарата растворяется в 400 мл реополиглюкина. Таким образом, в 1 мл полученного раствора будет содержаться 400 мкг допмина, а в 1 капле — 20 мкг. Если масса тела больного равна 70 кг, то скорость вливания 10 мкг/кг в минуту будет соответствовать 700 мкг в минуту, т. е. 35 капель в минуту. Скорость вливания 70 капель в минуту будет соответствовать 20 мкг/кг в минуту.

Следовательно, регулируя число капель в минуту, можно регулировать дозу допмина, поступающего в вену, в зависимости от уровня АД.

При скорости вливания 5–15 мкг/кг в минуту препарат оказывает преимущественно кардиотоническое действие.

## Снижение давления в малом круге кровообращения

Для снижения давления в малом круге кровообращения рекомендуются внутривенные инъекции *папаверина гидрохлорида* или *но-шпы* по 2 мл каждые 4 ч. Препараты снижают давление в легочной артерии и уменьшают спазм в легочных артериолах, бронхах. Однако возможно и снижение давления в большом круге, поэтому лечение папаверином (но-шпой) производится под контролем АД в плечевой артерии. Следует помнить также о возможном парезе мочевого пузыря при введении больших доз папаверина.

Высшая суточная доза папаверина парентерально составляет 600 мг, т. е. 15 мл 2 % раствора.

Кроме того, вводится внутривенно капельно *эуфиллин* — 10 мл 2,4 % раствора на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида. Эуфиллин снижает давление в легочной артерии, вызывает бронходилатирующий эффект. Эуфиллин

вводится под контролем АД. При уровне систолического АД ниже 100 мм рт. ст. от введения эуфиллина следует воздержаться.

## Длительная кислородная терапия

Ингаляции увлажненного кислорода через носовые катетеры являются важнейшим компонентом терапии на стационарном этапе.

## Антибиотикотерапия

Антибиотикотерапия назначается при развитии инфаркт-пневмонии.

## Хирургическое лечение

Экстренная эмболектомия абсолютно показана при тромбозмболии легочного ствола или его главных ветвей при крайне тяжелой степени нарушения перфузии легких (ангиографический индекс равен или выше 27 баллов, перфузионный дефицит 60 %), сопровождающейся резко выраженными гемодинамическими расстройствами: стойкой системной гипотонией, гипертонией малого круга кровообращения (систолическое давление в правом желудочке 60 мм рт. ст. и выше, конечное диастолическое — 15 мм рт. ст.).

При проведении консервативной терапии вероятность выживания этих больных очень мала, 75 % таких больных погибают в острой стадии заболевания.

Согласно рекомендациям Седьмой согласительной конференции по антитромботической и тромболитической терапии Американской коллегии торакальных врачей (2004), хирургическая эмболектомия обоснована по следующим показаниям:

- развитие острой массивной ТЭЛА;
- наличие противопоказаний к тромболитической терапии;
- неэффективность интенсивной медикаментозной терапии и тромболитизиса.

Оптимальным кандидатом на операцию эмболектомии является больной с субтотальной обструкцией ствола и главных ветвей легочной артерии. Операционная летальность при эмболектомии велика и колеблется от 20 до 50 %. Перед проведением операции легочной эмболектомии необходимо точно диагностировать ТЭЛА и локализацию тромба в стволе легочной артерии или ее главных ветвях.

Оптимальным методом хирургического лечения является эмболектомия в условиях искус-

ственного кровообращения. Применяется также катетерная, эндоваскулярная эмболектомия.

Альтернативой хирургической эмболектомии при ТЭЛА в некоторых ситуациях может быть бужирование легочной артерии и фрагментация тромбоза с помощью катетера Фогарти. После пульмоноангиографии, установления локализации и размера тромба под рентгеновским контролем в легочную артерию вводится зонд с баллоном на конце и производится его механическая фрагментация с регистрацией кривых давления дистальнее и проксимальнее тромба с последующим введением тромболитиков. Метод позволяет восстановить кровоток в легочной артерии.

В тех ситуациях, когда экстренное хирургическое лечение недоступно, а также у больных старческого возраста с необратимыми изменениями паренхиматозных органов рекомендуется использование экстракорпоральной мембранной оксигенации крови. Экстракорпоральная гемоперфузия ликвидирует гипоксемию и способствует поддержанию гемодинамики до лизиса тромба и восстановления достаточной перфузии легких (Moser, Fedullo, 1996).

## Профилактика

### Профилактика ТЭЛА у хирургических больных

Немедикаментозная профилактика ТЭЛА заключается в ранней активизации хирургических больных, особенно в послеоперационном периоде, эластичном бинтовании нижних конечностей. Применяют также прерывистую пневмати-

ческую компрессию ног, электрическую стимуляцию икроножных мышц.

Первичная медикаментозная профилактика ТЭЛА у хирургических больных проводится с учетом наличия у них факторов риска и стратификации степеней риска ТЭЛА.

Согласно рекомендациям Седьмой согласительной конференции по антитромботической и тромболитической терапии Американской коллегии торакальных врачей (2004), различают следующие факторы риска ТЭЛА у хирургических больных:

- Возраст
  - моложе 40 лет
  - 40–60 лет
  - старше 60 лет
- Продолжительность операции
  - менее 45 минут
  - более 45 минут
- Дополнительные факторы риска
  - предшествующие венозные тромбозы (ВТЭ), рак или тромбофилии
  - хирургические операции высокого риска: артропластика тазобедренного или коленного суставов, операция по поводу перелома бедра, множественная травма, повреждение спинного мозга.

Седьмая согласительная конференция по антитромботической и тромболитической терапии Американской коллегии торакальных врачей (2004) предложила следующую стратификацию степеней риска возникновения венозных тромбозов (ВТЭ) и, следовательно, ТЭЛА у хирургических больных (табл. 6.10).

Частота развития клинически явной ТЭЛА составляет при низкой степени риска — 0,2 %, при умеренной 1–2 %, при высокой 2–4 %, при очень высокой степени риска 4–10 %.

**Таблица 6.10.** Стратификация степеней риска возникновения ВТЭ, ТЭЛА у хирургических больных

Степень риска	Характер операции
Низкая	Небольшая операция (длительность до 45 мин) у больных моложе 40 лет при отсутствии дополнительных факторов риска.
Умеренная	1. Небольшая операция у больных моложе 40 лет с дополнительными факторами риска 2. Небольшая операция у больных 40–60 лет при отсутствии дополнительных факторов риска 3. Крупная операция у больных моложе 40 лет при отсутствии дополнительных факторов риска
Высокая	1. Небольшая операция у больных старше 60 лет 2. Небольшая операция у больных старше 40 лет с дополнительными факторами риска 3. Крупная операция у больных моложе 40 лет с дополнительными факторами риска (предшествующие ВТЭ, рак или наличие тромбофилий)
Очень высокая	Крупная операция у больных с множественными факторами риска (возраст старше 40 лет, предшествовавшие ВТЭ, рак, тромбофилии); артропластика тазобедренного или коленного сустава; операция по поводу перелома бедра; множественная травма; повреждения спинного мозга

Частота развития фатальной ТЭЛА составляет при низкой степени риска 0,01 %, при умеренной — 0,1–0,4 %, при высокой — 0,4–1 %, при очень высокой степени риска — 1–5 %. В табл. 6.11 представлен алгоритм профилактики ВТЭ и ТЭЛА у хирургических больных согласно рекомендациям Седьмой согласительной конференции по антитромботической и тромболитической терапии Американской коллегии торакальных врачей (2004).

Формы выпуска низкомолекулярных гепаринов и количество ЕД в 1 мл указаны выше.

Можно воспользоваться рекомендациями М. В. Котельникова (2006) по дозированию низкомолекулярных гепаринов при проведении первичной профилактики ТЭЛА:

- **далтепарин** (фрагмин) — 5 000 МЕ (0,4 мл) 1 раз в сутки для группы высокого риска и 2 500 МЕ (0,2 мл) для групп умеренного риска;
- **эноксапарин** (клексан) — 40 мг (4 000 МЕ/0,4 мл) 1 раз в день для группы высокого риска и 20 мг (2 000 МЕ/0,2 мл) для групп умеренного риска.

В странах Европы первую дозу гепарина низкомолекулярного вводят за 6–8 ч до операции и продолжают введение ежедневно 1 раз в сутки; если применяется нефракционированный гепарин, то первую дозу вводят за 1–2 ч до операции и продолжают в послеоперационном периоде по 2–3 раза в день п/к.

В США первое введение гепарина (нефракционированного или низкомолекулярного) производят через 12–24 ч после операции. Вероятно, в случае риска кровотечений во время операции гепаринопрофилактику следует начинать в послеоперационном периоде. Окончательно не решен вопрос о длительности первичной профилактики ТЭЛА. В рекомендации Седьмой согласительной конференции по антитромботической и тромболитической терапии Американской коллегии торакальных врачей

(2004) указывается, что тромбопрофилактику низкомолекулярными гепаринами у больных со средним и высоким риском развития ТЭЛА следует продолжать как минимум в течение 10 дней после операции, до активизации больного.

## Первичная профилактика ТЭЛА при заболеваниях внутренних органов

В 2000 г. Cohen A. Т. предложил следующую стратификацию риска развития ВТЭ и ТЭЛА у терапевтических больных:

- низкая степень риска — легкие терапевтические заболевания;
- умеренная степень риска
  - тяжелые терапевтические заболевания (острая сердечная недостаточность — декомпенсация; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA; острая дыхательная недостаточность);
  - рак;
  - воспалительные заболевания толстого кишечника;
  - ревматологические заболевания;
  - тяжелые инфекции;
  - возраст старше 70 лет;
- высокая степень риска
  - парез нижних конечностей
  - тяжелые терапевтические заболевания + тромбофилии или ВТЭ в анамнезе.

Nicolaides et al (2002) выделяют следующие категории и клинические факторы риска венозных тромбозов (таб. 6.12)

Далее проводить гепаринопрофилактику низкомолекулярными гепаринами можно с учетом степени риска ТЭЛА в дозах, рекомендованных при хирургических заболеваниях.

Можно пользоваться результатами многоцентрового, рандомизированного плацебоконтролируемого исследования PREVENT (2003), показав-

Таблица 6.11. Алгоритм профилактики ВТЭ и ТЭЛА у хирургических больных

Степень риска	Профилактические мероприятия
Низкая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Специальные меры не назначаются</li> <li>• Агрессивная (активная) мобилизация</li> </ul>
Умеренная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкомолекулярный гепарин &lt; 3400 ЕД/сут или НФГ 5 000 ЕД п/к каждые 12 ч</li> <li>• Эластичная компрессия вен или перемежающаяся пневмокомпрессия вен нижних конечностей</li> </ul>
Высокая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкомолекулярный гепарин &gt; 3 400 ЕД/сут или НФГ 5 000 ЕД п/к каждые 8 ч</li> <li>• Эластичная компрессия или перемежающаяся пневмокомпрессия вен нижних конечностей</li> </ul>
Очень высокая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкомолекулярный гепарин &gt; 3 400 ЕД/сут или НФГ 5 000 ЕД п/к каждые 8 ч</li> <li>• Эластичная компрессия или перемежающаяся пневмокомпрессия вен нижних конечностей</li> <li>• Имплантация кава-фильтра</li> </ul>

Таблица 6.12. Категории и клинические факторы риска ВТЭ

Категория	Частота тромбозов глубоких вен	Частота тромбозов поверхностных вен	Частота фатальной ТЭЛА
Высокий риск <ul style="list-style-type: none"> <li>● Инсульт</li> <li>● Возраст старше 70 лет</li> <li>● ХСН</li> <li>● Шок</li> <li>● Случаи ВТЭ в анамнезе</li> <li>● Тромбофилия</li> </ul>	40—80%	10—30%	>1%
Умеренный риск <ul style="list-style-type: none"> <li>● Вынужденная иммобилизация с тяжелым заболеванием более 3 дней</li> </ul>	10—40%	1—10%	0,1—1%
Низкий риск <ul style="list-style-type: none"> <li>● Легкие общесоматические заболевания</li> </ul>	<10%	<1%	<0,1%

шего, что профилактика ВТЭ датипарином в дозе 5 000 мг/сут в течение 14 дней достоверно уменьшает количество ВТЭ, предотвращая развитие 22 случаев ВТЭ на 1 000 пролеченных пациентов.

Седьмая согласительная конференция по антитромботической и тромболитической терапии Американской коллегии торакальных врачей (2004) приводит следующие рекомендации по первичной профилактике ТЭЛА у терапевтических больных:

- все больные с острыми терапевтическими заболеваниями, госпитализированные в стационар по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, или выраженной дыхательной недостаточности, или находящиеся на строгом постельном режиме и имеющие один или более дополнительных факторов риска ВТЭ, включая активную форму рака, ВТЭ в анамнезе, сепсис, острые неврологические заболевания, воспаление толстого кишечника, должны получать профилактические дозы низкомолекулярного или нефракционированного гепарина;
- всем больным с факторами риска развития ВТЭ и противопоказаниями к назначению антикоагулянтов рекомендуются механические методы профилактики ВТЭ — перемежающаяся пневмокомпрессия нижних конечностей или компрессионный трикотаж.

Вопрос о первичной профилактике ТЭЛА и ВТЭ при тромбофилиях окончательно не решен, так как пока отсутствуют данные о целесообразности профилактической антикоагулянтной терапии при тромбофилических состояниях у больных без эпизодов венозных тромбозов в

анамнезе, а длительное применение антикоагулянтов может осложниться кровотечениями.

Поэтому большинство специалистов придерживается точки зрения Bauer (2003), согласно которой длительные курсы лечения пероральными антикоагулянтами с МНО= 2–3 рекомендуются больным с тромбозами только при венозных тромбозах или наличии двух или более видов тромбозов.

При наличии гипергомоцистеинемии, которая предрасполагает к ВТЭ, первичная профилактика тромбообразования показана при уровне гомоцистеина в крови более 14 ммоль/л, вторичная — при уровне более 11 ммоль/л и проводится назначением фолиевой кислоты в начальной дозе 400–800 мг/сут с возможным последующим повышением под контролем уровня гомоцистеина плазмы. У большинства больных с гипергомоцистеинемией лечение фолиевой кислотой проводится сочетать с приемом внутрь пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>) 30 мг/сут и инъекциями внутримышечно витамина В<sub>12</sub> (вначале 100 мкг/сут ежедневно в течение недели; затем частоту инъекций можно уменьшить, но за первые 6 недель надо ввести суммарно 2 000 мкг; затем проводится поддерживающая терапия — 100 мкг 1 раз в месяц). Практически лечение должно проводиться пожизненно, целевой уровень гомоцистеина в крови не более 10 ммоль/л.

Заслуживают внимания рекомендации Vroghy и соавт. (2005) по профилактике венозных тромбозов у терапевтических больных, основанной на результатах крупных исследований, выполненных с позиций доказательной медицины (табл. 6.13).

Таблица 6.13. Рекомендации по профилактике ВТЭ у терапевтических пациентов

Рекомендации	Класс рекомендаций
Тромбопрофилактика всем госпитализированным пациентам с застойной сердечной недостаточностью, тяжелыми заболеваниями легких либо длительно находящимся на постельном режиме и имеющим один или несколько факторов риска развития ВТЭ	1A
Антиагреганты неэффективны в профилактике ВТЭ	1A
Пациенты, находящиеся на антикоагулянтной терапии, не нуждаются в дополнительной профилактике ВТЭ	1A
Использование одного из нижеперечисленных препаратов при клиренсе креатинина более 30 мл/мин:	1A
Дальтепарин (фрагмин) 5000 МЕ подкожно ежедневно	
Эноксапарин 40 мг подкожно ежедневно	
Фондапаринукс 2,5 мг подкожно ежедневно	
НФГ 5000 ЕД подкожно каждые 8 часов	
Пациентам с противопоказаниями к применению антикоагулянтов: эластичная компрессия нижних конечностей либо перемежающая пневматическая компрессия голени	1 C
Для пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин - НФГ 5000 ЕД каждые 8—12 часов	2C

В последние годы получил распространение метод хирургической профилактики ТЭЛА с помощью имплантации зонтичного фильтра в инфраренальный отдел нижней полой вены. Эта операция показана:

- при противопоказаниях к антикоагулянтной терапии;
- при эмбологенных тромбозах илеокавального сегмента, когда невозможно выполнить эмболэктомию;
- при повторной эмболии в систему легочной артерии у больных с неизвестным источником эмболии;
- при массивной ТЭЛА;
- при высоком риске ТЭЛА у больных, уже перенесших ТЭЛА.

Зонтичные фильтры («ловушки для эмболов») устанавливаются в инфраренальный отдел полой вены путем чрескожной пункции яремной или бедренной вены.

Седьмая согласительная конференция по антитромботической и тромболитической терапии

Американской коллегии торакальных врачей (2004) сформулировала следующие показания к постановке кава-фильтров:

- эпизод венозной тромбоземболии при наличии абсолютных противопоказаний к лечению тромболитическими препаратами (недавняя хирургическая операция, геморрагический инсульт, продолжающееся или недавно имевшее место кровотечение);
- рецидив ТЭЛА на фоне адекватной антикоагулянтной терапии.

При постановке кава-фильтра и отсутствии противопоказаний к назначению непрямых антикоагулянтов необходимо назначить длительное лечение варфарином, при этом следует поддерживать МНО= 2,0–3,0.

Все больные, перенесшие ТЭЛА, должны находиться под наблюдением не менее 6 месяцев для своевременного выявления хронической легочной гипертензии, которая развивается в 1–2 % случаев вследствие механического препятствия кровотоку в малом круге кровообращения.

Лечебная программа .....	284
Особенности лечения отдельных форм легочной артериальной гипертензии .....	302
Диспансерное наблюдение больных с легочной гипертензией .....	316

Хроническая легочная гипертензия — это прогрессирующее повышение легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, обусловленное группой различных заболеваний и приводящее к развитию правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти больных.

О легочной гипертензии следует говорить тогда, когда среднее давление в легочной артерии превышает 25 мм рт. ст. в покое или 30 мм рт. ст. при физической нагрузке.

Причины, вызывающие развитие легочной гипертензии, многообразны. Знание причин легочной гипертензии чрезвычайно важно для практического врача, так как позволяет рационально проводить лечение больных с легочной гипертензией.

*Этиология хронической легочной гипертензии* представлена в клинической классификации легочной гипертензии, принятой в Венеции в 2003 г. на III Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии (табл. 7.1).

В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского общества кардиологов (2004) приводятся следующие факторы риска и ассоциированные состояния, классифицированные в зависимости от уровня доказательности их связи с легочной гипертензией (табл. 7.2).

Не все заболевания, вызывающие легочную гипертензию, одинаково часто встречаются во врачебной практике.

Первое место по частоте (80–90 % всех случаев легочной гипертензии) занимает различная патология левых отделов сердца, приводящая к росту давления в левом предсердии, а затем к легочной гипертензии и в последующем при ее прогрессировании — к правожелудочковой недостаточности: артериальная гипертензия (гипертоническое сердце); ишемическая болезнь серд-

ца (ишемическая кардиомиопатия); дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная кардиомиопатия; тяжело протекающие миокардиты; тромб или миксома левого предсердия; пороки митрального и аортального клапанов.

Вторая по частоте группа причин легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности (10–25 % всех случаев) — респираторные заболевания легких и/или гипоксия. В табл. 7.1 они отражены в разделе под цифрой 3. По сути, в этом разделе представлены заболевания и причины, приводящие к развитию хронического легочного сердца. К сожалению, этот термин не используется в приведенной выше международной классификации легочной гипертензии. Между тем практические врачи по-прежнему широко им пользуются. Согласно определению комитета экспертов ВОЗ (1961), хроническое легочное сердце — это «гипертрофия правого желудочка на почве заболеваний, поражающих функцию или структуру легких или то и другое одновременно, за исключением случаев, когда эти легочные изменения сами являются результатом первичного поражения левого сердца или врожденных пороков сердца».

Более современное и более полное определение принадлежит Mc Fadden и соавт. (1992): *хроническое легочное сердце* — это гипертрофия, дилатация и дисфункция правого желудочка, которые связаны с легочной гипертензией, вызванной поражением легочной паренхимы и/или легочного сосудистого русла между местом отхождения ствола легочной артерии и местом впадения легочных вен в левое предсердие. Эксперты ВОЗ (1961) выделили три группы заболеваний, приводящих к развитию легочного сердца: а) заболевания, первично поражающие воздухоносные пути легких и альвеолы; б) заболевания, первично нарушающие экскурсию грудной клетки; в) заболевания, первично поражающие сосудистую систему легких. Таким образом, выделялись три формы хронического легочного сердца по происхождению: бронхолегочная, торакодиафрагмальная, сосудистая. Основными заболеваниями, вызывающими развитие бронхопультимальной формы хронического легочного сердца, являются, конечно, хроническая обструктивная болезнь легких;

**Таблица 7.1.** Классификация легочной гипертензии (Венеция, 2003)

1. Легочная артериальная гипертензия
  - 1.1. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия
  - 1.2. Семейная легочная артериальная гипертензия
  - 1.3. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная со следующими состояниями или факторами:
    - 1.3.1. Системные болезни соединительной ткани
    - 1.3.2. Врожденные системно-легочные шунты
    - 1.3.3. Портальная гипертензия
    - 1.3.4. ВИЧ-инфекция
    - 1.3.5. Лекарства и токсины
    - 1.3.6. Другие (болезни щитовидной железы, гликогенозы, болезнь Гоше, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, гемоглобинопатии, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия)
  - 1.4. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная со значительным поражением вен или капилляров (легких)
    - 1.4.1. Веноокклюзионные заболевания легких
    - 1.4.2. Гемангиоматоз легочных капилляров
  - 1.5. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных
2. Легочная гипертензия, ассоциированная с поражением левых отделов сердца
  - 2.1. Поражение левого предсердия или желудочка
  - 2.2. Поражение клапанов левых отделов сердца (аортального или митрального клапанов)
3. Легочная гипертензия, ассоциированная с респираторными заболеваниями легких и/или гипоксией
  - 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
  - 3.2. Интерстициальная болезнь легких
  - 3.3. Синдром ночного апноэ
  - 3.4. Расстройства, протекающие с альвеолярной гиповентиляцией
  - 3.5. Длительное пребывание на большой высоте (над уровнем моря)
  - 3.6. Аномалия развития легких
4. Легочная гипертензия, обусловленная хроническими тромботическими и/или эмболическими поражениями (сосудов легких)
  - 4.1. Тромбозэмболическая обструкция проксимальных отделов легочных артерий
  - 4.2. Тромбозэмболическая обструкция дистальных отделов легочных артерий
  - 4.3. Нетромботическая легочная эмболия (опухолью, паразитами, инородным телом)
5. Другие
  - Саркоидоз
  - Лимфангиоматоз
  - Гистиоцитоз X
  - Сдавление легочных сосудов (аденопатия, опухоль, фиброзирующий медиастит)

часто обостряющаяся бронхиальная астма, фиброзирующий альвеолит; пневмококкозы; муковисцидоз. Наибольшее значение имеет хроническая обструктивная болезнь легких в силу своей наибольшей распространенности среди населения.

К сожалению, в Международной классификации легочной гипертензии (2003) совершенно не упоминается торакодиафрагмальное легочное

сердце, а между тем эта форма легочной гипертензии встречается в практике врача. Основными заболеваниями, первично нарушающими экскурсию грудной клетки и вызывающими развитие легочной гипертензии, являются:

- кифосколиоз;
- торакопластика;
- массивный плевральный фиброз;
- хроническая нервно-мышечная слабость

**Таблица 7.2.** Факторы риска и ассоциированные состояния в зависимости от уровня доказательности их связи с легочной гипертензией

1. Лекарства и токсины
1.1. Определенные (аминорекс, фенфлюрамин, дексфенфлюрамин, токсичное рапсовое масло)
1.2. Весьма вероятные (амфетамины, L-триптофан)
1.3. Возможные (мета-амфетамины, кокаин, химиотерапевтические средства)
1.4. Маловероятные (антидепрессанты, пероральные контрацептивы, эстрогенотерапия, курение сигарет)
2. Демографические и медицинские факторы
2.1. Точно установленные (пол)
2.2. Весьма вероятные (беременность, системная гипертензия)
2.3. Маловероятные (ожирение)
3. Заболевания
3.1. Определенные (ВИЧ-инфекция)
3.2. Весьма вероятные (портальная гипертензия / болезнь печени; системные заболевания соединительной ткани; врожденные системно-легочные шунты)
3.3. Возможные (болезни щитовидной железы, болезни гематологические: серповидноклеточная анемия, $\beta$ -талассемия, хронические миелопролиферативные заболевания, аспления после хирургического удаления селезенки; редкие генетические или метаболические заболевания: гликогеноз 1 типа — болезнь Гирке, болезнь Гоше, болезнь Рандю-Ослера — наследственная геморрагическая телеангиэктазия).

(вследствие полиомиелита, миастении, миопатий);

- выраженное ожирение с альвеолярной гиповентиляцией (синдром Пиквика).

Наиболее полно заболевания, вызывающие развитие хронического легочного сердца, представлены в работе Т. А. Батырлисы и соавт. (2006, см. табл. 7.3).

Заболевания, поражающие сосудистую систему легких, подразделены в Международной классификации легочной гипертензии (2003 г.) на 2 большие группы:

- легочная артериальная гипертензия;
- легочная гипертензия, обусловленная хроническими тромботическими и/или эмболическими поражениями сосудов легких.

Легочная артериальная гипертензия включает 5 групп по происхождению:

- идиопатическая легочная гипертензия;
- семейная легочная артериальная гипертензия;
- легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с определенными состояниями и заболеваниями (см. раздел 1.3. в табл. 7.1);
- легочная артериальная гипертензия, ассоциированная со значительными поражениями вен или капилляров легких, гемангиоматоз легочных капилляров);
- персистирующая легочная гипертензия у новорожденных.

Следует отметить, что в классификации 2003 г. рекомендовано пользоваться термином «легочная артериальная гипертензия» вместо употребляв-

шегося ранее термина «первичная легочная гипертензия», а в группе легочной артериальной гипертензии выделять идиопатическую и семейную формы.

Правильное проведение лечебных мероприятий при легочной гипертензии зависит также от ее функционального класса (функционального статуса больных) — см. табл. 7.4.

Для оценки функционального статуса (тяжести состояния) больных рекомендовано использовать функциональную классификацию сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), модифицированную экспертами ВОЗ (WHO) применительно к легочной гипертензии.

При лечении больных с хронической легочной гипертензией необходимо учитывать основные патогенетические факторы, приводящие к развитию и дальнейшей стабилизации легочной гипертензии. Разумеется, они во многом отличаются при различных этиологических вариантах, но существуют и общие механизмы развития легочной гипертензии, к которым относятся следующие:

- вазоконстрикция пульмональная;
  - обструктивное ремоделирование стенки легочных сосудов;
  - воспаление и тромбоз.
- Пульмональная вазоконстрикция обусловлена нарушением экспрессии и функции калиевых каналов в гладкомышечных клетках сосудов (ранний механизм) и эндотелиальной дисфунк-



**Таблица 7.3.** Этиология легочной гипертензии в зависимости от заболеваний, вызывающих гиповентиляцию легких

Заболевания легких и плевры	Другие расстройства вентиляции легких
<ul style="list-style-type: none"> <li>● ХОБЛ</li> <li>● Интерстициальные заболевания легких известной и неизвестной этиологии:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– пневмосклероз вследствие застоя в легких</li> <li>– пневмосклероз при системных заболеваниях соединительной ткани</li> <li>– пневмосклероз при саркоидозе</li> <li>– пневмосклероз при туберкулезе и других инфекциях</li> <li>– легочный фиброз, вызванный лекарствами (амиодароном, блеомицином, нитрофуранами, циклофосфамидом, солями золота и др.)</li> <li>– легочный фиброз, вызванный облучением</li> </ul> </li> <li>● токсический пневмонит с исходом в пневмосклероз, вызванный вдыханием различных паров и газов</li> <li>● экзогенный аллергический альвеолит, вызванный вдыханием органической пыли</li> <li>● идиопатический фиброзирующий альвеолит</li> <li>● легочная эозинофилия</li> <li>● пневмокониоз, силикоз, бериллиоз</li> <li>● муковисцидоз</li> <li>● альвеолярно-клеточный рак, раковый лимфангиит</li> <li>● рестриктивные заболевания легких</li> <li>● торакопластика</li> <li>● резекция легкого</li> <li>● фиброторакс</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ожирение с альвеолярной гиповентиляцией (синдром Пиквика)</li> <li>● Синдром сонных апноэ</li> <li>● Хроническая высокогорная болезнь</li> <li>● Кифосколиоз и другие деформации грудной клетки</li> <li>● Нервно-мышечные заболевания (полиомиелит, миастения, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена-Барре, повреждение спинного мозга на уровне 3-го шейного позвонка или ниже)</li> <li>● Поражение дыхательного центра (например, после инсульта)</li> </ul>

**Таблица 7.4.** Классификация функционального статуса у больных с легочной гипертензией (NYHA/WHO) (Barst, McGoon, Torbicki et al., 2004)

Функциональный класс	Описание
I класс	Пациенты с легочной гипертензией, у которых нет ограничений обычной физической активности; обычная физическая нагрузка не вызывает одышки, слабости, болей в грудной клетке или полубморочных состояний
II класс	Пациенты с легочной гипертензией, у которых имеются небольшие ограничения физической активности. Они не испытывают дискомфорта в покое, но обычная физическая нагрузка вызывает одышку, слабость, боли в грудной клетке или полубморочные состояния
III класс	Пациенты с легочной гипертензией, у которых имеется значительное ограничение физической активности. В состоянии покоя они не испытывают дискомфорта, однако физическая нагрузка, меньшая, чем привычная, вызывает одышку, слабость, боли в грудной клетке, полубморочные состояния
IV класс	Пациенты с легочной гипертензией, которые не способны выполнять любую физическую нагрузку; в покое могут наблюдаться симптомы правожелудочковой недостаточности. Одышка и/или слабость могут наблюдаться в покое и усиливаться при любой физической активности

кцией. Эндотелиальная дисфункция характеризуется дисбалансом между вазодилаторами и вазоконстрикторами, синтезируемыми эндотелиальными клетками, с отчетливым преобладанием вазоконстрикторных веществ. У больных с легочной гипертензией имеется хроническое снижение синтеза основных вазодилатирующих факторов — оксида азота, фактора гиперполяризации, аденомедуллина, брадикинина и простаглицлина, которые обладают также и антиагрегантным эффектом. Одновременно увеличен синтез тромбосана и эндотелина-1, которые обладают мощным сосудосуживающим действием и значительно повышают агрегацию тромбоцитов. Вазоконстрикторы участвуют также в ремоделировании сосудов.

Процесс ремоделирования легочных сосудов характеризуется пролиферативными и obstructивными изменениями, увеличением образования компонентов внеклеточного матрикса (коллаген, эластин, фибронектин, тенасцин), при этом в патологический процесс вовлекаются все слои сосудистой стенки. В ремоделировании легочных сосудов участвуют эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, фибробласты.

В развитии ремоделирования сосудов огромную роль играют цитокины, ростовые факторы, в частности, гиперпродукция фактора некроза опухоли и других провоспалительных цитокинов, также ангиопоэтина-1-ангиогенного ростового фактора, необходимого для развития легочных сосудов.

Воспалительные и тромботические изменения чрезвычайно характерны для легочной артериальной гипертензии и обусловлены гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, тромбосана, серотонина и вазоконстрикторных веществ. Тромботические изменения особенно выражены в микроциркуляторном русле легких.

## Лечебная программа

Лечебная программа включает при хронической легочной гипертензии следующие основные направления:

- общие мероприятия (этиологическое лечение, режим физической активности, исключение приема препаратов, которые могут способствовать развитию легочной гипертензии, психологическая поддержка больных и др.);
- кислородная терапия;
- медикаментозное лечение:
  - периферические вазодилаторы различных групп (антагонисты кальция, синтетический простаглицлин и его аналоги;

блокаторы эндотелиновых рецепторов; ингибиторы фосфодиэстеразы; длительно действующие нитраты, оксида азот, аргинин);

- дуретики;
- сердечные гликозиды и добутамин;
- - хирургическое лечение.

## Общие мероприятия

### Этиологическое лечение

Уменьшение воздействия или даже полное устранение этиологического фактора может значительно уменьшить легочную гипертензию и улучшить прогноз. Особенности лечения хронической легочной гипертензии в различных этиологических группах будут отражены ниже. Здесь же, например, отметим, что лечение ХОБЛ — самой частой причины развития хронической легочной гипертензии и восстановление или хотя бы улучшение бронхиальной проходимости значительно уменьшает легочную гипертензию. При торакодиафрагмальной форме хронического легочного сердца нехирургические и хирургические методы коррекции деформаций грудной клетки приводят к уменьшению выраженности легочной гипертензии.

Лечение ТЭЛА устраняет остро возникшую легочную гипертензию. Достижение ремиссии при системных васкулитах, хирургическая коррекция врожденных и приобретенных пороков способствуют нормализации давления в малом круге кровообращения. Указанные примеры ярко подчеркивают важность выяснения этиологии легочной гипертензии и этиологического ее лечения.

### Режим физической активности

В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского общества кардиологов (2004) указывается, что в настоящее время неясно, насколько неблагоприятно физическая активность влияет на течение легочной артериальной гипертензии. Рекомендуется дозировать ежедневные физические нагрузки таким образом, чтобы они не вызвали усиления одышки, появления болей в груди, обморочных состояний. Необходимо избегать физических нагрузок после еды, в жаркую или холодную погоду. Вместе с тем эксперты подчеркивают, что адекватно подобранный режим физической нагрузки улучшает состояние мус-

кулатуры, качество жизни, и даже может способствовать уменьшению симптоматики хронической легочной гипертензии. Эксперты «Руководства по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» (2004) указывают также, что пациенты должны избегать даже умеренной гипобарической гипоксии (она появляется уже на высоте 1500–2000 м над уровнем моря и резко усиливает легочную вазоконстрикцию), в связи с чем пациентам не рекомендуется летать в самолетах, а если все-таки существует необходимость авиополета, то в самолете следует вдыхать кислород.

### Предупреждение инфекций

Пациенты с легочной гипертензией чрезвычайно чувствительны к развитию пневмонии, которая может быть причиной смерти в 7 % случаев. Пульмонарные инфекции очень плохо переносятся больными и должны немедленно распознаваться и лечиться. Рекомендуются вакцинации против гриппа и пневмонии. Важно помнить, что персистирующая лихорадка у больного с внутривенным катетером для постоянной инфузии лекарственных средств (например, вазодилатирующих простагландинов) может свидетельствовать об инфицировании катетера.

### Беременность и гормональная терапия в постменопаузальном периоде

Беременность и роды у пациенток с хронической легочной артериальной гипертензией ассоциируются с увеличением риска ее обострения и смерти. Необходимо рекомендовать пациенткам с легочной гипертензией предохраняться от беременности, при этом использование гормональных контрацептивов нежелательно в связи с их возможным тромбогенным влиянием. Более целесообразно применение барьерных методов контрацепции или даже хирургической стерилизации.

Вопрос о возможности и целесообразности применения гормональной заместительной терапии в постменопаузальном периоде окончательно не решен. В «Рекомендации по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского кардиологического общества (2004) эксперты указывают, что, возможно, гормональная терапия может быть рекомендована только при непереносимости менопаузальных симптомов и в сочетании с антикоагулянтами.

### Коррекция уровня гемоглобина

Пациенты с хронической легочной гипертензией очень чувствительны к снижению уровня гемоглобина. Любой вид умеренно выраженной анемии следует обязательно лечить. С другой стороны, пациенты с длительно существующей гипоксией (например, при ХОБЛ с выраженной дыхательной недостаточностью или при пороках сердца со сбросом крови справа налево) имеют высокий эритроцитоз и гематокрит. У этих больных высокий эритроцитоз возникает как компенсаторная реакция на гипоксемию, позволяя в определенной степени сохранить транспорт кислорода к органам и тканям. Вместе с тем повышение содержания эритроцитов в крови способствует поддержанию и усугублению легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка за счет повышения вязкости крови и ухудшения микроциркуляции.

При развитии выраженного эритроцитоза, повышении гематокрита до 65 % и более рекомендуется флеботомия (кровопускание). Следует стремиться к достижению величины гематокрита, равной 50 %, так как при этом снижается вязкость крови без ухудшения ее кислородтранспортной функции, одновременно у больных снижается выраженность клинической симптоматики легочной гипертензии (одышка, слабость, головокружение и другие признаки). В тех случаях, когда увеличение гематокрита не достигает 65 %, рекомендуется проведение оксигенотерапии, приводящей к устранению эритроцитоза у большинства больных.

### Исключение лекарственных препаратов, могущих оказать неблагоприятное влияние на течение легочной гипертензии

Существуют лекарственные средства, которые могут способствовать развитию легочной гипертензии или усугубить ее течение. Разумеется, такие лекарственные препараты не должны употребляться пациентами. В первую очередь, это относится к аноксигенным средствам центрального действия, стимулирующим высвобождение серотонина и угнетающим его обратный нейрональный захват — фенфлурамину (минифаж) и дексафенфлурамину (изолипан). В настоящее время эти препараты запрещены в связи с тем, что они способны вызывать развитие легочной гипертензии. Примечательным сейчас для угнетения аппетита препарат центрального дей-

ствия сибутрамин (меридиа) ингибирует обратный нейрональный захват двух моноаминов — серотонина и норадреналина, но не вызывает развития легочной гипертензии.

Следует отметить, что легочную гипертензию могут вызывать амфетамины, L-триптофан, токсичное рапсовое масло, кокаин, возможно, некоторые химиотерапевтические средства. Нестероидные противовоспалительные средства значительно увеличивают риск желудочно-кишечных кровотечений у больных легочной гипертензией, принимающих антикоагулянты. Кроме того, нестероидные противовоспалительные средства могут уменьшить клубочковую фильтрацию у пациентов с низким сердечным выбросом и преренальной азотемией.

Учитывая вышеизложенное, следует считать нецелесообразным применение нестероидных противовоспалительных средств у больных легочной гипертензией.

Особо следует обсудить вопрос о применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных легочной гипертензией. В 1987 г. Morrison и соавт. опубликовали данные о том, что при лечении больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента каптоприлом, эналаприлом снижается систолическое, диастолическое и среднее давление в легочной артерии при отсутствии влияния этих препаратов на функцию внешнего дыхания. О положительных эффектах ингибиторов АПФ при легочной гипертензии писал Fishman в 1998 г. Однако в последующем эффективность ингибиторов АПФ у больных ХОБЛ не была подтверждена в продолжительных плацебо-контролируемых исследованиях. В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского кардиологического общества (2004) изложено следующее мнение экспертов по поводу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta$ -адреноблокаторов: польза применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta$ -адреноблокаторов, которые с успехом используются при лечении хронической бивентрикулярной сердечной недостаточности, при лечении легочной артериальной гипертензии не доказана; с другой стороны, применение этих средств, даже в низких дозах, может привести к таким побочным эффектам, как артериальная гипотензия и правожелудочковая недостаточность.

Однако, имеются исследования, свидетельствующие о положительном влиянии ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на ге-

модинамику у больных хроническим легочным сердцем. Так, А. И. Чесникова (2005) в открытом рандомизированном контролируемом исследовании установила целесообразность применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла у больных хроническим легочным сердцем при любой выраженности хронической сердечной недостаточности. Ингибитор АПФ фозиноприл, применявшийся в течение 12 недель, способствовал регрессу патологического ремоделирования правого желудочка, замедлению прогрессирования сердечной недостаточности, снижению давления в легочной артерии.

В клинических рекомендациях «Пульмонология» Российского респираторного общества (2005) указывается, что назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента наиболее эффективно при гипокинетическом типе кровообращения, нарушении диастолической функции миокарда.

## Психологическая поддержка

Пациенты с легочной артериальной гипертензией обычно имеют средний возраст около 40 лет, то есть являются сравнительно молодыми людьми, и ограничение прежней физической активности и профессиональной деятельности, и изменение стиля жизни могут оказать на них отрицательное психологическое воздействие, вызывать развитие депрессивного состояния.

В связи с вышеуказанным пациенты с легочной артериальной гипертензией нуждаются в квалифицированной психотерапевтической помощи и должны быть обучены методам ауто-ренинга и психологической релаксации. Они должны быть окружены заботой и вниманием друзей и членов семьи, необходимо также оптимально решить вопрос об их профессиональной пригодности.

Заканчивая обсуждение раздела «Общие мероприятия», следует отметить, что эксперты Европейского общества кардиологов в «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» отнесли этот раздел лечебных мероприятий к классу рекомендаций II а, уровень доказательности С.

## Кислородная терапия

При любой форме легочной гипертензии имеется гипоксемия различной степени. Особенно резко она выражена у больных с врожденными пороками сердца и тяжелыми формами ХОБЛ,

а также при тяжелой степени идиопатической легочной артериальной гипертензии.

Гипоксемия имеет большое патогенетическое значение, так как она является мощным стимулом легочной вазоконстрикции и резко ухудшает течение легочной гипертензии, которая в свою очередь усугубляет гипоксемию, в итоге формируется порочный круг. насыщение артериальной крови кислородом у многих больных особенно значительно снижено ночью. Логично ожидать, что кислородотерапия должна уменьшать выраженность легочной гипертензии и, таким образом, кислородотерапия целесообразна. Т. В. Мартынюк и соавт. (2003) указывают, что при легочной гипертензии необходимо проводить длительные ингаляции кислорода (2 л/мин). Принято считать, что длительная кислородная терапия особенно эффективна у больных ХОБЛ. Об особенностях и эффективности кислородной терапии при ХОБЛ см. в соответствующей главе «Лечение хронической обструктивной болезни легких».

Однако в «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского общества кардиологов (2004) указывается, что несмотря на то, что применение малопоточной кислородной терапии улучшает течение легочной гипертензии у отдельных больных, эти данные не получили подтверждения в контролируемых исследованиях. Вместе с тем важно поддерживать насыщение крови кислородом постоянно на уровне больше 90 %. Ингаляции кислорода рекомендуются при насыщении крови кислородом менее 90 %.

Ингаляции кислорода рассматриваются в «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» (2004) как рекомендация класса II а, уровень доказательств С. При врожденных пороках сердца со сбросом крови справа налево кислородотерапия неэффективна. Наиболее часто кислородотерапия используется у пациентов с паренхиматозными заболеваниями легких и при наличии открытого овального окна.

## Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение легочной артериальной гипертензии является важнейшим направлением лечебной программы и проводится с учетом вышеизложенных факторов патогенеза.

## Применение периферических вазодилататоров

Периферические вазодилататоры различных групп уменьшают действие важнейшего патогенетического фактора — пульмональной вазоконстрикции. Назначение периферических вазодилататоров производится после предварительной вазодилатирующей пробы, которая выполняется с вазодилататорами короткого действия — синтетическим простаглинном эпопростенолом, аденозином или оксидом азота. Пути введения, дозы, длительность введения указанных препаратов при постановке вазодилатирующего теста представлены в табл. 7.5.

Острая вазореактивная (вазодилатирующая) проба считается положительной, если среднее давление в легочной артерии снижается на величину  $> 10$  мм рт. ст. и достигает уровня  $< 40$  мм рт. ст. при условии, что сердечный выброс увеличивается или не изменяется. Около 10–15 % больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией при выполнении острой вазореактивной пробы дают результат, соответствующий положительной пробе.

## Лечение антагонистами кальция

Антагонисты кальция блокируют медленные кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудов, что вызывает гипотензивный эффект, в том числе, в малом круге кровообращения. Таким образом, антагонисты кальция уменьшают легочную гипертензию и опосредованно уменьшают потребность миокарда правого желудочка в кислороде за счет снижения постнагрузки. В начале 80-х годов было установлено, что

**Таблица 7.5.** Способ и продолжительность введения, дозы и период полужизни препаратов, используемых при постановке вазореактивного (вазодилатирующего) теста

Лекарственное вещество	Способ введения	Период полужизни	Доза начальная и максимальная	Скорость наращивания дозы	Длительность введения
Эпопростенол	Внутривенно	3 мин	2–12 нг/кг/мин	2 нг/кг/мин	10 мин
Аденозин	Внутривенно	5–10 с	50–350 мкг/кг/мин	50 мкг/кг/мин	2 мин
Азота оксид	Ингаляционно	15–30 с	10–20 ppm	–	5 мин

*нифедипин* значительно активнее снижает легочное сосудистое сопротивление, чем системное, что, естественно, способствовало внедрению антагонистов кальция в комплекс лечебных мероприятий при легочной артериальной гипертензии. Rich и соавт. (1992) в проспективном исследовании установили, что при лечении антагонистами кальция в больших дозах больных идиопатической легочной гипертензией с положительной вазодилатирующей пробой значительно увеличивается 5-летняя выживаемость (с 32 до 94 %) и улучшается функциональный класс. В различных неконтролируемых и нерандомизированных исследованиях установлена способность антагонистов кальция снижать давление в легочной артерии и улучшать клиническое течение легочной артериальной гипертензии у больных с положительным вазодилатирующим тестом по сравнению с больными с отрицательным тестом.

В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского общества кардиологов (2004) и в Руководстве «Медикаментозное лечение легочной артериальной гипертензии» Американской ассоциации торакальных врачей (2004) указывается, что пациентам с легочной артериальной гипертензией (с идиопатической и другими формами) вначале необходимо провести острую пробу с коротко действующими вазодилататорами (внутривенно энопрофеннол или аденозин или ингаляции азота оксида — см. выше) и при положительном результате пробы (снижение среднего давления в легочной артерии на  $\geq 10$  мм рт. ст. и достижении уровня  $< 40$  мм рт. ст. и отсутствии правожелудочковой недостаточности можно назначить лечение антагонистами кальция. Как указывалось ранее, среди больных идиопатической легочной артериальной гипертензией лишь 10–15 % дают положительный ответ при проведении вазодилатирующей (вазореактивной) пробы, но только у половины больных с положительной пробой наблюдается благоприятный клинический и гемодинамический эффект длительного лечения антагонистами кальция.

Т. В. Мартынюк, И. Д. Коносова, И. Е. Чазова (2003) приводят следующие показания для лечения легочной артериальной гипертензии антагонистами кальция: положительный ответ на острую вазореактивную пробу, сердечный индекс более 2 л/мин/м<sup>2</sup> и/или сатурация венозной крови более 63 % и/или давление в правом предсердии менее 10 мм рт. ст., т. е. практически это соответствует I–II функциональному классу ле-

гочной гипертензии. У пациентов с сердечным индексом более 2 л/мин/м<sup>2</sup> и/или сатурацией венозной крови более 63 %, и/или давлением в правом предсердии менее 10 мм рт. ст., но отрицательной острой вазореактивной пробой успех лечения антагонистами кальция маловероятен, они могут вызвать побочные эффекты.

Противопоказаниями к назначению антагонистов кальция являются величина сердечного индекса менее 2,1 л/мин/м<sup>2</sup> и/или сатурация венозной крови менее 63 %, и/или давление в правом предсердии более 10 мм рт. ст. (Т. В. Мартынюк, И. Д. Коносова, И. Е. Чазова, 2003).

В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» (2004) Европейского кардиологического общества рекомендуются следующие антагонисты кальциевых каналов для лечения артериальной легочной гипертензии: *нифедипин* и *дилтиазем длительного действия*. Эффективными считаются следующие дозы препаратов: нифедипин ретардный до 120–240 мг/сут, дилтиазем ретардный — до 240–720 мг/сут. Препараты в начале лечения назначать стартовые дозы: нифедипин 30 мг/сутки; дилтиазем 60 мг с последующим постепенным повышением и достижением через несколько недель максимальных доз. В настоящее время в клиническую практику внедрены антагонисты кальция III поколения, которые обладают исключительно высоким средством к гладкой мускулатуре легочных сосудов, превосходящим нифедипин. Предполагается, что антагонисты кальция III поколения позволят добиться снижения легочной гипертензии и регрессии гипертрофии и дилатации правого желудочка. В руководстве «Медикаментозное лечение легочной артериальной гипертензии» (2004) Американского общества торакальных врачей рекомендуется применять наряду с продленным нифедипином и дилтиаземом также антагонист кальция III поколения *амлодипин*.

При выборе антагониста кальция необходимо учитывать частоту пульса у пациента: при наклонности к тахикардии предпочтителен дилтиазем, при брадикардии — нифедипин.

Т. В. Мартынюк, И. Д. Коносова, И. Е. Чазова (2003) подчеркивают необходимость учета величины среднего давления в легочной артерии (табл. 7.6). Сделать заключение о величине давления в легочной артерии можно с помощью доплерографического эхокардиографического исследования.

Следует отметить, что клинический и гемодинамический эффект при лечении антагонистами

**Таблица 7.6.** Антагонисты кальция в лечении больных с легочной артериальной гипертензией (Т. В. Мартынюк, И. Д. Коносова, И. Е. Чазова, 2003)

Препарат	Начальная доза, мг/сут	Прирост дозы каждые 3–5 дней, мг	Суточная доза, мг (СДЛА < 50 мм рт. ст.)	Суточная доза, мг (СДЛА 50–100 мм рт. ст.)	Суточная доза, мг (СДЛА > 100 мм рт. ст.)
Нифедипин пролонгированного действия	20–40	На 20	40–60	80–120	120–180
Исрадин	2,5–5,0	На 2,5–5,0	7,5–10,0	10–12,5	12,5–15
Амлодипин	2,5–5,0	На 2,5	10,0	12,5	15,0
Лацидипин	2,0–4,0	На 2,0	4,0	4,0–8,0	8,0
Дилтиазем пролонгированного действия	30–60,0	На 30,0	120–180,0	180–240	240–360

**Примечание:** СДЛА — среднее давление в легочной артерии.

кальция развивается лишь через 3–4 недели применения препаратов. В литературе не указывается срок лечения антагонистами кальция больных с хронической легочной артериальной гипертензией. Учитывая перманентный характер легочной гипертензии, целесообразно (при отсутствии противопоказаний и побочных эффектов) лечение антагонистами кальция проводить длительно — месяцы и даже годы.

В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» (2004) Европейского кардиологического общества указывается, что эффект терапии антагонистами кальция считается стойким, если после нескольких месяцев терапии больные остаются с I или II функциональным классом и практически нормальной гемодинамикой.

В исследовании Rich и соавт. (1992), например, была группа больных с легочной артериальной гипертензией, которые принимали нифедипин длительного действия постоянно в течение 5 лет. В ходе длительного лечения антагонистами кальция необходимо осуществлять постоянный клинический и гемодинамический контроль.

Следует отметить, что у некоторых больных возможно «ускользание» первичного эффекта антагонистов кальция, что проявляется в снижении способности этих препаратов при длительном применении уменьшать легочное сосудистое сопротивление и легочную артериальную гипертензию. В этой ситуации следует применить другие вазодилататоры, в частности, простациклин и его аналоги.

В некоторых случаях после перерыва в лечении эффект антагонистов кальция восстанавливался, возможно, поэтому раньше рекомендова-

лось проводить курсовое лечение антагонистами кальция (Agostoni, 1989).

При лечении антагонистами кальция больных с легочной артериальной гипертензией возможно развитие побочных эффектов: покраснение конечностей и лица, ощущение жара в лице, сердцебиения, появление отеков в области лодыжек (в связи со снижением тонуса вен), снижение артериального давления. Значительное снижение артериального давления требует, конечно, коррекции дозы препарата. Еще раз необходимо подчеркнуть, что антагонисты кальция нельзя назначать при наличии правожелудочковой недостаточности, то есть, по сути, при III–IV функциональном классе легочной гипертензии. Не следует применять для лечения легочной артериальной гипертензии верапамил и его аналоги в связи с отрицательным инотропным эффектом этой группы антагонистов кальция.

Лечение антагонистами кальция может проводиться не только при идиопатической легочной артериальной гипертензии, но и при других ее формах, в частности, при легочной гипертензии, возникающей у больных ХОБЛ (в этом случае антагонисты кальция оказывают еще бронходилатирующее действие).

В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского общества кардиологов (2004) лечение антагонистами кальция идиопатической легочной артериальной гипертензии (только при положительной вазореактивной пробе) рассматривается как рекомендация класса I, уровень доказательности C, и как рекомендация класса Ib, уровень доказательности C — при других формах легочной артериальной гипертензии.

### Лечение простациклином и его синтетическими аналогами

Как было указано выше, в развитии легочной артериальной гипертензии большое значение имеет дисфункция эндотелия, в частности, снижение синтеза эндотелиоцитами легочной артерии простагландина простациклина, который обладает мощным вазодилатирующим, антиагрегантным, антипролиферативным и цитопротективным, в том числе, кардиопротективным действием. Установлена также способность простациклина тормозить ремоделирование легочных сосудов, увеличивать утилизацию кислорода периферическими тканями, улучшать переносимость гемодинамических нагрузок.

В связи с вышеуказанными обстоятельствами стали использовать простациклин в лечении больных легочной артериальной гипертензией. В настоящее время применяются синтетический простациклин эпопростенол и стабильные аналоги простациклина трепростинил, берапрост и илопрост.

Показаниями для назначения эпопростенола и синтетических аналогов простациклина являются III и IV функциональные классы легочной гипертензии.

#### Лечение эпопростенолом

*Эпопростенол (флolan)* — это форма внутривенно вводимого простациклина, стабилизированного в буфере глицина (рН 10,5) с коротким периодом полужизни (около 5 мин). При комнатной температуре препарат остается стабильным в течение 8 часов, применяется в виде внутривенной инфузии с помощью инфузомата. Эпопростенол вводится вначале в дозе 2–4 нг/кг/мин и при отсутствии побочных эффектов доза постепенно, в течение 2–4 недель доводится до 10–15 нг/кг/мин. В последующем возможно достижение оптимальной дозы 20–40 нг/кг/мин.

В настоящее время известны результаты исследований, посвященных лечению больных с легочной артериальной гипертензией эпопростенолом.

Barst, Rubin, Long и соавт. (1996) провели 12-недельное проспективное, мультицентровое, рандомизированное, контролируемое, открытое исследование по эффективности постоянной внутривенной инфузии эпопростенола у больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией с III и IV функциональным классом. У больных, леченных эпопростенолом, по сравне-

нию с контрольной группой увеличилась физическая активность, в большей мере снизилось давление в легочной артерии, уменьшилась клиническая симптоматика, увеличилась выживаемость. Улучшение гемодинамики, повышение толерантности к физической нагрузке и выживаемости больных с легочной артериальной гипертензией при длительной лечении эпопростенолом установили также Mc Laughlin и соавт. (2002), Sibon и соавт. (2002) и другие исследователи.

В ходе лечения эпопростенолом возможны побочные эффекты: приливы, ощущение жара в лице, диарея, боли в животе, головные и мышечные боли, артралгии, системная гипотензия. Как правило, указанные побочные эффекты выражены умеренно и проходят самостоятельно. В редких случаях наблюдается тромбоз катетера или его инфицирование, что может привести к сепсису.

В странах Европы эпопростенол зарегистрирован для лечения идиопатической легочной артериальной гипертензии с III и IV функциональным классом, а в США и Канаде он применяется, кроме того, для лечения легочной артериальной гипертензии III или IV функционального класса, ассоциированной с системными болезнями соединительной ткани — склеродермией и системной красной волчанкой.

В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского общества кардиологов (2004) лечение эпопростенолом больных с идиопатической легочной гипертензией и связанной с системными заболеваниями соединительной ткани, рассматривается как рекомендация класса I, уровень доказательности A, а применение эпопростенола при других формах легочной гипертензии — как рекомендация класса II а, уровень доказательности C.

#### Лечение трепростинилом

*Трепростинил* — стабильный трициклический бензидиновый аналог простациклина. Препарат применяется в виде внутривенной или подкожной инфузии. Чаще всего введение осуществляется подкожно с помощью специального инфузомата в дозе 1,25 нг/кг/мин, при этом абсорбция достигает 100%. Simonneau и соавт. (2002) в плацебоконтролируемом, рандомизированном, с двойным слепым контролем исследовании установили, что длительной лечение подкожными инфузиями трепростинила больных легочной гипертензией различного генеза (иди-



опатической, на фоне пороков сердца, системных заболеваний соединительной ткани) привело к существенному уменьшению клинической симптоматики, улучшению гемодинамических показателей, толерантности к физическим нагрузкам. В 2002 г. Администрация по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США одобрила применение трепростинила для лечения легочной артериальной гипертензии II, III и IV функциональных классов. В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского кардиологического общества (2004) эта рекомендация II а класса, уровень доказательности В.

### Лечение берапростом

*Берапрост* — стабильный аналог простациклина, принимаемый внутрь. Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта при приеме натощак. Пик концентрации препарата в крови достигается через 30–60 минут после приема, период полувыведения 35–40 мин. Максимальная доза берапроста 80 мг 4 раза в сутки. Эффективность лечения легочной артериальной гипертензии берапростом изучена в 2 рандомизированных исследованиях — в Европе (Galie, Humbert, Vachiery; 2002) и в США (Barst, Mc Goon, Loughtin; 2003). В обоих исследованиях наблюдались больные идиопатической легочной артериальной гипертензией, а также больные с легочной гипертензией вследствие системных заболеваний соединительной ткани и врожденных пороков сердца. В первом исследовании толерантность к физической нагрузке увеличилась после 3 месяцев лечения и только у больных идиопатической легочной гипертензией, во втором исследовании толерантность к физической нагрузке увеличилась через 6 месяцев лечения, но далее она снова вернулась к исходной величине, несмотря на продолжение лечения до 12 месяцев. Положительной динамики гемодинамических показателей в ходе лечения в обоих исследованиях не отмечено.

Берапрост разрешен для лечения идиопатической легочной гипертензии в Японии и Южной Корее (класс рекомендаций II b, уровень доказательности В), в Европе и США препарат пока не одобрен для применения.

### Лечение илопростом

*Илопрост* — стабильный аналог простациклина, который можно применять внутривенно, внутрь и в ингаляциях.

При использовании илопроста в ингаляционной форме следует учесть его малый период полужизни (13 мин), короткую продолжительность его действия (45–60 мин) и необходимость в связи с этим применения ингаляций препарата 6–9 раз в сутки для поддержания постоянного эффекта.

Аэрозольная форма илопроста обеспечивает значительно выраженную его селективность в отношении легочной артерии и снижает среднее давление в ней на 10–20 % по отношению к исходному (Hoepfer, Olschewski, Ghofrani и соавт.; 2003). Средняя доза илопроста в 1 ингаляции 2,5–5 мг, средняя суточная доза колеблется от 15 до 60 мг (средняя суточная доза составляет 30 мг). По сравнению с эппростенолом его активность выше.

Olschewski, Simonneau, Galie и соавт. (2003) в рандомизированном исследовании проанализировали лечение ингаляциями илопроста больных с легочной артериальной гипертензией идиопатической и при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и установили увеличение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение выраженности клинических симптомов, положительные гемодинамические сдвиги только у больных с идиопатической легочной гипертензией.

Hoepfer и соавт. (2000) при лечении ингаляциями илопроста в течение года 25 больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией установили снижение давления в легочной артерии на 7 мм рт. ст., увеличение пройденного больным за 6 минут расстояния на 85 м, увеличение сердечного индекса на 0,6 л/мин/м<sup>2</sup>.

Olschewski, Ghofrani, Walmath (1998) доказали возможность легочной вазодилатации у больных с легочной артериальной гипертензией вследствие пульмонального фиброза.

Установлена эффективность непрерывных внутривенных инфузий илопроста, близкая к эффективности эппростенола у больных с легочной артериальной гипертензией идиопатической и связанной с хроническими тромбоэмболиями.

Ингаляции илопроста одобрены в Европе для лечения больных с идиопатической легочной гипертензией с III ФК, а в Австралии и Новой Зеландии для лечения легочной артериальной гипертензии и артериальной гипертензии III и IV функциональных классов, связанной с хронической пульмональной тромбоэмболией.

В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского кардиологического общества (2004) лече-

ние идиопатической легочной артериальной гипертензии ингаляциями илоprostа рассматривается как рекомендация класса II а, уровень доказательности В.

Постоянное внутривенное введение илоprostа одобрено в Новой Зеландии для лечения легочной артериальной гипертензии ФК III и IV (класс рекомендаций II а, уровень доказательности С).

Заканчивая обсуждение раздела «Лечение аналогами простагландина», целесообразно привести рекомендации о показаниях к применению этой группы препаратов, изложенные в работе Т. В. Мартынюк, И. Д. Коносовой и И. Ч. Чазовой «Современные подходы к медикаментозному лечению легочной гипертензии» (2003). Терапия простагландинами (табл. 7.7) показана пациентам с легочной гипертензией первичной (т. е. идиопатической), а также с легочной гипертензией, индуцированной аноректиками, при системных заболеваниях соединительной ткани, врожденных пороках сердца, портальной гипертензии, саркоидозе, ВИЧ-инфекции, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии при III и IV функциональных классах, сердечном индексе менее 2,1 л/мин/м<sup>2</sup> и/или рО<sub>2</sub> в крови из легочной артерии менее 63 % и/или давлении в правом предсердии более 10 мм рт. ст.

Эти авторы приводят очень важное положение о том, что таким пациентам необходимо назначать простааноиды (т. е. простациклин и его аналоги) длительно, независимо от результатов острой вазореактивной пробы, причем лечение не должно прекращаться из-за возможного развития синдрома отмены. Простагландины (т. е. простациклин и его аналоги) необходимо назначать также больным с отсутствием эффекта от традиционного лечения перед трансплантацией легких.

Консервативное лечение легочной артериальной гипертензии предусматривает возможность комбинации традиционной терапии и применения простагландинов. Однако при ухудшении состояния больных антагонисты кальция перед началом лечения простагландинами должны быть отменены.

В Российской Федерации и Республике Беларусь простациклин и его аналоги не зарегистрированы. Кроме того, стоимость лечения этими средствами очень велика (например, лечение инфузиями энопростанола и илоprostа стоит около 60 000 долларов США в год).

В настоящее время для лечения легочной артериальной гипертензии доступно лишь применение вазодилатирующего простагландина E<sub>1</sub> в виде препарата *вазопростан* (аллпростадил). Он

выпускается в ампулах, содержащих 20 мкг лиофилизированного аллпростадилла. 90 % препарата инактивируется в легких, в большой круг кровообращения его поступает очень мало и нет опасности значительного снижения системного артериального давления. Вазопростан (аллпростадил) вводится внутривенно капельно, начальная доза препарата 5–10 нг/кг/мин, затем она постепенно увеличивается до 30 нг/кг/мин. Т. В. Мартынюк, И. Д. Коносова, И. Ч. Чазова (2003) предложили схему курсового лечения легочной артериальной гипертензии вазопростаном (аллпростадиллом) в суточной дозе 60 мг на фоне постоянного приема антагонистов кальция в течение 3 недель. Положительный клинический эффект при этом был получен у 1/2 больных идиопатической легочной гипертензией, побочные эффекты были незначительны.

#### *Лечение антагонистами рецепторов эндотелина-1*

Эндотелин-1 — пептид, который продуцируется эндотелием и играет важную роль в патогенезе легочной артериальной гипертензии, так как обладает мощным сосудосуживающим, а также пролиферативным (является митогеном для гладкомышечных клеток) и профибротическим действием.

У больных легочной артериальной гипертензией обнаружен высокий уровень эндотелина в плазме крови и высокая экспрессия его в легочной артерии, что коррелирует со степенью тяжести легочной гипертензии (Stewart, Levy, Cernacek и соавт., 1991; Fattinger, Funk, Pantze и соавт., 2001; Galie, Manes, Branzi, 2004).

Свои эффекты эндотелин-1 реализует через эндотелиновые рецепторы двух типов: А и В. Эндотелиновые рецепторы типа А (ЭТ<sub>А</sub>-рецепторы) локализованы на гладкомышечных клетках сосудов и эндотелиоцитах, при возбуждении ЭТ<sub>А</sub>-рецепторов под влиянием эндотелина-1 развивается вазоконстрикторный эффект. Эндотелиновые рецепторы типа В (ЭТ<sub>В</sub>-рецепторы) подразделяются на 2 подтипа: В<sub>1</sub> (ЭТ<sub>В1</sub>-рецепторы) и В<sub>2</sub> (ЭТ<sub>В2</sub>-рецепторы). ЭТ<sub>В1</sub>-рецепторы расположены на эндотелиоцитах и при их взаимодействии с эндотелином-1 повышается синтез эндотелием вазодилатирующих веществ (азота оксида, простациклина, аденомедуллина), а также стимулируется удаление эндотелина-1 и наступает вазодилатирующий эффект. ЭТ<sub>В2</sub>-рецепторы расположены на гладкомышечных клетках сосудов и при их взаимодействии с эндотелином-1 развивается вазоконстрикторный эффект.

В настоящее время для лечения легочной артериальной гипертензии стали применять антагонисты эндотелиновых рецепторов. Различают селективные и неселективные антагонисты рецепторов к эндотелину. Неселективные антагонисты блокируют все типы рецепторов к эндотелину-1, селективные — только эндотелиновые рецепторы типа А. К неселективным антагонистам эндотелиновых рецепторов относится бозентан, к селективным антагонистам ЭТ<sub>A</sub>-рецепторов относятся амбризентан и ситакзенан. Механизм действия антагонистов рецепторов к эндотелину-1 заключается в подавлении вазоконстрикторного, митогенного (по отношению к гладкомышечным клеткам сосудов) и профибротического эффектов эндотелина-1, что приводит к снижению давления в легочной артерии, уменьшению ее ремоделирования. Селективные антагонисты рецепторов эндотелина способствуют наряду с вышесказанным проявлению вазодилатирующего эффекта ЭТ<sub>B1</sub>-рецепторов.

#### Лечение бозентаном

*Бозентан* применяется внутрь, имеет биодоступность 50 % вне зависимости от приема пищи, максимальная концентрация препарата в крови достигается через 3–5 часов после приема, период полувыведения около 5 часов, стабильная концентрация в крови создается приблизительно через 3–5 дней от начала лечения. Метаболизм бозентана происходит в печени с образованием в ней трех активных метаболитов.

Channick и соавт. (2001) изучали эффективность лечения бозентаном больных первичной (идиопатической) легочной гипертензией с III и IV функциональным классом и больных с легочной гипертензией с III и IV функциональным классом вследствие склеродермии в течение 120 недель. Исследование было многоцентровым, двойным слепым, плацебоконтролируемым, рандомизированным. Авторы установили, что под влиянием лечения бозентаном улучшалась толерантность к физической нагрузке (дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой увеличилась к 12-й неделе лечения на 76 м по сравнению с группой плацебо), улучшились гемодинамические показатели (увеличился сердечный индекс на 0,5 л/мин/м<sup>2</sup>, уменьшилось давление в легочной артерии и общее легочное сосудистое сопротивление) и даже у 9 больных из 21, лечившихся бозентаном, ФК III перешел в ФК II, отрицательной динамики статуса больных не было.

Аналогичная направленность результатов лечения легочной артериальной гипертензии бозентаном получена в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BREATHE-1 (Bosentan: Randomized Trial of Endothelin Receptor Antagonist Therapy for Pulmonary Hypertension) (Rubin и соавт., 2002), включавшем 213 больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией или больных с легочной гипертензией вследствие заболевания соединительной ткани (склеродермии). Первичной конечной точкой в этом исследовании было изменение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы к 16-неделе лечения бозентаном по сравнению с исходной. У пациентов, получавших бозентан в дозе 125 мг в сутки, дистанция увеличилась на 44 м (с 326 до 353 м), а у пациентов, принимавших препарат в суточной дозе 250 мг, на 56 м (с 333 до 379 м), в то время как в группе плацебо констатировано даже уменьшение дистанции. Кроме того, в группе пациентов, получавших бозентан, авторы исследования отметили также уменьшение функционального класса, количества летальных исходов, повторных госпитализаций.

Бозентан может считаться препаратом выбора для пациентов с легочной артериальной гипертензией при неэффективности антагонистов кальция и непереносимости простаноидов (аналогов простаглицина).

В результате проведенных рандомизированных исследований установлена оптимальная методика лечения бозентаном. Бозентан назначается в стартовой дозе 62,5 мг 2 раза в день, а через 4 недели лечения доза повышается до 124 мг 2 раза в день, которую можно принимать длительно, тщательно контролируя общее состояние больного.

Увеличение дозы выше 250 мг в день не способствует дальнейшему улучшению состояния больного и нарастанию положительных изменений гемодинамики, при этом возрастает опасность развития побочных эффектов препарата. Описаны следующие возможные побочные эффекты бозентана:

- диспепсические проявления;
- развитие анемии (следует еженедельно контролировать содержание в крови эритроцитов и гемоглобина, уровень гематокрита);
- гепатотоксичность (об этом свидетельствует повышение в крови активности аланиновой аминотрансферазы, билирубина; эти показатели следует контролировать 1–2 раза в месяц);

- задержка жидкости (могут появиться умеренно выраженные отеки нижних конечностей);
- головная боль;
- тестикулярная атрофия и бесплодие у мужчин;
- возможный тератогенный эффект (женщины должны предохраняться от беременности во время лечения препаратом).

В настоящее время бозентан (траклер) разрешен в США и Канаде для лечения легочной артериальной гипертензии с III и IV функциональным классом, а в Европе — для лечения идиопатической легочной артериальной гипертензии с III функциональным классом и для лечения легочной артериальной гипертензии, связанной со склеродермией, но без выраженного фиброза легких.

В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского кардиологического общества (2004) лечение бозентаном III ФК идиопатической легочной артериальной гипертензии и легочной артериальной гипертензии, ассоциированной со склеродермией, но без выраженного фиброза легких рассматривается как рекомендация класса I, уровень доказательности A; лечение бозентаном IV класса идиопатической легочной гипертензии и легочной артериальной гипертензии, связанной со склеродермией, но без выраженного фиброза легких рассматривается как рекомендация класса IIa, уровень доказательств B.

#### Лечение ситаксентаном

Ситаксентан является селективным антагонистом ЭТ<sub>A</sub>-рецепторов к эндотелину-1 (селективность 6000 : 1) длительного действия.

В настоящее время проведено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование (Varst и соавт., 2004) по изучению эффективности ситаксентана у больных идиопатической легочной артериальной гипертензией на фоне системных заболеваний соединительной ткани и пороков сердца с II, III, IV ФК в дозе 100 мг и 300 мг (прием внутрь) в течение 12 недель.

Установлено увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение гемодинамических показателей, положительная динамика клинических данных. Отмечено, что суточная доза 100 мг не вызывала побочных эффектов, суточная доза 300 мг сопровождалась понижением активности аминотрансфераз в крови у 9,5 % больных. Установлено, что ситаксентан может ингибировать цитохром P-450 CYP2C9, ответ-

ственный за метаболизм варфарина, что может увеличить его концентрацию в крови и привести к увеличению международного нормализованного отношения. Эти данные необходимо учитывать при лечении варфарином и соответственно корректировать его дозу при одновременном применении ситаксентана.

Сейчас проводится второе рандомизированное контролируемое исследование по лечению легочной артериальной гипертензии ситаксентаном.

В настоящее время ситаксентан разрешен лишь для применения у больных, включенных в рандомизированные исследования, и пока не имеет класса рекомендаций, уровень доказательности C.

#### Лечение амбризентаном

Амбризентан — селективный антагонист А-рецепторов к эндотелину-1, изучение которого в настоящее время еще продолжается. Предварительные данные свидетельствуют об улучшении гемодинамических показателей и увеличении толерантности к физической нагрузке под влиянием амбризентана.

В табл. 7.7 представлены дифференцированные показания к применению аналогов простациклина и антагонистов рецепторов к эндотелину при легочной гипертензии.

#### *Лечение ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5*

В сосудистом русле легких содержится большое количество фермента фосфодиэстеразы типа 5, экспрессия гена этого фермента и активность его резко увеличены при хронической легочной артериальной гипертензии. Под влиянием фосфодиэстеразы типа 5 происходит инактивация циклического гуанозинмонофосфата, вызывающего вазодилатацию, в том числе в пульмональном сосудистом русле. Следовательно, высокая активность фосфодиэстеразы типа 5 способствует развитию легочной артериальной гипертензии. Все вышесказанное послужило основанием для возможного применения ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 для лечения больных легочной артериальной гипертензией.

Силденафил является высокоактивным и высокоселективным ингибитором 5 типа фермента фосфодиэстеразы, применяется в настоящее время для лечения эректильной дисфункции. Под влиянием силденафила ингибируется 5 тип фермента фосфодиэстеразы, что сопровождается накоплением циклического гуанозинмонофос-

**Таблица 7.7.** Дифференцированные показания к применению аналогов простациклина и антагонистов рецепторов к эндотелину в разных странах с учетом этиологии и функционального класса легочной артериальной гипертензии («Руководство по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского кардиологического общества, 2004)

Препарат	Страна, в которой применяется препарат	Показания к применению	
		Этиология	ФК легочной гипертензии
Элопростенол	Европа (не зарегистрирован официально, но одобрен в отдельных странах)	Идиопатическая легочная артериальная гипертензия	III-IV
	США, Канада	Идиопатическая легочная артериальная гипертензия и ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани	III-IV
Трепростинил	США	Идиопатическая легочная артериальная гипертензия	II-III=IV
Илопрост (в ингаляциях)	Европейский Союз	Идиопатическая легочная артериальная гипертензия	III
	Австралия	Идиопатическая легочная артериальная гипертензия; ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани; с неоперабельной хронической пульмональной тромбоэмболией	III-IV
Илопрост (внутривенно)	Новая Зеландия	Легочная артериальная гипертензия	III-IV
Берапрост	Япония, Корея	Идиопатическая легочная артериальная гипертензия	II-III-IV
Бозентан	Евросоюз	Легочная артериальная гипертензия, эффективен также при идиопатической легочной артериальной гипертензии и при легочной гипертензии, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани без выраженного легочного фиброза	III
	США, Канада	Легочная артериальная гипертензия	

фата (цГМФ), следствием чего является вазодилатация не только кавернозных тел, но и пульмональных сосудов, одновременно проявляется антипролиферативный эффект.

В настоящее время известны результаты некоторых неконтролируемых исследований по лечению силденафилом больных с пульмональной артериальной гипертензией, ассоциированной с хронической пульмональной тромбоэмболией и легочным фиброзом (Michelakis и соавт., 2003; Ghofrani и соавт., 2002, 2003). Приемные силденафила в дозе 25–75 мг в сутки (дозы титровались постепенно) вызывало улучшение гемодинамических показателей и повышение толерантности к физическим нагрузкам. В этих исследованиях были отмечены незначительно выраженные незначительные побочные эффекты силденафила (головная боль, ощущение заложенности носа, расстройства зрения).

Sastry и соавт. (2004) опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования по лечению 22 больных со II и III классами легочной артериальной гипертензии силденафилом в дозах, постепенно возрастающих от 25 до 100 мг в сутки. Через 6 недель от начала лечения были установлены увеличение толерантности к физическим нагрузкам (исследование на тредмиле) и положительные гемодинамические сдвиги.

В октябре 2004 г. Американская коллегия терапевтических врачей опубликовала результаты рандомизированного мультинационального, плацебоконтролируемого, двойного слепого исследования (Ghofrani, 2004) по лечению силденафилом 278 больных со II и III ФК легочной артериальной гипертензии. Установлено, что прием силденафила в дозе 20, 40, 80 мг три раза в день приводил к увеличению дистанции в те-

сте с 6-минутной ходьбой в среднем на 45 м, и лечение в течение 12 месяцев всеми указанными дозами препарата вызывало снижение среднего давления в легочной артерии на 3–5 мм рт. ст. Во время лечения силденафилом не применялись какие-либо другие методы лечения хронической легочной артериальной гипертензии.

Установлена эффективность комбинированного лечения идиопатической формы легочной артериальной гипертензии силденафилом и бозентаном (Mathai и соавт., 2007).

В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (2004) и в «Руководстве по медикаментозной терапии легочной артериальной гипертензии» Американского общества торакальных врачей (2004) лечение силденафилом рекомендуется назначать пациентам с легочной артериальной гипертензией в том случае, когда остальные методы лечения неэффективны (класс рекомендаций I, уровень доказательств С).

Однако необходимы дальнейшие исследования по лечению легочной артериальной гипертензии силденафилом.

### *Лечение оксидом азота и аргинином*

Азота оксид является важнейшим вазодилатирующим веществом, вырабатываемым эндотелием. Образование азота оксида происходит из аргинина под влиянием фермента NO-синтазы. Азота оксид обладает не только вазодилатирующей способностью, но оказывает ряд других эффектов (см. подробно в главе «Артериальная гипертензия» в 7 томе руководства «Диагностика болезней внутренних органов»), в том числе, антиагрегационный, противовоспалительный, антиоксидантный, модулирующий эффект в отношении ангиогенеза, экспрессии и активности различных ростовых сосудистых факторов.

Важно подчеркнуть, что азота оксид активно воздействует на сосуды малого круга кровообращения, вызывая их дилатацию. Имеются отдельные работы о лечении легочной артериальной гипертензии ингаляциями азота оксида. При таком способе применения азота оксид диффундирует через альвеолярную мембрану, попадает в гладкомышечные клетки сосудов малого круга кровообращения, повышает в них уровень циклического гуанозинмонофосфата, что обуславливает вазодилатацию и уменьшение легочной гипертензии.

Рерке-Zaba и соавт. (1991) установили положительный эффект кратковременных ингаляций

азота оксида при идиопатической легочной гипертензии. Zapol и соавт. (1992) доказали расширение пульмональных сосудов и бронходилатирующий эффект у новорожденных с легочной артериальной гипертензией, у детей с врожденными пороками сердца, при послеоперационной легочной гипертензии, после трансплантации легких. У новорожденных с легочной артериальной гипертензией применение азота оксида уменьшало потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации. Ингаляции оксида азота одобрены FDA исключительно для лечения новорожденных с респираторной гипоксемической недостаточностью. Взрослым пациентам с легочной артериальной гипертензией ингаляции оксида рекомендуются преимущественно для проведения острого вазореактивного теста, а также для достижения быстрой стабилизации состояния больных при выраженном ухудшении состояния. Длительное лечение ингаляциями азота оксида при легочной артериальной гипертензии пока остается не изученным.

Как указывалось выше, аргинин является субстратом для синтеза азота. Поэтому предполагается, что *применение аргинина* при легочной артериальной гипертензии будет способствовать увеличению синтеза вазодилататора азота оксида и тем самым снижению давления в легочной артерии и улучшению состояния больных. В настоящее время имеются лишь отдельные сообщения о положительном влиянии внутривенных инфузий аргинина и прима его внутрь на гемодинамические показатели у больных легочной артериальной гипертензией (Mehta и соавт., 1995; Nagaya и соавт., 2001). Однако вопрос о целесообразности лечения аргинином больных легочной артериальной гипертензией нельзя считать решенным, требуется проведение больших рандомизированных клинических исследований.

### *Лечение нитратами пролонгированного действия*

Как известно, в результате применения нитратов увеличивается образование оксида азота и проявляется вазодилатирующий эффект. Логично ожидать в связи с этим уменьшения давления в малом круге кровообращения. Кроме того, нитраты уменьшают нагрузку на правый желудочек за счет уменьшения притока крови к нему вследствие венодилатации, при этом в определенной мере возможно снижение давления в правом желудочке. Острые пробы с нитратами демонстрируют умеренное снижение давления в легочной артерии и в правом желудочке, при

легочной артериальной гипертензии, однако длительное применение нитратов не выявило четкого положительного влияния на легочную гемодинамику (цит.: С. Н. Авдеев, 2006). Возможно, это обусловлено развитием толерантности к нитратам при длительном их применении. В этом отношении более предпочтителен нитратоподобный препарат *молсидомин* (*корватон*), который можно принимать внутрь по 4 мг 3 раза в день или в виде таблеток пролонгированного действия по 8 мг 1–2 раза в день. К молсидомину не развивается толерантность.

Нитраты, обладая вазодилатирующим эффектом, могут значительно расширить сосуды, снабжающие кровью плохо вентилируемые участки легких (например, при ХОБЛ, паренхиматозных заболеваниях легких), что нарушает равновесие между вентиляцией и перфузией, увеличивает артериальную гипоксимию и способствует усугублению легочной гипертензии.

Следует отметить, что лечение легочной артериальной гипертензии нитратами пролонгированного действия не получило распространения. Возможно, их применение оправдано в определенной степени при хроническом декомпенсированном легочном сердце или при сочетании легочной гипертензии и ишемической болезни сердца (такая ситуация возможна, например, у больных ХОБЛ).

## Комбинированная вазодилатирующая терапия

Целями комбинированной вазодилатирующей терапии при легочной артериальной гипертензии являются:

- усиление вазодилатирующего эффекта в малом круге кровообращения и более эффективное снижение давления в легочной артерии;
- использование меньших доз вазодилаторов в комбинации по сравнению с монотерапией, что улучшает переносимость лечения и уменьшает возможность появления и выраженность побочных эффектов препаратов.

Окончательных рекомендаций по комбинированной вазодилатирующей терапии легочной артериальной гипертензии в настоящее время еще нет. Проведены лишь отдельные исследования, среди которых наиболее значимым является исследование *BREATHE-2* (Humbert и соавт., 2004), посвященное изучению эффективности комбинации эпопростенола (аналога простаглицина) и бозентана (неселективного антагониста рецепторов к эндотелину-1) при легочной артериальной гипер-

тензии. В исследовании наблюдались 33 больных с III и IV ФК легочной артериальной гипертензии, которые были рандомизированы: одна группа получала лечение эпопростенолом и плацебо, вторая — лечение эпопростенолом и бозентаном. В обеих группах отмечались улучшение толерантности к физической нагрузке, положительная динамика гемодинамических показателей, уменьшение функционального класса, причем, в группе больных, лечившихся эпопростенолом и бозентаном, отмечалась тенденция к большей выраженности вышеуказанных положительных сдвигов, однако, различия в обеих группах оказались статистически недостоверными. Кроме того, в группе больных, получавших комбинированную терапию эпопростенолом и бозентаном, отмечены более частые и более выраженные побочные эффекты.

В настоящее время изучается эффективность добавления силденафила к лечению эпопростенолом при легочной артериальной гипертензии. Имеются данные о том, что при лечении больных легочной артериальной гипертензией про-станоидами, принимаемыми внутрь, и отсутствию при этом улучшения, добавление бозентана (Хоерг и соавт., 2003) или силденафина Ghofrani и соавт., 2003) вызывает значительное улучшение легочной гемодинамики и повышает толерантности к физической нагрузке.

В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского кардиологического общества (2004) комбинированное лечение вазодилаторами рассматривается как рекомендация класса II b, уровень доказательств С.

## Лечение диуретиками

Применение диуретиков показано при развитии правожелудочковой недостаточности, сопровождающейся задержкой жидкости, увеличением центрального венозного давления, стойкими явлениями в органах брюшной полости, отеками, в тяжелых случаях — развитием асцита. Диуретики получают около 49–70 % больных с легочной артериальной гипертензией. Лечение диуретиками должно проводиться под контролем суточного диуреза, содержания в крови калия, натрия, хлора.

В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, которые установили бы, какие мочегонные средства более предпочтительны для пациента с учетом этиологии и клинических проявлений легочной артериальной гипертензии.

В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского общества кардиологов (2004) лечение диуретиками рассматривается, как рекомендация класса I с уровнем доказательности C.

### Лечение сердечными гликозидами и инотропными средствами

Снижение сократительной способности миокарда является одним из важнейших патогенетических факторов развития правожелудочковой недостаточности. Применение инотропных препаратов в этой ситуации может быть оправданным.

В работе Rich и соавт. (1998) было показано, что краткосрочное лечение больных идиопатической легочной артериальной гипертензией внутривенными инфузиями дигоксина приводило к увеличению сердечного выброса и достоверному снижению уровня циркулирующего в крови норадреналина. Наряду с этим отсутствуют данные об эффективности длительного лечения дигоксином. Таким образом, можно считать, что применение сердечных гликозидов при легочной артериальной гипертензии базируется преимущественно на мнении врача, а не научных доказательствах. Тем не менее, существуют ситуации, когда лечение сердечными гликозидами, в первую очередь дигоксином, оправдано: это легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с выраженным нарушением сократительной функции миокарда левого желудочка, сочетание легочной артериальной гипертензии с тахисистолической формой мерцательной аритмии.

В первом случае сердечные гликозиды, улучшая сократительную функцию миокарда левого желудочка, опосредованно способствуют уменьшению легочной гипертензии, снижая застойные явления в малом круге кровообращения. Во втором случае сердечные гликозиды уменьшают частоту сокращений желудочков, что способствует улучшению гемодинамики.

Больные в терминальной стадии легочной артериальной гипертензии в большинстве специализированных центров лечатся внутривенными инфузиями добутамина, что позволяет стабилизировать состояние больных. Добутамин стимулирует сократительную функцию миокарда и уменьшает выраженность легочной гипертензии.

В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского общества кардиологов лечение дигоксином рассматривается как рекомендация класса II b, уровень доказательств C.

### Лечение пероральными антикоагулянтами

Применение пероральных антикоагулянтов у больных легочной артериальной гипертензией считается рациональным в связи с наличием у них риска венозных тромбозов (сердечная недостаточность, малоподвижный образ жизни, наличие микротромбов в системе микроциркуляции легких).

В исследованиях Fuster и соавт. (1997), Frank и соавт. (1997) установлен благоприятный эффект оральных антикоагулянтов (варфарина) у больных идиопатической легочной артериальной гипертензией, а также гипертензией, ассоциированной с приемом анорексигенных средств, при этом международное нормализованное отношение было в пределах 2,0–3,0. Однако эти исследования не были рандомизированными.

В недавних рандомизированных контролируемых исследованиях пероральные антикоагулянты (варфарин) принимали 50–80 % больных, причем это были больные с преимущественно III и IV ФК с идиопатической легочной артериальной гипертензией и реже — с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной со склеродермическим фиброзом легких.

Наиболее благоприятный эффект получен при лечении варфарином больных с идиопатической легочной гипертензией.

Складывается впечатление о том, что варфарин наиболее эффективен у больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией. В этом отношении особенно показательны данные ретроспективного анализа Fuster и соавт. (1984), показавших, что 3-летняя выживаемость у 78 больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией, принимавших варфарин, была в 2 раза выше по сравнению с больными, не принимавшими варфарин.

Обычно стартовая доза варфарина составляет 2,5 мг–5 мг, в дальнейшем производится коррекция дозы в зависимости от показателей МНО, которое необходимо поддерживать в пределах 2,0–3,0 (принципы лечения варфарином изложены в главе «Лечение тромбозов легочной артерии»). Т. В. Мартынюк, И. Д. Коносова, И. Е. Чазова (2003) указывают, что все пациенты с первичной (идиопатической) легочной гипертензией должны пожизненно принимать варфарин, причем раннее начало такой терапии является решающим фактором благоприятного прогноза. Эти же авторы указывают, что в качестве альтернативы варфарину можно применить низкомолекулярные гепарины (о их пре-



имуществах см. в главе «Лечение тромбоэмболии легочной артерии»). В течение 1-го месяца терапии применяется эноксапарин п/к 1 мг на 1 кг массы тела 2 раза в день, в последующем — 20–40 мг 1–2 раза в день. Возможно также применение при легочной артериальной гипертензии антиагреганта аспирина, например, в виде препарата кардиомагнил (75 мг ацетилсалициловой кислоты и 150 мг гидроксида магния, обладающего антацидным эффектом) 1–2 таблетки в день.

Однако следует отметить, что в современных руководствах по лечению легочной артериальной гипертензии обсуждается только лечение непрямыми антикоагулянтами (варфарином).

В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского кардиологического общества (2004 г.) лечение непрямыми пероральными антикоагулянтами оценивается следующим образом: лечение идиопатической легочной артериальной гипертензии — класс рекомендаций II b, уровень доказательств С.

## Хирургическое лечение

### Предсердная баллонная септостомия

Rozkovec, Montanes, Oakley в 1986 г. показали, что больные идиопатической легочной артериальной гипертензией с вторичным открытием овального окна имеют большую выживаемость по сравнению с пациентами с сохраненной межпредсердной перегородкой. Эти наблюдения послужили основанием для применения операции баллонной предсердной септостомии, т. е. создания искусственной перфорации в межпредсердной перегородке у больных с легочной гипертензией и правожелудочковой недостаточностью. Искусственно созданный таким образом шунт крови справа налево приводит к разгрузке правого предсердия, снижению в нем давления (так как часть крови из правого предсердия поступает в левое), разгрузке правого желудочка, увеличению преднагрузки левого желудочка, увеличению сердечного выброса.

Предсердная баллонная септостомия повышает толерантность больных к физической нагрузке, уменьшает частоту возникновения синкопальных состояний при тяжелой легочной артериальной гипертензии. В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского кардиологического общества

(2004) баллонная предсердная септостомия рекомендуется как временный этап перед операцией трансплантации легких у больных с III и IV ФК легочной гипертензии с частыми обмороками, тяжелой правожелудочковой недостаточностью и рассматривается как рекомендация класса II a, уровень доказательств С. Смертность больных при проведении предсердной септостомии составляет 5–15 %.

### Трансплантация легких или комплекса легкие-сердце

Операция трансплантации легких или комплекса легкие-сердце выполняется у больных идиопатической легочной артериальной гипертензией с III или IV функциональным классом при отсутствии эффекта от всех других лечебных мероприятий. Трехлетняя выживаемость после этих операций составляет 50 %, пятилетняя выживаемость — 45 %.

При синдроме Эйзенменгера трансплантация одного или обоих легких комбинируется с коррекцией дефекта межжелудочковой перегородки. Трансплантация комплекса сердце-легкие показана больным с терминальной стадией недостаточности кровообращения и тяжелой легочной артериальной гипертензией у больных со сложными пороками сердца. Наиболее успешно такие операции осуществляются в молодом возрасте. Широкое распространение этого метода лечения легочной артериальной гипертензии ограничивают очень высокая стоимость операции, малое количество хирургических центров, способных выполнить эту операцию, нехватка доноров.

В «Руководстве по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского кардиологического общества (2004) операция трансплантации легких или комплекса сердце-легкие рассматривается как рекомендация класса I, уровень доказательств С.

Заканчивая обсуждение методов лечения легочной артериальной гипертензии, целесообразно привести обобщенные данные по градации рекомендаций с позиций доказательной медицины (табл. 7.9).

### Алгоритм лечения больных с легочной артериальной гипертензией

В «Рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии» Европейского кардиологического общества (2004) приводится алго-

**Таблица 7.9.** Класс рекомендаций и уровень доказательности для лечебных мероприятий при легочной артериальной гипертензии в соответствии с «Руководством по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии» Европейского кардиологического общества (2004)

Лечение	Класс рекомендаций		Уровень доказательств
	I	II a II b	
Общие мероприятия		x	C
Пероральные антикоагулянты			
– идиопатическая легочная артериальная гипертензия;		x	C
– другие формы легочной гипертензии		x	
Диуретики	x		C
Дигоксин		x	C
Ингаляции кислорода (если насыщение артериальной крови кислородом < 90 %)		x	C
Антагонисты кальция (только у пациентов с положительной острой вазореактивной пробой)			
– идиопатическая легочная артериальная гипертензия	x		C
– другие формы легочной гипертензии		x	C
Эпопростенол	x		A
Трепростинил		x	B
Илопрост (ингаляции)		x	B
Илопрост (внутривенно)		x	C
Берапрост		x	B
Бозвант:			
– III ФК при идиопатической легочной гипертензии и легочной гипертензии, ассоциированной со склеродермией без тяжелого фиброза легких	x		A
– IV ФК при идиопатической артериальной гипертензии и легочной гипертензии, ассоциированной со склеродермией без выраженного легочного фиброза		x	B
Ситагсетан (только для больных, включенных в рандомизированные исследования, класса рекомендаций нет)			B
Амбрисентан (только для больных, включенных в рандомизированные исследования, класса рекомендаций нет)			C
Сигденафил	x		A
– для IV ФК		x	B
Комбинированное лечение		x	C
Баллонная предсердная септостомия		x	C
Трансплантация легких	x		C

ритм лечения, основанный на принципах доказательной медицины. Сходный алгоритм опубликован также в «Руководстве по медикаментозной терапии легочной артериальной гипертензии» Американского общества торакальных врачей в 2004 г.

Следует отметить, что алгоритм предназначен для лечения больных с III и IV классами легочной артериальной гипертензии, потому что именно эти пациенты составили основную группу в рандомизированных клинических исследованиях. Методы ведения больных с I и II функциональными классами легочной артериальной гипертензии нуждаются в дальнейшем изучении

с позиций доказательной медицины. Однако в вышеуказанных руководствах подчеркивается, что пациентам с I и II функциональными классами легочной артериальной гипертензии должны проводиться общие мероприятия (см. выше), а также лечение непрямыми антикоагулянтами, ингаляциями кислорода.

Кроме того, больным с I и II функциональными классами следует проводить острую вазореактивную пробу и при положительном результате пробы — лечение антагонистами кальция.

Следует также учесть, что приводимый далее алгоритм лечения предназначен преимущественно

но для лечения больных идиопатической легочной артериальной гипертензией, а также для лечения легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией и применением анорексигенов. Лечение других видов легочной артериальной гипертензии на основании этого алгоритма требует осторожно-

сти, хотя принципиально, вероятно, возможно, но с тщательным анализом клинических особенностей, учетом возможных побочных эффектов и противопоказаний.

Алгоритм лечения больных с III-IV функциональными классами легочной артериальной гипертензии приведен на рис. 7.1.

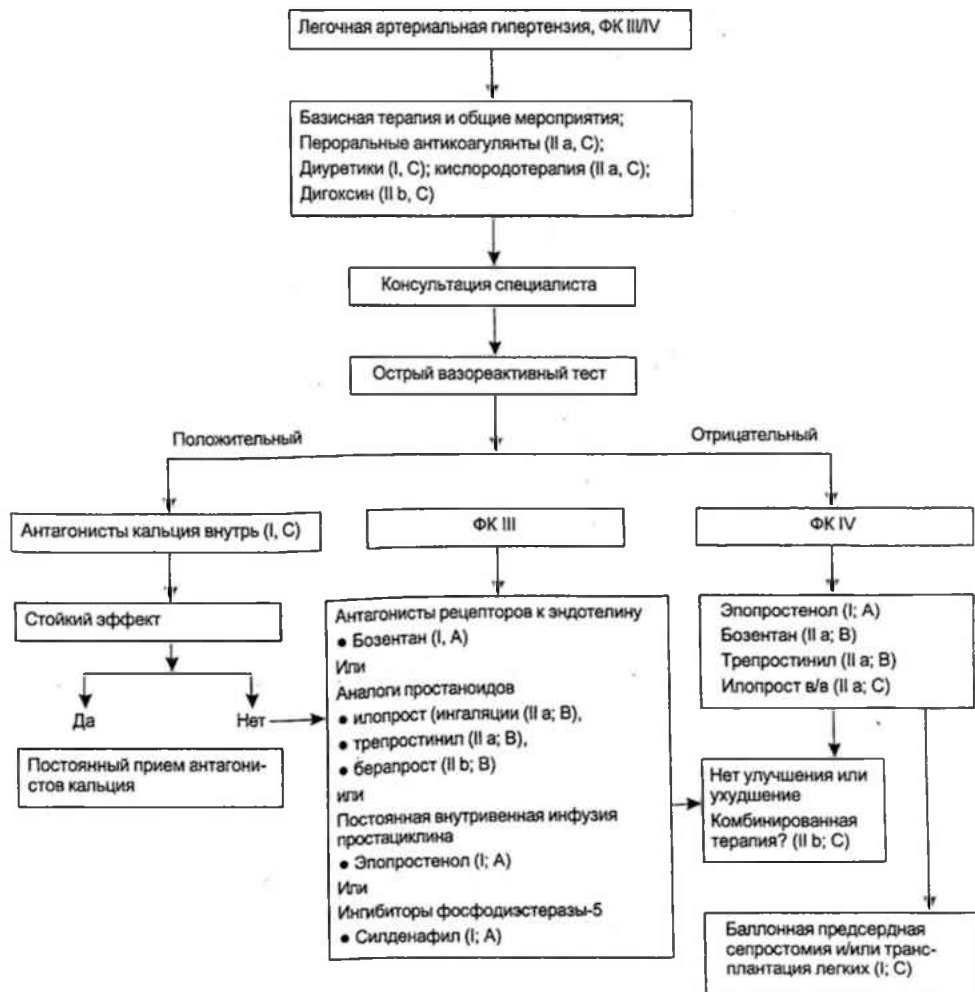


Рис. 7.1. Алгоритм лечения легочной артериальной гипертензии, основанный на принципах доказательной медицины.

Согласно алгоритму после установления диагноза легочной артериальной гипертензии ФК III, IV проводятся базисная терапия, общие мероприятия, кислородные ингаляции, лечение антикоагулянтами, диуретиками (при задержке жидкости), дигоксином (при выраженной правожелудочковой сердечной недостаточности); большой консультируется у специалиста, обязательно выполняется острый вазореактивный тест. Более высокая вероятность положительного результата имеется у больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией, связанной с приемом анорексигенных препаратов. При положительном вазореактивном (вазодилатирующем) тесте назначается лечение антагонистами кальция в максимально переносимых дозах. Стойкость эффекта оценивается через 3–6 месяцев от начала терапии.

Эффект лечения антагонистами кальция считается стойким, если после нескольких месяцев лечения больные остаются с I и II ФК и практически нормальной гемодинамикой. Таким больным следует продолжать лечение антагонистами кальция. При отсутствии стойкого положительного эффекта от лечения антагонистами кальция может обсуждаться лечение антагонистами рецепторов к эндотелину или простаноидами.

Больным с легочной артериальной гипертензией с III функциональным классом проводится лечение антагонистами эндотелиновых рецепторов или аналогами простациклина.

В настоящее время наиболее часто применяемым антагонистом рецепторов к эндотелину является бозентан. Аналогами простациклинов являются илопрост (применяется в ингаляциях), тепростинил, берапрост. При III функциональном классе может применяться лечение постоянными внутривенными инфузиями препарата простациклина эпопростенола или ингибитором фосфодиэстеразы-5 силденафилом. Следует подчеркнуть, что лечение силденафилом пока еще не является широко распространенным методом лечения и нуждается в дополнительном изучении, назначается силденафил при отсутствии эффективности от других методов лечения.

Лечение больных с IV функциональным классом легочной артериальной гипертензии проводится препаратом простациклина эпопростенолом, антагонистом рецепторов к эндотелину бозентаном, аналогами простациклина илопростом, трепростинилом. Следует отметить, что лечение больных с IV функциональным классом идиопатической легочной артериальной гипер-

тензии постоянными внутривенными инфузиями эпопростенола может рассматриваться как терапия первой линии в связи с тем, что увеличивает выживаемость больных. Большинство экспертов рассматривают лечение бозентаном и аналогами простациклина при IV функциональном классе легочной артериальной гипертензии как лечебное мероприятие второй линии. При IV функциональном классе легочной артериальной гипертензии при отсутствии улучшения от проводимого лечения может применяться комбинированная медикаментозная терапия и необходимо обсудить возможность хирургического лечения — баллонной предсердной септостомии и трансплантации легких.

## Особенности лечения отдельных форм легочной артериальной гипертензии

### Особенности лечения идиопатической легочной артериальной гипертензии

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия — заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся первичным поражением и дисфункцией эндотелия, концентрическим фиброзом и некрозом стенок ветвей легочной артерии, что приводит к резкому повышению давления в ней и гипертрофии миокарда правого желудочка.

Диагноз идиопатической легочной артериальной гипертензии устанавливается при величине среднего давления в легочной артерии > 25 мм рт. ст. в покое и 30 мм рт. ст. при нагрузке, нормальном давлении заклинивания легочной артерии (до 10–12 мм рт. ст.) и отсутствии других заболеваний, приводящих к развитию легочной гипертензии.

Этиологического лечения идиопатической легочной артериальной гипертензии не существует.

Всем больным следует рекомендовать ряд общих мероприятий, изложенных выше (ограничение физических нагрузок; профилактика простудных заболеваний и своевременное лечение легочных инфекций, исключение пребывания в высокогорных районах; исключение приема препаратов, которые могут усугубить течение заболевания; кровопускание при развитии симптоматического эритроцитоза).

Патогенетическими методами лечения идиопатической легочной артериальной гипертензии

являются применение вазодилататоров, антикоагулянтов и антиагрегантов, кислородотерапия, лечение правожелудочковой сердечной недостаточности. Механизмы действия этих методов лечения описаны выше. Правильно проведенная медикаментозная терапия снижает давление в легочной артерии, предотвращает прогрессирование заболевания и развитие недостаточности кровообращения.

Важнейшим лечебным мероприятием при идиопатической легочной артериальной гипертензии является вазодилатирующая терапия, к которой приступают после выполнения острого вазореактивного (вазодилатирующего) теста. У больных с положительным ответом на вазодилатирующий тест и с I, II функциональными классами легочной гипертензии можно получить хороший терапевтический эффект при лечении *антагонистами кальциевых каналов*. При этом необходимо учитывать следующие особенности назначения этой группы препаратов:

- применять препараты длительного действия;
- начинать лечение с минимальной суточной дозы, постепенно повышая ее («титруя») до максимально переносимой;
- максимальную суточную дозу подбирать с учетом величины среднего давления в легочной артерии, которое можно определить путем катетеризации правых отделов сердца или с помощью эхокардиографии; максимальные суточные дозы антагонистов кальция представлены в табл. 7.6;
- применять верапамил, так как незначительно снижает давление в легочной артерии и дает отрицательный инотропный эффект;
- индивидуально оценивать выраженность побочных явлений антагонистов кальция и снижать суточные дозы только при таких значительно выраженных побочных эффектах, как системная артериальная гипотензия и тахикардия;
- делать заключение об эффективности лечения антагонистами кальция лишь через 3–4 недели;
- проводить лечение максимальными дозами препаратов длительно — месяцы и годы (если препараты эффективны).

Антагонисты кальция противопоказаны при:

- сердечном индексе менее  $2,1 \text{ л/мин/м}^2$ ;
- насыщении крови кислородом в легочной артерии менее 63 %;
- давлении в правом предсердии более 10 мм рт. ст.

При непереносимости и неэффективности антагонистов кальция, как правило, пациентам с III

и IV функциональными классами идиопатической легочной артериальной гипертензии проводится лечение препаратом простациклина эпопростенолом (постоянная внутривенная инфузия) или аналогами простациклина (илопрост, треростинил, берапрост). Методики лечения этими препаратами приведены выше. Может применяться также антагонист рецепторов к эндотелину бозентан.

В настоящее время у нас нет возможности лечить больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией препаратом простациклина эпопростенолом и аналогами простациклина, антагонистом рецепторов к эндотелину бозентаном. Однако доступным является лечение простагландином E<sub>1</sub> *вазопростаном*. 90 % этого препарата инактивируется в легких, поэтому не существует реальной опасности развития системной артериальной гипотензии. Наряду с этим вазопростан активно снижает давление в легочной артерии при достижении оптимальной концентрации препарата в крови, для чего требуется постоянная внутривенная его инфузия с помощью специальной помпы — инфузомата. Вазопростан обладает также антиагрегантным действием. Высокоэффективна комбинированная терапия вазопростаном и антагонистом кальция (методика указана выше). Применяют также ингаляции оксида азота в течение 5–6 ч 2–3 недели. Возможно применение ингибитора фосфодиэстеразы — 5-силденафила 50 мг 1 раз в сутки.

И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк, Н. А. Мионов (2003) указывают, что вазодилатирующая терапия эффективна лишь у 1/2 больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией. Резистентность (рефрактерность) к проводимой терапии вазодилататорами во многом связана с развитием фиброза интими мелких ветвей легочной артерии и образованием множества микротромбов в системе микроциркуляции легких. В крови большинства больных с идиопатической легочной гипертензией определяются высокие концентрации фактора свертывания VIII (Lopes и соавт., 1993). В связи с изложенным становится понятной необходимость лечения антикоагулянтом варфарином, что значительно улучшает прогноз у всех больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией (Rich и соавт., 1992).

Как указано в руководстве «Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний» под ред. Е. И. Чазова и Ю. Н. Беленкова (2004), *варфарин* назначается внутрь после вечернего приема пищи 2,5–5 мг 1 раз в сут-

ки, дальнейший режим дозирования устанавливается индивидуально под контролем МНО (международного нормализованного отношения). Все больные с идиопатической легочной артериальной гипертензией должны принимать варфарин постоянно (практически пожизненно), при этом МНО должно находиться в пределах 1,5–2,0.

В качестве альтернативы варфарину в последнее время применяются низкомолекулярные гепарины.

Наиболее широкое распространение получил *эноксапарин* (*клексан*). Он выпускается в готовых к употреблению шприцах по 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 мл. В 1 мл раствора содержится 100 мг эноксапарина, что соответствует 10 000 анти-Ха МЕ. Следовательно, в готовых шприц-тюбиках содержатся следующие количества эноксапарина:

- 0,2 мл = 20 мг = 2 000 МЕ
- 0,4 мл = 40 мг = 4 000 МЕ
- 0,6 мл = 60 мг = 6 000 МЕ
- 0,8 мл = 80 мг = 8 000 МЕ
- 1,0 мл = 100 мг = 10 000 МЕ.

Обычно назначают эноксапарин в течение 1-го месяца в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки подкожно, затем в качестве поддерживающей терапии 40 мг подкожно 1 раз в день. При отсутствии эноксапарина можно применить низкомолекулярный гепарин *надропарин* (*фраксипарин*). Он выпускается в ампулах, в которых содержится:

- 0,3 мл — 2 850 МЕ;
- 0,4 мл — 3 800 МЕ;
- 0,6 мл — 5 600 МЕ;
- 0,8 мл — 7 600 МЕ;
- 1,0 мл — 9 500 МЕ.

В первый месяц надропарин применяют в дозе 0,6 мл (5 700 МЕ) или 85 МЕ/кг массы тела 2 раза в сутки подкожно, затем в качестве поддерживающей терапии 0,3 мл (2 850 МЕ) 1–2 раза в сутки подкожно.

Кроме того, при идиопатической легочной артериальной гипертензии показано лечение *антиагрегантами*, обычно применяется аспирин (лучше кишечнорастворимый, например, аспирин-кардио в дозе 100 мг 1 раз в день) после курсового лечения низкомолекулярными гепаринами.

Лечение правожелудочковой сердечной недостаточности при идиопатической легочной артериальной гипертензии имеет свои особенности. Сердечные гликозиды, улучшая диастолическую функцию правого желудочка и увеличивая его объем в диастолу за счет усиления парадоксального движения межжелудочко-

вой перегородки, могут вызвать ухудшение наполнения левого желудочка. Кроме того, при лечении сердечными гликозидами больных идиопатической легочной артериальной гипертензией существует риск передозировки, так как имеющаяся тахикардия при этом заболевании обусловлена артериальной гипоксией и не устраняется сердечными гликозидами. В такой ситуации врач будет увеличивать дозу сердечного гликозида далее с целью нормализации частоты пульса и может передозировать препарат. Учитывая вышеизложенное, длительную поддерживающую терапию сердечными гликозидами, как правило, не проводят, за исключением упорно прогрессирующей сердечной недостаточности, когда они применяются по жизненным показаниям (Е. И. Чазова, Т. В. Мартынюк, Н. А. Миронова, 2003). В этом случае рекомендуется применять дигоксин внутрь в дозе 0,125 мг (т. е.  $\frac{1}{2}$  таблетки) 2 раза в день в сочетании с диуретиками — фуросемидом внутрь от 40 до 120 мг 1 раз в день или этакриновой кислотой (урегитом) 50–100 мг 1 раз в день. Однако при тяжело протекающем обострении сердечной недостаточности при идиопатической легочной артериальной гипертензии возможно применение в течение нескольких дней дигоксина 0,025 % раствора 1 мл внутривенно капельно в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида.

При тяжелом течении сердечной недостаточности возможно непродолжительное (в течение нескольких дней, до стабилизации состояния) внутривенное капельное введение допмина.

При рефрактерности к проводимой медикаментозной терапии у больных с III–IV функциональными классами необходимо производить трансплантацию легкого.

## Прогноз

Выздоровление при идиопатической легочной артериальной гипертензии невозможно. Применение антагонистов кальция, варфарина, простагландина и его аналогов увеличивает выживаемость больных. По данным Rich и соавт. (1992), при лечении максимальными дозами антагонистов кальция больных с положительным вазореактивным тестом 5-летняя выживаемость достигает 95 %. Простагландины (простациклин, его аналоги, вазопростан) повышают выживаемость в течение 1, 2, 3 лет у пациентов с наиболее тяжелыми формами легочной артериальной гипертензии, т. е. с III–IV функциональными классами.

## Особенности лечения легочной артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких

Легочная гипертензия является одним из наиболее частых и прогностически неблагоприятных осложнений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (С. Н. Авдеев, 2003). Декомпенсированное хроническое легочное сердце, являющееся прямым следствием легочной гипертензии при ХОБЛ, занимает второе место после дыхательной недостаточности среди причин смерти больных ХОБЛ (Zielinski и соавт., 1997).

Величина давления в легочной артерии является важнейшим фактором прогноза и частоты госпитализации больных. Выживаемость больных значительно снижается при высоком давлении в легочной артерии. При уровне среднего давления в легочной артерии 20–30 мм рт. ст. 5-летняя выживаемость больных составляет 70–90 %, при 30–50 мм рт. ст. — 30 %, при величине давления более 50 мм рт. ст. — 5-летняя выживаемость больных приближается к нулю (С. Н. Авдеев, 2003). Приведенные данные свидетельствуют о необходимости лечения легочной гипертензии у больных ХОБЛ.

Основными направлениями в лечении легочной гипертензии при ХОБЛ являются: лечение основного заболевания; дозированные физические нагрузки; лечебное питание; прекращение курения; применение вазодилаторов; лечение сердечными гликозидами (по специальным показаниям) и диуретиками; лечение антикоагулянтами и антиагрегантами; длительная терапия кислородом и домашняя вентиляция легких, ингаляции оксида азота; флеботомия.

Лечение основного заболевания (ХОБЛ) изложено в соответствующей главе. Здесь же следует отметить, что купирование инфекционного обострения ХОБЛ, применение бронходилататоров, в частности,  $\beta_2$ -адреностимуляторов и теофиллина, ингаляции кислорода уменьшают среднее давление в легочной артерии.

Дозированные физические тренировки могут быть полезны больным, однако объем нагрузок зависит от степени выраженности дыхательной и сердечной недостаточности. Наиболее целесообразны ходьба, плавание, езда на велосипеде, так как эти виды нагрузок легко дозируются и при необходимости могут быть быстро прекращены или уменьшены. Физические нагрузки не должны применяться после еды, в жаркую или холодную погоду.

Прекращение курения является обязательным, кроме того, должно быть исключено пассивное курение и пребывание больного в задымленном помещении.

**Лечебное питание.** При декомпенсированном хроническом легочном сердце ограничивается количество жидкости и поваренной соли в рационе. При тяжелой дыхательной недостаточности и нормальной массе тела рекомендуется изокалорийная диета с ограничением количества углеводов до 200 и даже до 50 г в сутки. Kwan и Afza, (1987) считают, что такая диета оказывает положительное влияние на течение дыхательной недостаточности, способствует уменьшению отеков, и это обусловлено ее воздействием на чувствительность дыхательного центра к двуокиси углерода и умеренным диуретическим эффектом.

## Лечение вазодилатирующими средствами

Патогенетически обоснованным представляется применение при легочной гипертензии, развивающейся при ХОБЛ, всех изложенных вазодилаторов, однако следует назвать наиболее доступные и в определенной мере изученные при ХОБЛ вазодилаторы: длительно действующие антагонисты кальция (группа дигидропиридина [амлодипин и др.] и бензодиазепина [дилтиазем]) и нитраты длительного действия. Препараты этих групп уменьшают легочное сосудистое сопротивление, кроме того, антагонисты кальция уменьшают агрегацию тромбоцитов и явления ремоделирования сосудов малого круга кровообращения. До сих пор дискутабельным остается вопрос о применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении легочной гипертензии при ХОБЛ.

Принято считать, что лечение антагонистами кальция длительного действия (амлодипин, исрадипин, дилтиазем и др.) возможно преимущественно у больных с I и II функциональными классами легочной гипертензии, когда еще отсутствуют выраженная гипертрофия и тем более недостаточность правого желудочка. Антагонисты кальция снижают тонус сосудов малого круга кровообращения, расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, повышают устойчивость миокарда к гипоксии, улучшают состояние системы микроциркуляции легких, уменьшая агрегацию тромбоцитов. Лечение антагонистами кальция начинают с малых доз, постепенно повышая до максимальных, в зависимости от уровня давления в легочной артерии (см. табл. 7.6).

Лечение проводится в течение 4–6 недель под контролем артериального давления, при отсутствии выраженных побочных эффектов. Подробно методика лечения антагонистами кальция изложена выше. Однако следует отметить, что антагонисты кальция (в частности, нифедипин) усиливают перфузию плохо вентилируемых участков легких, что ведет к ухудшению вентиляционно-перфузионных соотношений и снижению парциального напряжения кислорода в крови.

К сожалению, благоприятное влияние антагонистов кальция на параметры легочной гемодинамики утрачивается при длительном лечении. Следует также учесть, что при развитии необратимых органических изменений в сосудах легких антагонисты кальция вообще неэффективны, что наблюдается у 1/3–1/4 больных. Необходимо также отметить, что антагонисты кальция могут усугубить дисфункцию правого желудочка и вызвать декомпенсацию хронического легочного сердца в связи с отрицательным инотропным действием на миокард. Обычно к лечению антагонистами кальция прибегают тогда, когда нет эффекта от оксигенотерапии и бронходилататоров.

Лечение легочной гипертензии при ХОБЛ длительно действующими нитратами приводит к уменьшению «всозного возврата» к правому желудочку, соответственно, к разгрузке малого круга кровообращения и тем самым к снижению давления в легочной артерии. Чаще всего используют длительно действующие препараты изосорбида-5-монотитрата (мономак-депо, моночинкве, оликард, эфокс-лонг и др.) 50–100 мг 1 раз в день или изосорбида динитрата (нитросорбид 20 мг 4 раза в день, ретардные формы изомак, изокет 60 мг 1–2 раза в день) 3–4 недели. Продленные нитраты рекомендуются преимущественно при III и IV функциональных классах легочной гипертензии, т. е. когда имеются выраженные признаки гипертрофии и недостаточности правого желудочка.

Следует отметить, что нитраты не решили проблему легочной гипертензии при ХОБЛ. Они могут вызвать вазодилатацию в плохо вентилируемых участках легких, что приводит к нарушению равновесия между вентилизацией и перфузией и увеличению артериальной гипоксемии. Длительное лечение нитратами вследствие указанных причин не приводит к улучшению показателей легочной гемодинамики, то есть наблюдающийся в начале лечения эффект (статистически лишь у 1/3–1/2 больных) оказывается кратковременным.

Кроме того, следует учесть развитие толерантности к нитратам, для предупреждения которой необходимо соблюдать «безнитратный» период (время между последним приемом нитрата сегодня и очередным приемом завтра должно составлять около 8–10 часов) и делать однонедельные перерывы после 3–4 недель лечения. В связи с развитием толерантности к нитратам в качестве альтернативы предлагается лечение нитратоподобным соединением молсидомином (корватон), не вызывающим развития толерантности. Молсидомином лучше принимать в виде препарата продленного действия корватон-форте 4–8 мг 1 раз в день.

Следует отметить рандомизированное исследование Г. П. Арутюнова и соавт. (2001) по изучению эффективности изосорбида-5-монотитрата у 81 больного ХОБЛ с легочной гипертензией 2–3 функционального класса по В. П. Сильвестрову. Исследование продолжалось 12 месяцев. Авторы установили, что в первые 12 недель лечения достоверно снижалось давление в легочной артерии, увеличивалась фракция выброса правого желудочка, уменьшалось парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. Однако к 12-ой недели положительный эффект ослабевал, к 30-й неделе — совсем исчезал. Авторы сделали заключение о положительном влиянии на легочную гемодинамику 12-недельного лечения изосорбидом-5-монотитратом больных с легочной гипертензией вследствие ХОБЛ. Чрезвычайно важен факт обнаружения Г. П. Арутюновым и соавт. к 4-й недели лечения достоверного роста уровня в крови альдостерона (он стимулирует фиброз миокарда), увеличения частоты сердечных сокращений, что свидетельствует, по мнению авторов, об активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Таким образом, можно сделать заключение, что длительная терапия нитратами больных ХОБЛ с легочной гипертензией способна оказать неблагоприятный эффект — стимуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, для нивелирования этого эффекта, вероятно, целесообразно применять ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таким образом, нитраты, как и антагонисты кальция могут играть положительную роль в лечении ряда больных с легочной гипертензией при ХОБЛ, но окончательно эту проблему они не решают.

Лечение ингибиторами АПФ легочной гипертензии у больных ХОБЛ — один из наиболее актуальных и спорных методов терапии. Суще-



ствуется ряд механизмов действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, которые могут оказать положительное влияние на течение легочной гипертензии при ХОБЛ. Это вазодилатирующее влияние на сосуды малого круга кровообращения (наряду с системным вазодилатирующим эффектом), угнетение инактивации брадикинина (он вызывает вазодилатацию, в том числе и в малом круге кровообращения), устранение дисфункции эндотелия (нормализация продукции эндотелием вазодилаторов простациклина, азота оксида), уменьшение венозного возврата крови к правому желудочку и его гемодинамическая разгрузка, что особенно важно при декомпенсированном легочном сердце. В литературе имеются данные о способности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента снижать среднее давление в легочной артерии и пульмональное сосудистое сопротивление, уменьшать выраженность эритроцитоза, повышать сердечный выброс у больных с легочной гипертензией вследствие ХОБЛ. Но, к сожалению, эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных ХОБЛ не была подтверждена в длительных плацебоконтролируемых исследованиях. С. Н. Авдеев (2004) предполагает, что объяснение указанных противоречий необходимо связывать с открытием Капазава полиморфизма гена АПФ у больных ХОБЛ. Капазава и соавт. установили, что у больных ХОБЛ возможны три подтипа гена АПФ: DD, II, ID. Эти же авторы показали, что ингибитор АПФ каптоприл четко снижает среднее давление в легочной артерии и пульмональное сосудистое сопротивление у больных ХОБЛ, имеющих субтип гена АПФ II и ID и не оказывает подобного влияния у больных с субтипом DD.

Вместе с тем, в последние годы появляются сообщения о положительном влиянии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на легочную гемодинамику у больных с легочной гипертензией вследствие ХОБЛ (А. И. Чесникова, 2005; В. С. Задионченко и соавт., 2006).

Результаты работы А. И. Чесниковой (2005) приводились выше (см. раздел «Общие мероприятия при лечении легочной артериальной гипертензии»). В исследовании В. С. Задионченко и соавт. «Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента» (2006) анализируются результаты лечения 100 больных с ХОБЛ, осложнившейся формированием хронического легочного сердца, периндоприлом и квинаприлом в течение

6 мес. по сравнению со стандартной терапией. Были выделены группы больных с декомпенсированным и декомпенсированным хроническим легочным сердцем. Авторы установили, что включение в комплексную терапию больных ХОБЛ с хроническим легочным сердцем ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента периндоприла (престариума) в дозе 2–4 мг или квинаприла (аккупро) в дозе 5–10 мг 1 раз в сутки приводит к улучшению функционального состояния эндотелия, положительно влияет на клиническое течение заболевания, показатели легочной гемодинамики (улучшение как в группе компенсированного, так и декомпенсированного легочного сердца, но более значимое улучшение при декомпенсированном легочном сердце, при этом отсутствует отрицательное влияние на функцию внешнего дыхания). Отмечено также улучшение реологических показателей при лечении периндоприлом и квинаприлом и положительное цитопротективное действие.

Результаты исследования В. С. Задионченко и соавт. (2006) свидетельствуют о целесообразности лечения хронического легочного сердца как компенсированного, так и декомпенсированного, ингибиторами АПФ.

Вероятно, в последующем появятся дополнительные исследования с позиций доказательной медицины, которые окончательно устранят противоречия относительно применения ингибиторов АПФ при хроническом легочном сердце. При развитии декомпенсации хронического легочного сердца применение ингибиторов АПФ уже сейчас можно считать целесообразным. В ходе лечения этими препаратами следует контролировать артериальное давление и титровать дозы препаратов в зависимости от уровня артериального давления.

В настоящее время отсутствуют данные об эффективности при хронической легочной гипертензии аналогов простациклина илоprostа, треспростенила, беропроста и антагониста рецепторов к эндотелину бозентана. Однако механизм действия и способность этих препаратов снижать высокое давление в легочной артерии при других формах легочной артериальной гипертензии позволяет считать, что применение этих препаратов при ХОБЛ может быть обоснованным. Так, например, имеются сообщения о высокой эффективности ингаляционной формы аналога простациклина илоprostа и ингибитора фосфодиэстеразы-5 при легочной гипертензии, обусловленной диффузным интерстициальным фиброзом легких (цит.: С. Н. Авдеев, 2004).

Заканчивая обсуждение раздела о применении вазодилатирующих средств для лечения легочной гипертензии у больных ХОБЛ, следует подчеркнуть, что все же эффективность длительной вазодилатирующей терапии уступает эффективности малопоточной длительной кислородной терапии. Лечение вазодилаторами следует проводить под обязательным динамическим контролем среднего артериального давления в легочной артерии (оно измеряется с помощью доплеровского ультразвукового исследования) и в зависимости от величины этого показателя вносить соответствующие поправки. Необходимо снова подчеркнуть, что в настоящее время господствует точка зрения, согласно которой длительное лечение вазодилаторами (более 6 месяцев) не улучшает существенно легочную гемодинамику. Следует также всегда помнить об основном побочном эффекте вазодилаторов у больных ХОБЛ: усугублении артериальной гипоксемии, что связано с дилатацией легочных сосудов в плохо вентилируемых зонах легочной ткани, что в итоге может даже усугубить легочную гипертензию.

## Лечение сердечными гликозидами

Уже указывалось, что при ХОБЛ в условиях гипоксии и приема  $\beta_2$ -адреностимуляторов может легко возникать гликозидная интоксикация. Принято считать, что сердечные гликозиды в целом мало эффективны у больных хроническим легочным сердцем, так как, с одной стороны, они не влияют на основной механизм легочной гипертензии — высокое пульмональное сосудистое сопротивление, с другой стороны, увеличивая ударный выброс правого желудочка, они могут повысить давление в легочной артерии.

В настоящее время основными показаниями к сердечным гликозидам у больных с хроническим легочным сердцем принято считать следующие:

- развитие фибрилляции предсердий;
- выраженная декомпенсация хронического легочного сердца;
- сочетание правожелудочковой и левожелудочковой недостаточности (например, при сочетании ХОБЛ и выраженной ишемической болезни сердца).

Используют, как правило, малые дозы дигоксина 0,25 мг 1 раз в день. На длительный срок лечение сердечными гликозидами, как правило, не назначается.

Типичной ошибкой при лечении больных хроническим легочным сердцем является неоправданное назначение сердечных гликозидов

из-за гипердиагностики правожелудочковой недостаточности. Действительно, выраженная дыхательная недостаточность проявляется симптомами, схожими с проявлениями недостаточности правого желудочка. Так, у больных с дыхательной недостаточностью обнаруживается акроцианоз (правда, он «теплый» в отличие от «холодного» акроцианоза при сердечной недостаточности), нижний край печени может значительно выступать из-под реберной дуги (это обусловлено смещением печени книзу вследствие эмфиземы). Даже появление пастозности и небольших отеков нижних конечностей у больных с дыхательной недостаточностью не свидетельствует однозначно о правожелудочковой недостаточности, а может быть следствием гиперальдостеронизма, развившегося из-за стимулирующего действия гиперкапнии на клубочковую зону коры надпочечников. Поэтому при легочном сердце сердечные гликозиды целесообразно назначать только в случае выраженной правожелудочковой недостаточности, когда имеются несомненные ее признаки, такие как значительные отеки, набухание вен шеи, увеличение размеров печени, определенных перкуторно по Курлову, и особенно при мерцательной аритмии

## Лечение диуретиками

Пастозность и небольшие отеки на голенях у больных с хроническим легочным сердцем обычно являются до развития «истинной» правожелудочковой недостаточности и обусловлены задержкой жидкости вследствие гиперальдостеронизма, развивающегося в связи с стимулирующим действием гиперкапнии на клубочковую зону коры надпочечников. На этой стадии заболевания (т. е. по сути при компенсированном легочном сердце) достаточно эффективным является изолированное назначение антагониста альдостерона спиронолактона (верошпирона) по 25–50 мг утром, ежедневно. Спиронолактон предотвращает развитие гипертрофии левого желудочка или вызывает обратное ее развитие, уменьшает развитие интерстициального фиброза в миокарде и легких, улучшает диффузию кислорода в легких, предупреждает гипокалиемию.

При появлении и прогрессировании правожелудочковой недостаточности в терапию включаются более мощные диуретики (гипотиазид, бринальдикс, урегит, фуросемид) на фоне приема спиронолактона в дозе 100–200 мг в сутки. Как и при лечении недостаточности кровообращения другой природы, диуретическая терапия у боль-

ных с хроническим легочным сердцем может быть разделена на активную и поддерживающую. В период активной терапии задачей врача является подбор такой дозы диуретика или комбинации диуретиков, при которой достигается оптимальный темп уменьшения отеков, т. е. отеочный синдром устраняется достаточно быстро и в то же время сведена до минимума опасность развития нарушений водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия, обусловленных чрезмерно энергичной диуретической терапией. При хроническом легочном сердце лечение диуретиками должно проводиться достаточно осторожно, так как риск метаболических осложнений терапии повышается на фоне имеющихся нарушений газового состава крови, кроме того, слишком активная диуретическая терапия может приводить к густению мокроты, ухудшению мукоцилиарного транспорта и усилению бронхиальной обструкции. При проведении активной диуретической терапии следует стремиться к увеличению суточного диуреза до величины не более 2 л (в условиях ограничения потребления жидкости и соли) и к ежедневному уменьшению массы тела на 500–750 г.

Целью поддерживающей терапии диуретиками является предотвращение повторного образования отеков. В этот период требуется регулярный контроль за массой тела, следует выбирать такую дозу диуретиков, чтобы она сохранялась на уровне, достигнутом в результате проведения активной терапии.

При наличии артериальной гиперкапнии и ацидоза целесообразно назначение диуретиков — ингибиторов карбоангидразы (диакарб), так как они снижают содержание в крови  $\text{CO}_2$  и уменьшают ацидоз. Но эти препараты также снижают содержание бикарбонатов крови, что диктует необходимость во время лечения контролировать показатели кислотно-щелочного равновесия, в первую очередь величину щелочного резерва (ВЕ). При отсутствии возможности систематического контроля за КЩР требуется осторожное применение диакарба, когда препарат назначается в дозе 250 мг утром в течение 4 дней. Перерыв между курсами составляет не менее 7 дней (срок, требуемый для восстановления щелочного резерва).

## Лечение антикоагулянтами и антиагрегантами

Для больных хроническим легочным сердцем чрезвычайно характерны повышенная вязкость крови, агрегация тромбоцитов и свертываемость

крови, что способствует увеличению легочного сосудистого сопротивления и стабилизации легочной артериальной гипертензии.

Коррекция указанных гемореологических нарушений и агрегации тромбоцитов производится с помощью применения низкомолекулярных гепаринов, антиагрегантов, флеботомии. Использование этих лекарственных средств улучшает реологию крови, способствует снижению давления в легочной артерии, предупреждает развитие тромбозов легочной артерии.

Лечение антиагрегантами можно проводить практически всем больным с легочной гипертензией, особенно при наличии эритроцитоза и высокого гематокрита, сочетании с ишемической болезнью сердца. При отсутствии патологии желудка и 12-перстной кишки можно применять аспирин (лучше кишечнорастворимый) в дозе 75–100 мг 1 раз в сутки длительно или трентал (пентоксифиллин) 100 мг 3 раза в день.

Лечение низкомолекулярными гепаринами особенно целесообразно при обострении ХОБЛ, наличии в анамнезе тромбозов, при симптоматическом эритроцитозе, дегидратации, сопутствующей ишемической болезни сердца. Методика лечения низкомолекулярными гепаринами аналогична той, которая изложена выше в разделе «Лечение идиопатической легочной артериальной гипертензии».

## Флеботомия

Флеботомия (кровопускание) производится при увеличении гематокрита больше 65–70 % и высоком давлении в легочной артерии. Выпускают по 200–300 мл крови. Кровопускание уменьшает объем циркулирующей крови, снижает давление в легочной артерии, улучшает газообмен, толерантность к физическим нагрузкам. Однако следует отметить, что однократное кровопускание улучшает общее состояние больного лишь на непродолжительное время, повторные кровопускания не всегда приводят к стабилизации давления в легочной артерии.

## Кислородная терапия

Альвеолярная гипоксия играет ведущую роль в развитии легочной гипертензии у больных ХОБЛ, потому лечение кислородом является патофизиологически обоснованным. К тому же исследованиями с позиций доказательной медицины установлено, что единственным методом лечения, позволяющим достоверно увеличить продолжительность жизни больных с ХОБЛ,

является кислородотерапия. Увеличение выживаемости больных с ХОБЛ и легочной гипертензией обусловлено следующими эффектами ингаляций кислорода:

- уменьшение вазоконстрикции в сосудах малого круга кровообращения, вследствие чего повышается ударный объем и сердечный выброс, снижается почечная вазоконстрикция, возрастает почечная экскреция натрия, увеличивается диурез;
- увеличение доставки кислорода ко всем органам и тканям, в первую очередь, к жизненно важным: головному мозгу, сердцу, почкам.

Кроме того, кислородная терапия оказывает следующее положительное воздействие на организм больного ХОБЛ:

- улучшение функции дыхательных мышц;
- улучшение нейропсихологического статуса пациента;
- уменьшение одышки и повышение толерантности к физическим нагрузкам.

Подробно показания к кислородной терапии и ее методика изложены в главе «Лечение хронической обструктивной болезни легких».

Следует отметить, что продолжительность кислородной терапии, конечно, индивидуальна и зависит от тяжести состояния больного, выраженной дыхательной недостаточности и колеблется от 60 мин 3–4 раза в сутки до 16–18 часов в сутки. Большой части больных в связи с прогрессирующей ХОБЛ показана длительная кислородная терапия в стационаре и длительная домашняя кислородная терапия (см. главу «Лечение хронической обструктивной болезни легких»). В настоящее время установлено, что именно длительная кислородная терапия наиболее эффективно снижает давление в легочной артерии, уменьшает выраженность клинических проявлений легочной и сердечной недостаточности, достоверно увеличивает продолжительность жизни больных (исследование British Medical Research Council — MRS Trial Nocturnal Oxygen Therapy Trial — NOTT).

Как правило, длительная малопоточная кислородная терапия назначается тогда, когда полностью исчерпаны возможности медикаментозной терапии. Для получения кислорода могут использоваться кислородные концентраторы, выделяющие (концентрирующие) кислород из воздуха. Они позволяют получить концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси около 40–50 % и, следовательно, подходят для длительной домашней кислородной терапии. Большинство больных достаточно поток кислорода 1–2 л в

минуту, у наиболее тяжелых больных поток кислорода может быть увеличен до 4–5 л в минуту.

Для ингаляции кислорода используют носовые катетеры, при этом во вдыхаемой смеси кислорода содержится не больше 40% — безопасная концентрация кислорода, которая может применяться в течение длительного времени. Более высокая концентрация кислорода во вдыхаемой смеси создается при проведении ингаляций с помощью лицевой маски.

Следует обратить внимание на то, что дифференцированный подход к назначению кислорода у больных с явлениями легочного сердца базируется на степени выраженности дыхательной недостаточности. При «парциальной» дыхательной недостаточности, когда у больных отмечается только одышка, или одышка сочетается с артериальной гипоксемией, но гиперкапния отсутствует, целесообразна достаточно высокая скорость подачи кислорода: увлажненная 40–60 % смесь кислорода с воздухом подается со скоростью 6–9 л в минуту. При «тотальной» дыхательной недостаточности, когда обнаруживаются все ее проявления (одышка, гипоксия и гиперкапния), кислородотерапия проводится в гораздо более осторожном режиме: 30 % кислородно-воздушная смесь подается со скоростью 1–2 л в минуту. Это связано с тем, что при гиперкапнии дыхательный центр теряет чувствительность к углекислому газу, и в качестве фактора, стимулирующего активность дыхательного центра, начинает выступать гипоксия. В этих условиях чрезмерно активная кислородная терапия способна привести к резкому уменьшению гипоксии, что в свою очередь ведет к угнетению дыхательного центра, прогрессированию гиперкапнии и возможному развитию гиперкапнической комы. При проведении оксигенотерапии у больных ХЛС с гиперкапнией требуется тщательное наблюдение за пациентами. При появлении признаков, свидетельствующих о нарастании гиперкапнии (сонливость, потливость, судороги, аритмия дыхания), вдыхание кислородной смеси следует прекратить. Для улучшения переносимости кислородотерапии можно провести курс лечения диуретиком — блокатором карбоангидразы *диакрбон*, уменьшающим выраженность гиперкапнии.

### Лечение ночной гипоксемии

Важными факторами в развитии и прогрессировании легочной гипертензии у больных хрони-

ческими неспецифическими заболеваниями легких являются эпизоды ночной гипоксемии, возникающей в фазу быстрого сна. Несмотря на то что в дневное время гипоксемия отсутствует или выражена незначительно, интермиттирующее снижение насыщения кислородом крови может приводить к стойкому повышению давления в легочной артерии.

Для выявления ночной гипоксемии требуется проведение неинвазивной оксиметрии во время сна. Особенно велика вероятность эпизодов ночной гипоксемии при наличии эритроцитоза, признаков легочной гипертензии у больного без выраженной дыхательной недостаточности и гипоксемии в дневное время.

При обнаружении ночной гипоксемии назначается малопоточная оксигенотерапия во время сна (кислород подается через носовую канюлю), даже в том случае, если  $\text{PaO}_2$  артериальной крови в дневное время превышает 60 мм рт. ст. Кроме того, целесообразно назначение на ночь пролонгированных препаратов теофиллина с длительностью действия 12 ч (*теодур, теолонг, теобилонг, теотард* по 0,3 г).

Длительная кислородная терапия не проводится пациентам с умеренной гипоксемией ( $\text{PaO}_2 > 60$  мм рт. ст.), так как 3-летнее рандомизированное исследование Gorecka и соавт. не выявило положительного влияния длительной кислородной терапии на выживаемость больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией.

## Лечение ингаляциями оксида азота

Ингаляционный оксид азота обладает мощным селективным вазодилатирующим эффектом на сосуды малого круга кровообращения и практически не влияет на системное артериальное давление, не вызывая артериальной гипотензии. В настоящее время установлено, что комбинация ингаляций оксида азота и кислорода оказывает значительно более благоприятное влияние на легочную гемодинамику (более выраженное снижение давления в легочной артерии и пульмонального сосудистого сопротивления), чем только кислородная терапия. Кроме того, установлено также, что ингаляции оксида азота предотвращают и даже способны вызывать обратное ремоделирование легочных сосудов и правого желудочка. Учитывая все вышесказанное, можно предположить, что, возможно, в дальнейшем будет доказана возможность длительного лечения ингаляциями оксида азота в амбулаторных условиях.

## Хирургическое уменьшение легочного объема

Хирургическая редукция легочного объема (уменьшение избыточного легочного объема) — паллиативная операция, производится лишь у больных с преимущественно эмфизематозной формой ХОБЛ с тяжелой степенью дыхательной недостаточности. Резекция избыточного объема легочной ткани приводит к улучшению механики легких, грудной клетки, дыхательной мускулатуры, уменьшению одышки, положительно влияет на легочную гемодинамику, в определенной мере способствует снижению давления в легочной артерии, оказывает положительное влияние на функцию правого желудочка, уменьшает давление вокруг камер сердца (т. е. уменьшает так называемую «эмфизематозную сердечную тампонаду»).

Однако следует отметить, что хирургическая редукция легочного объема у больных легочной гипертензией вследствие ХОБЛ не является рутинным мероприятием и нуждается в обстоятельном дальнейшем изучении с позиций доказательной медицины.

## Особенности лечения легочной артериальной гипертензии, возникающей при поражении левых отделов сердца

Заболевание левых отделов сердца — наиболее частая причина развития легочной артериальной гипертензии, при этом речь идет о развитии венозной (посткапиллярной, пассивной) легочной гипертензии.

Основные заболевания левых отделов сердца, приводящие к развитию легочной гипертензии можно сгруппировать следующим образом:

- вызывающие нарушение диастолической функции левого желудочка (артериальная гипертензия — гипертоническое сердце, ишемическая кардиопатия, дилатационная, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатия, констриктивный перикардит; аортальный стеноз);
- вызывающие повышение давления в левом предсердии (стеноз левого атриовентрикулярного отверстия и митральная недостаточность; тромб левого предсердия; миксома левого предсердия).

Следует заметить, что заболевания первой группы, вызывающие первоначально диастолическую недостаточность и нарушение опорожнения ле-

вого предсердия, и вследствие этого легочную гипертензию, в последующем, конечно, при постепенном прогрессировании приводят и к нарушению систолической функции левого желудочка, что способствует дальнейшему росту давления в легочной артерии.

Приступая к лечению легочной артериальной гипертензии при поражении левых отделов сердца, необходимо четко представлять ее основные патогенетические факторы, которые можно охарактеризовать следующим образом:

- пассивное посткапиллярное (венозное) повышение давления с последующим чисто механическим ростом давления в легочной артерии в связи с нарушением опорожнения легочных вен в левое предсердие;
- гипоксическая легочная вазоконстрикция (рефлекс Эйлера-Лильестранда), носящая вначале компенсаторный характер, так как направлена на перераспределение крови от плохо вентилируемых к хорошо вентилируемым участкам легких; в последующем эта компенсаторная реакция становится патологической длительной, распространенной, вызывает стабилизацию высокого давления в легочной артерии;
- развитие под влиянием хронической вазоконстрикции структурных изменений в стенке легочной артерии и ее ветвей (пролиферация гладкомышечных клеток, утолщение средней оболочки, эксцентрическое утолщение интимы), сопровождающихся повышенной агрегацией тромбоцитов, образованием пристеночных тромбов; указанные изменения способствуют дальнейшему росту давления в легочной артерии и его стабилизации;
- дисфункция эндотелия, в том числе легочных сосудов, характеризующаяся снижением продукции вазодилатирующих веществ (в первую очередь оксида азота, простациклина, фактора гиперполяризации и др.), обладающих также антиагрегантным действием) и значительным увеличением синтеза веществ, вызывающих рост сосудистого сопротивления в легких в связи с их спазмом (тромбоксан, эндотелин и др. вещества) и повышающих агрегацию тромбоцитов;
- повышенная вязкость крови вследствие вторичного эритроцитоза и гиперфибриногенемии;
- поражение легочного русла в результате повторных тромбозов мелких ветвей легочной артерии или образования тромбов *in situ*.

Длительно существующая легочная гипертензия приводит к развитию правожелудочковой недо-

статочности, чему способствует так называемое межжелудочковое взаимодействие, которое заключается в следующем. При систолической дисфункции левого желудочка происходит его дилатация, увеличивается конечный диастолический объем. Дилатированный левый желудочек сдавливает правый желудочек, что затрудняет, в свою очередь, его наполнение в диастолу. Таким образом, у больных с поражением левых отделов и легочной гипертензией с течением времени обязательно развивается диастолическая и систолическая дисфункция правого желудочка.

Основными принципами лечения легочной артериальной гипертензии у больных с поражением левых отделов сердца являются мероприятия, описанные ниже.

### Снижение конечного диастолического давления в левом желудочке

Снижение конечного диастолического давления в левом желудочке способствует опорожнению левого предсердия и, следовательно, уменьшению легочной гипертензии. Снизить конечное диастолическое давление в левом желудочке можно путем повышения его сократительной способности и, значит, сердечного выброса. С этой целью применяются лекарственные средства, которые используются для лечения хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (систолическая форма сердечной недостаточности). Подробно об этом см. в соответствующей главе. Здесь же только отметим, что в лечении систолической формы хронической сердечной недостаточности применяются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторы, сердечные гликозиды (в первую очередь при фибрилляции предсердий), диуретики, блокаторы альдостероновых рецепторов (в частности, спиронолактон, верошпирон, который не только тормозит реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах, но также тормозит развитие фиброза в сердце и легких, улучшает диффузию и газообмен в легких). Методики лечения указанными средствами и особенности их применения подробно описаны в главе «Лечение хронической сердечной недостаточности».

При выраженном аортальном стенозе уменьшить высокое конечное диастолическое давление в левом желудочке можно только с помощью хирургического лечения порока.

Следует также учесть, что правильное лечение артериальной гипертензии гипотензивными

средствами с достижением целевых уровней артериального давления значительно уменьшает периферическое сосудистое сопротивление, следовательно, постнагрузку, что, конечно, облегчает работу сердца и опосредованно способствует уменьшению давления в легочной артерии.

## Улучшение диастолической функции левого желудочка

Устранение диастолической дисфункции (улучшение диастолического расслабления) левого желудочка приводит к улучшению опорожнения левого предсердия и уменьшению легочной гипертензии. Заболевания, вызывающие диастолическую дисфункцию левого желудочка, указаны выше.

К сожалению, в настоящее время возможности улучшения диастолической функции левого желудочка очень невелики.

По сути, это прежде всего применение *ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента*, так как они обладают наибольшей эффективностью при диастолической форме сердечной недостаточности, что объясняется следующим:

- уменьшением выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка;
- торможением развития фиброза в миокарде и, следовательно, улучшением эластических его свойств и способности расслабляться в диастолу.

Подобными эффектами обладают также *антагонисты рецепторов ангиотензина II* (валсартан, кандесартан, лозартан и др.).

Установлено также, что способностью тормозить развитие фиброза в миокарде и улучшать диастолическую функцию левого желудочка обладает антагонист альдостерона *спиронолактон* (*верошпирон*), который применяется в комплексной терапии сердечной недостаточности.

Диастолическую функцию левого желудочка у больных артериальной гипертензией улучшают *антагонисты кальция*, они способствуют активному расслаблению миокарда, уменьшают гипертрофию миокарда левого желудочка и, кроме того, уменьшают пульмональное сосудистое сопротивление и давление в легочной артерии. Однако следует помнить, что антагонисты кальциевых каналов противопоказаны при снижении сократительной функции миокарда, так как сами могут ее снижать.

В лечении диастолической дисфункции левого желудочка у многих больных могут быть эффективны  *$\beta$ -адреноблокаторы*. Они уменьшают вы-

раженность гипертрофии миокарда левого желудочка, снижают его жесткость, увеличивают продолжительность диастолы за счет урежения частоты сокращений сердца. В конечном итоге указанные эффекты приводят к уменьшению легочной гипертензии.

Важно отметить, что в лечении диастолической формы хронической сердечной недостаточности (т. е. сердечной недостаточности с нормальной фракцией выброса) сердечные гликозиды не показаны, однако при тахисистолической форме фибрилляции предсердий могут быть применены.

## Снижение давления в левом предсердии

Вышеизложенные мероприятия по снижению конечного диастолического давления в левом желудочке и по уменьшению его диастолической дисфункции улучшают опорожнение левого предсердия, следовательно, снижают давление в нем, что в свою очередь уменьшает легочную гипертензию. При выраженном митральном стенозе повышенное давление в левом предсердии и легочной артерии снижается после *комиссуротомии*.

Уменьшить давление в левом предсердии можно также с помощью *диуретиков* и *венодилаторов*. Однако следует помнить о том, что эти препараты могут чрезмерно снизить преднагрузку (т. е. возврат крови в правый желудочек) и затем привести к уменьшению сердечного выброса.

## Особенности лечения легочной артериальной гипертензии при врожденных пороках сердца

Основным методом лечения легочной гипертензии у больных с врожденными пороками сердца является своевременное оперативное лечение пороков.

При развитии синдрома Эйзенменгера (тяжелой легочной гипертензии с высоким общелегочным сосудистым сопротивлением, обусловленным обширными склеротическими облитерирующими изменениями в легочных артериях) возможно применение аналогов простаглицлина (эпопростенола, трепростинила) и антагониста рецепторов к эндотелину бозентана.

Рекомендуется оксигенотерапия, если она достоверно повышает насыщение крови кислоро-

дом, улучшает клиническое состояние больных и качество их жизни.

При наличии синдрома гипервязкости крови (он развивается при гематокрите больше 65 %) проводится флеботомия (кровопускание) с удалением 250 мл крови с последующей заменой равным объемом 5 % раствора глюкоза или изотонического раствора натрия хлорида. Кровопускания делаются 2–3 раза в год.

При развитии правожелудочковой недостаточности можно применять диуретики.

При III или IV функциональном классе легочной гипертензии у больных с врожденными пороками сердца может обсуждаться трансплантация легких с коррекцией порока сердца или одновременная трансплантация сердца и легких.

### Особенности лечения легочной артериальной гипертензии при синдроме сонных апноэ

Синдром сонных апноэ — периодически наступающая остановка дыхания во сне длительностью более 10 секунд в сочетании с постоянным сильным храпом и частыми пробуждениями, сопровождающаяся выраженной дневной сонливостью. Синдромы сонных апноэ по происхождению подразделяются на центральные (возникают вследствие нарушения центральных механизмов регуляции дыхания, при этом отсутствуют дыхательные движения и поток воздуха через носоглотку), обструктивные (при этом имеется сужение верхних дыхательных путей различного генеза), смешанные. Одним из патогенетических факторов при синдроме сонных апноэ является развитие легочной артериальной гипертензии. О патофизиологии синдрома сонных апноэ и его клинических проявлениях см. в 3-м томе руководства «Диагностика болезней внутренних органов».

Специфических медикаментозных методов лечения легочной артериальной гипертензии при синдроме сонных апноэ не существует. Патофизиологически обоснованной является коррекция дыхательных расстройств во время сна, что уменьшает гипоксемию во время сна и уменьшает давление в легочной артерии. В настоящее время используются следующие виды коррекции дыхательных расстройств при синдроме сонных ночных апноэ:

- ночная кислородотерапия, при этом выбор адекватного уровня кислородотерапии проводится с учетом данных полисомнографии;

- неинвазивная вентиляция легких с непрерывным положительным давлением в дыхательных путях как на вдохе, так и на выдохе в ночной период (наиболее обоснованный вид лечения);
- хирургическая коррекция при синдроме обструктивного сонного апноэ (реконструктивные операции на уровне глотки);
- ортопедическая коррекция (использование индивидуальных ротовых аппликаторов, которые уменьшают ступень и выраженность дыхательных нарушений при легком течении синдрома обструктивных апноэ).

Большое значение имеют принципы консервативного лечения синдрома сонных апноэ:

- поднять головной конец кровати на 20 см;
- не спать на спине;
- прекратить употребление (особенно на ночь) снотворных, транквилизаторов, алкоголя);
- нормализовать массу тела;
- восстановить носовое дыхание;
- лечить основное заболевание (например, ожирение, гипотиреоз, патологию носоглотки и др.).

### Особенности лечения порто-пульмональной артериальной гипертензии

Легочная артериальная гипертензия развивается у 2–3 % больных с циррозом печени и портальной гипертензией. Механизм развития порто-пульмональной артериальной гипертензии неизвестен. Возможно, играет роль накопление в крови большого количества вазоконстрикторных и вазопротерогенных веществ, в частности, серотонина, которые в норме проходят метаболизм в печени и выделяются ею.

Лечение порто-пульмональной артериальной гипертензии пока окончательно не разработано. Могут быть рекомендованы *ингаляции кислорода* для поддержания сатурации артериальной крови кислородом на уровне выше 90 %, диуретики (для борьбы с отеками, асцитом). Не следует применять у больных с циррозом печени и порто-пульмональной гипертензией антикоагулянты и антиагреганты в связи с высоким риском кровотечений (в частности, из варикозно расширенных вен пищевода) и развития тромбоцитопении.

При отсутствии существенного увеличения сердечного выброса и умеренной легочной артериальной гипертензии можно провести острую вазореактивную пробу и при положительном



ответе назначить лечение *антагонистами кальция*.

$\beta$ -Адреноблокаторы, применяемые для лечения портальной гипертензии и снижения риска кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, не рекомендуются при развитии легочной гипертензии, так как могут усиливать дисфункцию правого желудочка.

При порто-пульмональной артериальной гипертензии не рекомендуются препараты простаглицлина и его аналоги, так как установлено, что они увеличивают частоту и быстроту развития асцита и спленомегалии.

Антагонист рецепторов к эндотелину бозентан не применяется при порто-пульмональной артериальной гипертензии в связи с возможной гепатотоксичностью.

### **Особенности лечения легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани**

Легочная артериальная гипертензия — хорошо известное осложнение таких системных заболеваний соединительной ткани, как системная склеродермия, системная красная волчанка, смешанное соединительнотканное заболевание. Реже легочная артериальная гипертензия наблюдается при дерматомиозите, ревматоидном артрите, первичном синдроме Шегрена. При системных заболеваниях соединительной ткани легочная артериальная гипертензия может быть ассоциирована с интерстициальным легочным фиброзом или быть следствием непосредственного вовлечения сосудов малого круга кровообращения в пролиферативный процесс (при отсутствии явного паренхиматозного легочного поражения или хронической гипоксии). Кроме того, может иметь место легочная венозная гипертензия, обусловленная поражением левого желудочка.

Среди всех системных заболеваний соединительной ткани легочная артериальная гипертензия наиболее часто (в 10–12 % случаев) наблюдается при системной склеродермии, особенно при CREST-синдроме (кальциноз, синдром Рейно, поражение пищевода, склеродактилия, телеангиэктазии).

Патоморфологические изменения в легочных сосудах при легочной гипертензии, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани, в целом почти такие же, как при идиопатической легочной артериальной гипертензии. Наряду с этим встречаются и такие изменения,

как веноокклюзионные поражения и гемангиоматоз легочных капилляров. Патофизиологические механизмы, приводящие к развитию легочной артериальной гипертензии у больных системными заболеваниями соединительной ткани, окончательно не выяснены. Предполагается существенная роль спазма легочных сосудов — так называемый легочный синдром Рейно. Обнаружение в крови антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, отложения в сосудистой стенке иммуноглобулина G. компонентов комплекса позволяют предполагать большую роль иммунологических механизмов.

Лечение легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, представляет значительно большие трудности, чем лечение идиопатической легочной артериальной гипертензии. Иммунодепрессантная терапия может оказаться эффективной, но лишь у небольшой части больных, страдающих не системной склеродермией, а другими системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, дерматомиозит и др.). Длительное лечение антагонистами кальция менее эффективно, чем при идиопатической легочной артериальной гипертензии. Не определена окончательно целесообразность и соотношения польза-риск лечения антикоагулянтами.

Badesch и соавт. (2000) в ходе 3-месячного рандомизированного исследования влияния лечения эпопростенолом больных системной склеродермией с легочной гипертензией установили улучшение толерантности к физической нагрузке, показателей легочной гемодинамики, уменьшение клинической симптоматики, но вместе с тем выживаемость больных не увеличилась.

Сходные результаты получены Rubin и соавт. (2002) при лечении легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани антагонистом рецепторов к эндотелину бозентаном, но однако улучшение показателей легочной гемодинамики, толерантности к физической нагрузке было менее выраженным по сравнению с пациентами, страдавшими идиопатической легочной артериальной гипертензией.

В итоге можно заключить, что в лечении больных с легочной артериальной гипертензией, развившейся вследствие системных заболеваний соединительной ткани, можно применять вазодилататоры (антагонисты кальция, синтетический простаглицлин, эпопростенол, аналоги простаглицлина, антагонист рецепторов к эндотелину бозентан), но они не увеличивают выживаемость

больных и эффективность их ниже, чем при идиопатической легочной артериальной гипертензии.

### **Особенности лечения легочной артериальной гипертензии при вено-окклюзионной болезни легких и гемангиоматозе легочных капилляров**

Вено-окклюзионная болезнь легких и гемангиоматоз легочных капилляров весьма сходны в отношении изменений легочной паренхимы, наблюдаемых при этих заболеваниях (легочный гемосидероз, интерстициальный отек, дилатация лимфатических сосудов, легочный артериальный интимальный фиброз, гипертрофия срединного слоя артерий).

Описаны семейные случаи вено-окклюзионной болезни легких и гемангиоматоза легочных капилляров. Представляет большой интерес факт обнаружения у больных с вено-окклюзионной болезнью легких мутации гена BMPR2, эта же мутация выявлена у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией. Существует точка зрения о том, что, возможно, вено-окклюзионная болезнь легких, гемангиоматоз легочных капилляров и легочная артериальная гипертензия (см. раздел 1 в классификации легочной гипертензии, Венеция, 2003) являются компонентами одного заболевания.

Лечение легочной гипертензии при вено-окклюзионной болезни легких и гемангиоматозе легочных капилляров проводится, в основном, так же, как идиопатической легочной артериальной гипертензии. Однако следует учесть, что вазодилататоры, в частности, эппростенол, должны применяться с большой осторожностью в связи с большим риском развития отека легких.

Вместе с тем имеются данные об очевидном клиническом улучшении у отдельных пациентов при лечении эппростенолом. Однако отсутствуют сведения о возможности применения для лечения легочной гипертензии при вено-окклюзионной болезни легких и гемангиоматозе легочных капилляров антагонистов рецепторов к эндотелину. Лечение названными препаратами этой группы больных может быть предпринято только в специализированных центрах при полной уверенности в точном диагнозе и информированности больного о возможных побочных эффектах. Считается, что только трансплантация легких является наиболее действенным и оптимальным методом лечения вено-окклюзионной болезни легких и гемангиоматоза легочных капилляров.

### **Особенности лечения легочной артериальной гипертензии у ВИЧ-инфицированных больных**

Согласно данным Orgavil и соавт. (1997), легочная гипертензия развивается приблизительно у 0,57 % ВИЧ-инфицированных пациентов, причем механизмы ее развития неизвестны. Предположительные патогенетические факторы — это вторично воздействие ВИЧ-инфекции через цитокины, ростовые факторы и эндотелин-1. Это предположение подтверждается обнаружением в периваскулярном пространстве воспалительных клеток при легочной гипертензии у ВИЧ-инфицированных больных.

Лечение легочной артериальной гипертензии у ВИЧ-инфицированных больных разработано недостаточно. Лечение пероральными антикоагулянтами противопоказано в связи с развитием тромбоцитопении и неблагоприятными взаимодействиями антикоагулянтов и противовирусных средств.

Трансплантация легких больным с ВИЧ-инфекцией не производится.

На основании имеющихся в литературе небольшого количества сообщений (как правило, не контролируемых) можно сделать заключение о благоприятном влиянии на легочную гемодинамику комбинированной противовирусной терапии, лечения эппростенолом и, возможно, бозентаном.

Однако для окончательного решения вопроса о целесообразности и эффективности лечения легочной артериальной гипертензии у ВИЧ-инфицированных больных эппростенолом, антагонистами эндотелиновых рецепторов, ингибитором фосфодиэстеразы-5 силденафилом требуется проведение дальнейших, обширных исследований с позиций доказательной медицины.

### **Диспансерное наблюдение больных с легочной гипертензией**

Больные с легочной гипертензией должны на протяжении всей жизни находиться на диспансерном учете, желательнее в специализированных центрах.

Каждые 3 месяца больные должны посещать врача, при этом выполняются следующие мероприятия: оценка данных анамнеза (выяснение течения заболевания), жалоб, клинической симптоматики; заполнение опросника качества жизни; ЭКГ; рентгенография грудной клетки (1 раз

в год); исследование газов крови. Каждые 6 месяцев необходимо выполнять тест с 6-минутной ходьбой и проходить эхокардиографическое исследование с определением среднего давления

в легочной артерии. Указанные исследования позволяют сделать заключение об эффективности лечения легочной артериальной гипертензии и прогнозе.

Этиологическое лечение .....	318
Применение противовоспалительных и противокашлевых средств .....	319
Эвакуация экссудата .....	319
Повышение общей реактивности организма и иммуномодулирующая терапия .....	319
Дезинтоксикация и коррекция нарушений белкового обмена .....	319
Физиотерапия, ЛФК, массаж .....	320

**Плеврит** — воспаление листков плевры с образованием на их поверхности фибрина (сухой, фибринозный плеврит) или скоплением в плевральной полости экссудата различного характера (экссудативный плеврит).

Лечение больных плевритом включает следующие мероприятия.

### Этиологическое лечение

Лечение основного заболевания, воздействие на причину заболевания нередко приводит к устранению или уменьшению симптоматики плеврита.

Различают следующие этиологические формы плевритов:

- а) плевриты инфекционной этиологии. Вызываются бактериальными возбудителями (пневмококк, стафилококк, стрептококк, грам-отрицательная флора и др.), вирусами, риккетсиями, микоплазмой, грибами, простейшими (амебиаз), паразитами (эхинококкоз), возбудителями туберкулеза, сифилиса, бруцеллеза, брюшного тифа. Наиболее часто инфекционные плевриты наблюдаются при пневмонии различной этиологии и туберкулезе, но могут встречаться и изолированно, будучи вызванными вышеперечисленными микроорганизмами;
- б) плевриты и плевральные выпоты неинфекционной этиологии. Вызываются следующими причинами:
  - опухоли (40 % всех плевритов), это может быть первичная опухоль плевры мезотелиома; метастазы опухоли в плевру; лимфогранулематоз; лимфосаркома и дру-

гис опухоли; синдром Мейгса (плеврит и асцит при раке яичников), последствия лучевой терапии;

- аллергическое воспаление плевры (лекарственная аллергия, экзогенный аллергический альвеолит);
- вследствие диспротеинемии, снижения коллоидно-осмотического давления плазмы крови (нефротический синдром, цирроз печени, синдром мальабсорбции);
- системные заболевания соединительной ткани (СКВ, дерматомиозит, склеродермия, ревматоидный артрит); ревматизм; системный васкулит;
- спонтанный пневмоторакс;
- травма и оперативное вмешательство;
- тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт легкого;
- другие причины: панкреатит («ферментативный» плеврит), лейкозы; геморрагические диатезы; постинфарктный синдром; периодическая болезнь, хроническая почечная недостаточность, гипотиреоз, гипоплазия лимфатических сосудов при «синдроме желтых ногтей».

Практически наиболее частыми причинами плевритов бывают пневмония, туберкулез, злокачественные опухоли, системные заболевания соединительной ткани.

Если плеврит имеет туберкулезную этиологию, проводится специфическая противотуберкулезная терапия; при пневмонии проводится соответствующая антибактериальная терапия (см. гл. «Лечение пневмонии»); если диагностированы системные заболевания соединительной ткани, проводится лечение иммунодепрессантами (глюкокортикоидами и цитостатиками).

При лечении парапневмонического экссудативного плеврита целесообразно проводить антибактериальную терапию с учетом чувствительности флоры экссудата, полученного при плевральной пункции. Однако нередко антибактериальную терапию экссудативного плеврита приходится начинать эмпирически, при этом следует учитывать условия возникновения экссудативного плеврита (при внегоспитальной пневмонии; у больных, находящихся на ИВЛ); как указывалось ранее в главе «Лечение псев-

монии», выяснение этих обстоятельств имеет значение для решения вопроса о возможном виде возбудителя, вызвавшего пневмонию и экссудативный плеврит.

Кроме того, следует учесть, что наиболее частыми возбудителями парапневмонических экссудативных плевритов в настоящее время являются:

- грамположительные аэробные микроорганизмы (золотистый стафилококк, пиогенный стрептококк);
- грамотрицательные аэробные возбудители (клебсиелла, гемофильная палочка, кишечная палочка, синегнойная палочка и др.);
- аэробные бактерии (фузобактерии, бактероиды, пептострептококки и др.);
- полимикробные ассоциации.

В главе «Лечение пневмонии» представлены антибиотики, эффективные при названных видах инфекции. Здесь лишь подчеркнем, что обычно приходится применять ингибиторзащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам); цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, ингибиторзащищенный цефоперазон/сульбактам) и IV поколения (цефепим); карбапенемы (имипенем, меропенем); линкомицин; антиаэробный препарат метронидазол. Высокоэффективная комбинированная терапия: цефалоспорины III-IV поколения или фторхинолоны + метронидазол; линкомицин + метронидазол.

Аминогликозиды применяются реже, они хуже проникают в плевральную полость.

Если не удастся установить этиологию экссудативного плеврита, его расценивают как самостоятельное заболевание и назначают антибактериальную терапию, как при острой пневмонии.

## Применение противовоспалительных и противокашлевых средств

Противовоспалительные средства способствуют быстрейшему купированию плеврита, оказывают болеутоляющее действие. Назначают нестероидные противовоспалительные средства, вольтарен или индометацин — по 0,025 г 3 раза в день и др.) в течение 7–10 дней.

При сухих плевритах и выраженном болезненном кашле назначают противокашлевые средства (дионин, кодеин по 0,01 г 2–3 раза в день и др. — см. гл. «Лечение пневмонии»).

## Эвакуация экссудата

Эвакуация экссудата с помощью плевральной пункции преследует две цели: предупреждение развития эмпиемы и устранение функциональных расстройств, связанных со сдавлением жизненно важных органов.

Плевральную жидкость следует эвакуировать при больших экссудатах, вызывающих одышку, смещение сердца или если граница тупости при перкуссии легких спереди доходит до II ребра. Следует удалять одновременно не более 1,5 л жидкости во избежание коллапса. По вышеизложенным показаниям плевральную пункцию производят даже в раннем периоде экссудативного плеврита.

В остальных случаях плевральную пункцию с удалением экссудата лучше проводить в фазе стабилизации или даже резорбции, так как ранняя эвакуация выпота ведет к нарастанию отрицательного давления в плевральной полости, что способствует накоплению экссудата. При экссудативном плеврите неспецифической инфекционной этиологии после удаления экссудата целесообразно вводить в плевральную полость антибактериальные и антисептические средства (диоксидин).

При развитии острой эмпиемы плевры необходимо удаление гнойного экссудата с последующим дренированием полости плевры и введением в полость плевры антибиотиков.

Хроническую эмпиему плевры лечат оперативным путем.

## Повышение общей реактивности организма и иммуномодулирующая терапия

Указанные мероприятия выполняются при тяжелом течении плеврита аналогично тому, как это рекомендовалось при лечении затяжной пневмонии.

## Дезинтоксикация и коррекция нарушений белкового обмена

Эти мероприятия выполняются при экссудативном плеврите и эмпиеме плевры. С дезинтоксикационной целью назначаются внутривенные капельные вливания гемодиализа, некомпенсана, раствора Рингера, 5 % раствора глюкозы.

Для коррекции белкового дефицита производится переливание 150 мл 10 % раствора альбумина 1 раз в 2–3 дня 3–4 раза, 200–400 мл нативной и свежемороженой плазмы 1 раз в 2–3 дня 2–3 раза, вводится внутримышечно 1 мл ретаболила 1 раз в 2 недели, (2–3 инъекции).

### **Физиотерапия, ЛФК, массаж**

В ранней стадии фибринозного плеврита рекомендуется полуспиртовые согревающие компрессы, электрофорез с кальция хлоридом. При экссудативном плеврите физиотерапия проводится

в фазе разрешения (рассасывания экссудата) с целью быстрого исчезновения экссудата, уменьшения плевральных спаек. Рекомендуются электрофорез с кальция хлоридом, гепарином, дециметровые волны (аппарат «Волна-2»), парафинотерапия.

После стихания острых явлений показан ручной и вибрационный массаж грудной клетки.

После лечения в стационаре больные могут быть направлены на санаторно-курортное лечение в местные пригородные санатории и на курорты Южного берега Крыма.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (болезнь Хаммена-Рича) — диссеминированное заболевание легких неизвестной этиологии, характеризующееся воспалением легочного интерстиция и альвеол, дезорганизацией структурно-функциональных единиц легочной паренхимы, приводящее к развитию прогрессирующего пневмофиброза, рестриктивных изменений в легких, нарушению газообмена и неуклонно нарастающей дыхательной недостаточности.

Этиологического лечения не существует в связи с невыясненностью этиологии заболевания. Предполагается (но окончательно не доказана) роль вирусной инфекции (вируса гепатита С, аденовирусов, вируса Эпштейна-Барра и др.). Триггерными (пусковыми) факторами, провоцирующими развитие идиопатического фиброзирующего альвеолита могут служить профессиональные факторы: воздействие металлической, древесной, хлопковой, каменноугольной и других видов пыли, различных других агрессивных производственных факторов. Однако следует подчеркнуть, что различные виды производственной пыли вызывают прежде всего пневмокониоз, но могут способствовать развитию идиопатического фиброзирующего альвеолита.

Определенно установлена роль генетической предрасположенности в развитии заболевания: наследственный полиморфизм генов, кодирующих белки, участвующие в процессинге и презентации аутоантигенов легочной ткани Т-лимфоцитам; дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина; снижение Т-супрессорной функции лимфоцитов.

## Патогенез

Современное лечение идиопатического фиброзирующего альвеолита строится с учетом основных факторов патогенеза. В развитии идиопатического фиброзирующего альвеолита участвуют следующие механизмы:

- развитие персистирующих аутоиммунных процессов в легочной интерстициальной ткани: синтезируются антитела к легочным аутоантигенам (протеину с молекулярной массой 70–90 кДа, расположенному на альвелоцитах, и нативиуму коллагену), далее образуются иммунные комплексы в легких, развива-

ется персистирующий аутоиммунный воспалительный процесс в интерстиции и альвелолах;

- пролиферация и активация альвеолярных макрофагов (продуцируют провоспалительные факторы интерлейкин-1 и лейкотриен  $B_4$ , способствуют росту и пролиферации фибробластов, которые интенсивно синтезируют коллаген матрикса, эластин, ингибиторы протеолиза, вызывая развитие фиброза);
- активация и пролиферация нейтрофильных лейкоцитов, эозинофилов, тучных клеток; при этом происходит выделение протеаз, кислородных радикалов, медиаторов воспаления — указанные вещества стимулируют воспаление и развитие фиброза в интерстициальной ткани легких;
- повреждение альвелоцитов 2 типа, которые продуцируют фиброгенные факторы — фактор некроза опухоли —  $\alpha$ , трансформирующий фактор —  $\beta$ ;
- дисбаланс в соотношении Т-хелперов с отчетливым снижением количества и функциональной активности Т-супрессоров и преобладанием Т-хелперов, что создает благоприятные условия для развития аутоиммунных реакций;
- активация цитотоксических Т-лимфоцитов, гиперпродукция ими гамма-интерферона, который активирует альвеолярные макрофаги (об их роли в развитии фиброзирующего альвеолита сказано выше);
- повышенная продукция лимфоцитами лимфокинов, способствующих пролиферации фибробластов и повышающих способность альвеолярных макрофагов синтезировать коллаген;
- дисбаланс в системе протеазы — антипротеолиз с гиперпродукцией протеолитических ферментов;
- активация перекисного окисления липидов с образованием большого количества свободных радикалов, перекисей, стимулирующих процессы фиброза в легких.

Резюмируя, можно сказать, что в основе патогенеза идиопатического фиброзирующего альвеолита лежит развитие аутоиммунного воспали-

ния в интерстиции легких и альвеолах, и прогрессирующего фиброза в интерстициальной ткани легких.

## Диагноз

В 2000 г. Американское торакальное общество и Европейское респираторное общество предложили следующие критерии вероятного диагноза идиопатического фиброзирующего альвеолита.

### Большие критерии

1. Исключение других интерстициальных заболеваний легких, вызванных известными причинами, такими, как прием лекарств, экспозиции к вредным факторам внешней среды, системные заболевания соединительной ткани.
2. Изменения функции внешнего дыхания, включающие рестриктивные изменения и нарушение газообмена.
3. Двусторонние ретикулярные изменения в базальных отделах легких с минимальными изменениями по типу «матового стекла» по данным компьютерной томографии высокого разрешения.
4. Отсутствие признаков, свидетельствующих об альтернативном диагнозе, по данным трансбронхиальной биопсии или бронхоальвеолярного лаважа.

### Малые критерии

1. Возраст старше 50 лет.
2. Незаметное, постепенное появление диспноэ при физической нагрузке.
3. Длительность заболевания более 3 месяцев.
4. Инспираторная крепитация в базальных отделах легких.

Наличие всех 4-х больших критериев и как минимум 3-х из 4-х малых критериев повышает вероятность правильного диагноза идиопатического фиброзирующего альвеолита.

«Золотым стандартом» диагностики идиопатического фиброзирующего альвеолита является открытая биопсия легких и обнаружение типичной морфологической картины в биоптатах: плотный фиброз легочной ткани, пятнистый негомогенный тип распределения морфологических изменений — чередование неизмененных легочных единиц, очагов интерстициального воспаления, фиброза и кистозных («сотовых») изменений. Flaherty и соавт. (2002) считают несо-

бязательной биопсию легких, если компьютерная томография легких высокого разрешения обнаруживает картину «сотового» легкого или выраженный фиброз (более 25 % площади доли легкого).

## Программа лечения

Исходя из патогенеза, можно предложить следующую программу лечения при идиопатическом фиброзирующем альвеолите:

1. Немедикаментозное лечение и реабилитационные мероприятия.
2. Медикаментозная терапия:
  - использование противовоспалительных средств (монотерапия глюкокортикоидами, комбинация глюкокортикоидов и цитостатиков);
  - применение антифиброзных препаратов (колхицин и ранес — пеницилламин);
  - антиоксидантная терапия.
3. Трансплантация легких

Данная лечебная программа преследует основную цель — улучшение или хотя бы стабилизацию функциональных нарушений системы дыхания, снижение скорости прогрессирования заболевания — улучшение качества жизни.

## Немедикаментозное лечение и реабилитационные мероприятия

Немедикаментозное лечение предусматривает проведение следующих мероприятий:

- длительная кислородная терапия (показана при парциальном напряжении кислорода в крови  $PaO_2 < 55$  мм рт. ст. и сатурации — насыщении крови кислородом  $SaO_2 < 88$  % в покое, или при  $PaO_2$  50–60 мм рт. ст. и  $SaO_2$  88 % в покое, при развитии хронического легочного сердца и симптоматического эритроцитоза); длительная кислородная терапия значительно улучшает качество жизни больных: уменьшается одышка, повышается толерантность к физическим нагрузкам, улучшаются показатели теста 6-минутной ходьбы и показатели легочной гемодинамики;
- регулярная вакцинация противогриппозными вакцинами (1 раз в год) и противопневмококковыми вакцинами (1 раз в 5 лет), что является профилактикой развития инфекционно-воспалительных процессов в легких, резко утяжеляющих течение заболевания.



При тяжелом прогрессирующем течении идиопатического фиброзирующего альвеолита и признаках выраженного аутоиммунного процесса применяются гемосорбция, плазмаферез.

Большое значение имеет выполнение реабилитационных программ под контролем и наблюдением врача, прошедшего специальную подготовку. Реабилитационные программы включают:

- регулярные физические тренировки с учетом степени дыхательной недостаточности, состояния сердечно-сосудистой системы, сопутствующих заболеваний;
- обучение пациента: объяснение пациенту сути заболевания, необходимости длительной кислородной терапии, рационального режима, профилактики инфекций верхних и нижних дыхательных путей, постоянного диспансерного наблюдения.

Правильное проведение комплекса реабилитационных мероприятий значительно улучшает качество жизни (уровень доказательности D).

## Медикаментозная терапия

Применяются лекарственные средства, подавляющие аутоиммунный воспалительный процесс в интерстиции и альвеолах, и тормозящие развитие и прогрессирование интерстициального фиброза.

## Монотерапия глюкокортикоидами

Пероральная глюкокортикоидная терапия является основой медикаментозной терапии идиопатического фиброзирующего альвеолита. Основными механизмами действия глюкокортикоидных препаратов являются: подавление аутоиммунных реакций в интерстициальной ткани легких и альвеолах, ингибирование миграции нейтрофилов и моноцитов в легочную ткань, нарушение синтеза провоспалительных цитокинов и лейкотриенов, подавление продукции фиброгенных веществ. Таким образом, глюкокортикоиды, с одной стороны, подавляют аутоиммунный воспалительный процесс, с другой — тормозят развитие соединительной ткани в интерстиции.

Из всех глюкокортикоидных препаратов наиболее часто применяют *преднизолон*, его начальная суточная доза при монотерапии составляет 1,0–1,4 мг/кг идеальной массы тела (не более 100 мг в сутки). Вся суточная доза принимается в 1 прием, утром (после завтрака). Допускается разделение суточной дозы на 2 приема, при этом 2/3 дозы больной принимает после завтрака, 1/3 дозы — через 2–3 часа. Лечение пред-

низолоном проводится с учетом возможности развития побочных эффектов и переносимости препарата. При хорошей переносимости первоначальная доза преднизолона принимается большим в течение 12 недель. Если в течение этого срока наступила стабилизация или даже улучшение состояния больного (об этом свидетельствует положительная динамика данных исследования функции внешнего дыхания, показателей насыщения крови кислородом и парциального напряжения кислорода в крови), в течение последующих 3 месяцев суточную дозу преднизолона постепенно уменьшают до 0,5 мг/кг, а далее в течение 6 месяцев — до 0,25 мг/кг. Прием поддерживающей дозы производится в течение 1,5–2 лет, иногда пожизненно.

Принято считать, что одним из наиболее значительных показателей, используемых для оценки эффективности проводимой глюкокортикоидной терапии, является определение диффузионной способности легких.

Если несмотря на применение преднизолона в указанных первоначальных высоких дозах, в течение 12 недель произошло ухудшение функциональных показателей, необходимо проводить лечение цитостатиками или комбинацией преднизолона и цитостатиков.

Длительная терапия глюкокортикоидными препаратами может осложниться развитием следующих системных побочных эффектов: системной артериальной гипертензией; нарушением толерантности к глюкозе (риск развития сахарного диабета, особенно у предрасположенных лиц, в частности, при наличии сахарного диабета у ближайших родственников); развитием кушингоидного синдрома, остеопороза, дерматопатии (эритема лица, истончение, легкая ранимость кожи, экхимозы, стрии, панникулит); язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. При длительном лечении системными глюкокортикоидами больные становятся предрасположенными к развитию различных инфекционно-воспалительных процессов, особенно верхних и нижних дыхательных путей. У многих больных появляются изменения со стороны нервно-психической сферы (нарушение настроения, психозы), возможно развитие значительно выраженных миопатий, в том числе поражения диафрагмы и межреберных мышц, что усиливает одышку.

Лечение глюкокортикоидами должно проводиться под регулярным врачебным контролем, при этом оценивается не только клиническая эффективность глюкокортикоидной терапии, но и своевременно выявляются побочные эффек-

ты глюкокортикоидных препаратов и производится их коррекция. При развитии артериальной гипертензии назначаются гипотензивная терапия, при развитии язвы желудка или двенадцатиперстной кишки — ингибиторы протонной помпы (омепразол), при выявлении сахарного диабета применяются диета № 9 и гипогликемизирующая терапия (у лиц пожилого возраста пероральные гипогликемизирующие средства, у лиц молодого возраста — инсулино-терапия).

С целью профилактики развития остеопороза назначаются препараты кальция, для своевременного выявления остеопороза необходимо периодически производить ультразвуковую костную денситометрию (этот метод наиболее доступен).

При развитии системных побочных эффектов целесообразно переводить больных на комбинированную терапию глюкокортикоидами и цитостатиками, что позволяет снизить дозу глюкокортикоидных препаратов.

Эффективность глюкокортикоидной терапии составляет около 30 %. Она наиболее эффективна на ранних стадиях заболевания (фаза интерстициального отека или альвеолита).

### Комбинированная глюкокортикоидная и цитостатическая терапия

Цитостатики обладают выраженным иммунодепрессантным эффектом, кроме того, они тормозят пролиферацию и метаболические процессы в моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, фибробластах, что обуславливает их противовоспалительный эффект и способствует тормозить развитие соединительной ткани. В обеспечении противовоспалительного действия цитостатических средств большую роль играет их способность угнетать продукцию провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками и моноцитами, и альвеолярными макрофагами.

Наиболее часто применяются цитостатические средства *азатиоприн (имуран)* и *циклофосфамид*. Как правило, цитостатики применяются в настоящее время в комбинации с глюкокортикоидами (комбинированная глюкокортикоидно-цитостатическая терапия). Комбинированная терапия является более эффективной по сравнению с монотерапией глюкокортикоидами (особенно на стадии альвеолита и интерстициального фиброза), позволяет уменьшить дозу глюкокортикоидов и, следовательно, выраженность их побоч-

ных эффектов, что особенно важно при длительной терапии.

Комбинированная терапия глюкокортикоидами и цитостатиками показана, таким образом, при отсутствии или недостаточности эффекта от лечения преднизолоном и при развитии побочных эффектов глюкокортикоидов (включение цитостатиков в комплексную терапию позволяет снизить суточную дозу преднизолона).

В международных документах по лечению идиопатического фиброзирующего альвеолита (International Consensus Statement, 2000; Costabel King, 2001) предпочтение отдается комбинированной терапии.

Вместе с тем установлено, что все-таки комбинированная терапия наиболее эффективна у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, имеющих более благоприятные факторы прогноза: возраст моложе 50 лет, женский пол, длительность одышки не более 1 года, наличие изменений по типу «матового стекла» на компьютерной томограмме легких высокого разрешения — т. е. наличие очагов снижения прозрачности легочных полей (уровень доказательности Д).

Используются следующие схемы комбинированной терапии (Рекомендации Американского торакального общества и Европейского респираторного общества, 2000) (табл. 9.1).

Комбинированная терапия проводится не менее 6 месяцев. В ходе лечения осуществляется динамическая оценка показателей клинического состояния, функциональной способности легких, степени насыщения крови кислородом, парциального напряжения в крови кислорода и углекислоты.

Необходимо учитывать возможность появления следующих *побочных эффектов цитостати-*

- угнетение гемопоэза (лейкопения, тромбоцитопения);
- предрасположенность и частое развитие инфекционно-воспалительных заболеваний (бактериальные, вирусные, грибковые инфекции);
- желудочно-кишечные расстройства;
- алопеция;
- угнетение функции половых желез.

Менее выраженный иммунодепрессивный эффект присущ азатиоприну по сравнению с циклофосфамидом. Азатиоприн также значительно реже вызывает побочные явления.

Монотерапия цитостатиками сейчас применяется редко. Однако при наличии противопоказаний к глюкокортикоидным препаратам

Таблица 9.1. Комбинированная терапия идиопатического фиброзирующего альвеолита

## Схемы комбинированной терапии преднизолоном и цитостатиками

Преднизолон: 0,5 мг/кг идеальной массы тела в сутки в течение 4 недель,

0,25 мг/кг идеальной массы тела в сутки в течение 8 недель.

Снижать дозу до 0,125 мг/кг в сутки или 0,25 мг/кг через день

+

Азатиоприн (имуран): 2–3 мг/кг идеальной массы тела в сутки (максимальная суточная доза 150 мг). Начальная доза 25–50 мг/сут, повышение дозы на 25 мг каждые 1–2 недели до достижения максимальной суточной дозы или

+

Циклофосфамид: 2 мг/кг идеальной массы тела в сутки (максимальная суточная доза 150 мг). Начальная доза 25–50 мг/кг/сут, повышение дозы на 25 мг каждые 1–2 недели до достижения максимальной суточной дозы

приходится проводить монотерапию цитостатиками. В этом случае предпочтение отдается азатиоприну, как менее токсичному препарату. Как указывалось ранее, азатиоприн имеет менее выраженный иммунодепрессантный эффект по сравнению с циклофосфамидом, но противовоспалительное действие у него более выражено. При монотерапии азатиоприн назначается в начальной суточной дозе 50–100 мг, затем через каждые 2–4 недели производится повышение дозы на 25–50 мг до достижения оптимальной (суточная доза препарата колеблется от 1 до 3 мг/кг, но максимальная доза не должна превышать 250 мг в сутки). При снижении числа лейкоцитов ниже 3000 в 1 мкл или тромбоцитов ниже 100 000 в 1 мкл дозу азатиоприна необходимо снизить, а при дальнейшем снижении количества тромбоцитов и лейкоцитов лечение азатиоприном следует прекратить.

Монотерапия циклофосфамидом в настоящее время практически не применяется.

## Применение антифиброзных препаратов

Ингибирование прогрессирующего фиброобразования в интерстициальной ткани легких является важнейшим патогенетическим методом лечения. Препаратами, ингибирующими синтез соединительной ткани в легких, являются D-пеницилламин, колхицин, альдактон (верошпирон).

Как указано в клинических рекомендациях «Пульмонология» Российского респираторного общества (2005), лечение пеницилламином не показано больным с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, так как его терапевтический эффект невелик, а побочные реакции при лечении D-пеницилламином могут быть значительно выраженными (в том числе нефротический синдром).

В проспективном контролируемом исследовании Selman и соавт. (1998) показано, что терапия больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом комбинацией D-пеницилламина с преднизолоном по своему клиническому эффекту не имела отличий от монотерапии преднизолоном.

Лечение колхицином считается более перспективным и менее опасным методом. Колхицин уменьшает продукцию макрофагами фибронектина, инсулиноподобного фактора роста, снижает превращение проколлагена в коллаген, ингибирует миграцию и пролиферацию фибробластов (Douglas, Ryu, Bjoraker и соавт., 1997).

Лечение колхицином рекомендуется проводить в сочетании с преднизолоном, при этом суточная доза колхицина колеблется от 0,6 до 1,2 мг, а суточная доза преднизолона составляет 10 мг. Эта методика была применена Peters и соавт. (1993). Авторы установили, что колхицин в комбинации с преднизолоном приводил к клиническому улучшению в 22 % случаев, стабилизации функциональных показателей системы дыхания в 39 % случаев, прогрессирование заболевания наблюдалось у 39 % больных. Авторы сделали заключение, что комбинированная терапия колхицином и преднизолоном по своей эффективности сравнима с высокими дозами преднизолона, но при этом значительно реже возникают выраженные побочные эффекты. Однако следует учитывать, что при лечении колхицином возможно появление диареи и миопатий.

В последние годы появились сообщения о том, что альдактон (верошпирон) обладает способностью тормозить образование соединительной ткани в легких, миокарде и других органах. Лечение альдактоном может быть рекомендовано в комплексе с цитостатиками и преднизолоном в суточной дозе 25–50 мг в течение продолжительного времени (6–12 месяцев). Лечение альдакто-

ном (верошпироном) следует проводить под контролем содержания калия в крови. Применение альдактона особенно целесообразно при развитии декомпенсированного легочного сердца.

В литературе обсуждается возможность применения  $\gamma$ -интерферона в качестве антифиброзного препарата при идиопатическом фиброзирующем альвеолите.  $\gamma$ -Интерферон подавляет пролиферацию фибробластов и продукцию матричного протеина соединительной ткани и трансформирующего фактора роста  $\beta$ . Рандомизированное исследование Liesche и соавт. (1999) показало, что годовичная терапия интерфероном  $\gamma$ -1b (200 мг подкожно 3 раза в неделю) в сочетании с преднизолоном (7,5 мг в сутки), по сравнению с монотерапией преднизолоном в этой же дозе, привела к достоверному увеличению общей емкости легких и парциального напряжения кислорода в артериальной крови в покое и при физической нагрузке. Основными побочными эффектами интерферонотерапии были повышение температуры тела, ознобы, миалгии.

Проводятся также исследования по возможности применения в качестве противофиброзного препарата *нирфенидона*, который блокирует способность цитокинов индуцировать синтез соединительной ткани, уменьшает образование экстрацеллюлярного матрикса и ингибирует эффекты трансформирующего фактора роста  $\beta$ .

### Антиоксидантная терапия

В патогенезе идиопатического фиброзирующего альвеолита определенную роль играет активация в бронхопульмональной системе процессов перекисного окисления липидов с образованием агрессивных свободных радикалов и перекисных соединений, а также снижение активности противостоящей перекисному окислению антиоксидантной системы.

В качестве антиоксидантной терапии можно применять витамин Е в дозе 400–600 мг в сутки курсами по 1,5–2 мес.

Различными исследователями установлен дефицит на уровне альвеол основного естественного экстрацеллюлярного антиоксиданта глутатиона. Предшественником глутатиона является N-ацетилцистеин. В настоящее время проводится изучение эффективности применения N-ацетилцистеина в комплексной терапии идиопатического фиброзирующего альвеолита. Следует отметить, что еще в 1998 г. Veht и соавт. показали, что применение N-ацетилцистеина внутрь в дозе

1,8 г в сутки в течение 12 недель у больных, уже получающих иммуносупрессивную терапию, приводило к достоверному улучшению функциональной способности легких и повышению уровня глутатиона в жидкости, получаемой при бронхиально-альвеолярном лаваже.

В настоящее время проводятся клинические испытания новых лекарственных препаратов для лечения идиопатического фиброзирующего альвеолита: антагониста рецепторов эндотелина А и В *босентана*; антагониста фактора некроза опухоли-альфа *танерцепта*; ингибитора фиброобразования *иматинита*

### Симптоматическое лечение

Симптоматическое лечение включает лечение легочной гипертензии (см. соответствующую главу), применение сбалансированных поливитаминных комплексов.

### Трансплантация легких

В настоящее время трансплантация легких является наиболее значительным достижением в лечении идиопатического фиброзирующего альвеолита (О. Е. Авдеева, С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин, 1998). По сути — это единственный радикальный метод лечения этого неуклонно прогрессирующего заболевания.

*Показаниями к трансплантации легких* являются:

- тяжелая дыхательная недостаточность;
- гипоксемия при физической нагрузке;
- снижение жизненной емкости легких до величины ниже 60–70 % по отношению к должной;
- снижение диффузионной способности легких до величины менее 50 %.

Выживаемость больных в течение 5 лет после трансплантации легких составляет 60 %.

### Диспансерное наблюдение

Больные осматриваются врачом (пульмонологом, терапевтом) каждые 3–6 месяцев. При этом оцениваются общее состояние больного и функциональное состояние легких с помощью спирометрии, изучаются параметры газообмена. Каждые 3–6 месяцев проводится изучение активности воспалительно-иммунологического процесса (определение содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов, С-реактивного протеина, биохимических маркеров

воспаления — фибрина, серомукоида, гаптоглобина, белковых фракций).

Общий анализ крови с подсчетом количества лейкоцитов, тромбоцитов проводится каждые 2 недели в течение первых 2-х месяцев, затем — 1 раз в месяц. 1–2 раза в год следует проводить компьютерную томографию легких высокого разрешения.

## Прогноз

Прогноз заболевания плохой. Идиопатический фиброзирующий альвеолит неуклонно прогрессирует и неминуемо приводит к гибели больных. Существует четкая зависимость прогноза от морфологической формы заболевания. При форме, обозначаемой как десквамативная интерстициальная пневмония (Katzenstein, 1994, 1998), характеризующейся развитием менее интенсивного пневмофиброза по сравнению с другими формами идиопатического фиброзирующего альвеолита и преимущественным поражением альвеол, наблюдается хорошая ответная реакция на лечение глюкокортикоидами, и больные могут прожить около 8–10 лет при условии постоянного лечения. При наиболее частой форме заболевания — обычной интерстициальной пневмонии (Katzenstein, 1994, 1998) или патоморфологической муральной форме с преимущественным поражением интерстиция и интенсивным развитием пневмофиброза продолжительность жизни составляет всего лишь около 4–5 лет.

Форма заболевания, обозначаемая как острая интерстициальная пневмония, характеризуется тяжелым фульминантным течением, и даже на фоне интенсивной терапии глюкокортикоидами продолжительность жизни при ней составляет около 3–4 месяцев.

Следует отметить, что термин «интерстициальная пневмония», применяемый Katzenstein в его классификации, нельзя считать наиболее точным отражением патоморфологических изменений в интерстициальной ткани легких при идиопатическом фиброзирующем альвеолите, так как термин «пневмония» предполагает острый инфекционный процесс, а вместе с тем инфекционное происхождение идиопатического фиброзирующего альвеолита не доказано.

Прогноз идиопатического фиброзирующего альвеолита хорошо согласуется с вариантами его клинического течения (А. Е. Коган и соавт., 1995). При остром варианте течения (молниеносное развитие клинических проявлений, быстро нарастающая дыхательная недостаточность и легочная артериальная гипертензия) летальный исход наступает, как было указано выше, через 2–3 месяца. При хроническом агрессивном варианте идиопатического фиброзирующего альвеолита (быстрое прогрессирование заболевания, истощение больного, тяжелая дыхательная недостаточность) больные живут около 0,5–1,5 лет, при хроническом медленно прогрессирующем варианте — около 4–5 лет.

Экзогенный аллергический альвеолит — это диффузное аллергическое поражение альвеол и интерстициальной ткани легких с последующим формированием интерстициального фиброза, развивающегося под влиянием интенсивной и продолжительной ингаляции антигенов органической и неорганической пыли.

К развитию экзогенного аллергического альвеолита приводит продолжительная ингаляция следующих видов пыли, содержащих:

- продукты жизнедеятельности бактерий, грибов (белки, глико- и липопротеины, полисахариды, ферменты, эндотоксины);
- белки животного и растительного происхождения;
- лекарственные средства, низкомолекулярные неорганические вещества (соли тяжелых металлов, диизоцианаты и др.).

Наиболее частыми *этиологическими формами* экзогенного аллергического альвеолита являются:

- альвеолит фермеров или «легкое фермеров» (источник антигенов — заплесневелое сено, заплесневелое зерно, силос, компост);
- альвеолит птицеводов («легкое птицеводов и любителей птиц») (источник антигенов — птичий помет, навоз, пыль от перьев различных домашних птиц);
- альвеолит сыроваров (источник антигена — сырная плесень);
- альвеолит мукомолов (источник антигенов — зерно, мука, зараженные пшеничным долгоносиком);
- альвеолит аллергический у работников химической текстильной, деревообрабатывающей, фармацевтической промышленности;
- альвеолиты аллергические медикаментозного происхождения.

В ответ на поступление антигенов в дистальные дыхательные пути и альвеолы развиваются иммунокомплексные аллергические (III тип) и реакции гиперчувствительности замедленного типа (IV тип), иммунное воспаление в альвеолах и интерстиции с последующим фибрированием легочной ткани. В целом патогенез экзогенного аллергического альвеолита и идиопатического фибрирующего альвеолита сходны.

Основой лечения экзогенного аллергического альвеолита является прекращение поступления в нижние дыхательные пути перечисленных выше антигенов, т. е. этиологическая терапия.

Патогенетическим лечением является применение глюкокортикоидов и цитостатиков, т. е. патогенетическая терапия аналогична той, которая применяется при идиопатическом фибрирующем альвеолите.

### Глюкокортикоиды

Механизм действия глюкокортикоидов изложен в главе «Лечение идиопатического фибрирующего альвеолита». Показаниями для назначения глюкокортикоидов являются тяжело протекающие и длительные обострения экзогенного аллергического альвеолита, а также острая форма заболевания.

Наиболее часто из всех глюкокортикоидных препаратов применяется *преднизолон*. Суточная доза преднизолона составляет в течение 1-й недели 50–60 мг, затем в течение последующих 2–3 недель ее снижают до 20 мг в сутки. Далее лечение преднизолоном продолжается еще в течение 4 недель с постепенным снижением дозы преднизолона на 5 мг в неделю.

Острые и подострые формы заболевания хорошо поддаются лечению, может наблюдаться полное исчезновение клинической симптоматики и нормализация рентгенологической картины. При хронических формах экзогенного аллергического альвеолита эффект глюкокортикоидной терапии менее выражен, однако лечение следует проводить в течение длительного срока (несколько месяцев). Следует учитывать возможность появления побочных эффектов глюкокортикоидов (см. главу «Лечение идиопатического фибрирующего альвеолита»).

### Цитостатики

Из ряда цитостатических препаратов предпочтение отдается *азатиоприну (имурану)*, как наименее токсичному.

Как правило, азатиоприн применяют при недостаточной эффективности или непереносимо-

сти глюкокортикоидов. Обычно назначают азатиоприн (имуран) в суточной дозе 150 мг в течение 1–2 месяцев, затем лечение продолжается в течение 4–6 месяцев в дозе 100 мг в сутки с последующим постепенным снижением суточной дозы до 50 мг.

В ходе лечения должен проводиться мониторинг содержания в крови лейкоцитов и тромбоцитов.

Возможно комбинированное лечение преднизолоном и азатиоприном, как указано в главе «Лечение идиопатического фиброзирующего альвеолита».

При тяжелой дыхательной недостаточности проводится *кислородная терапия*.

При лечении больных с острой, подострой или тяжело протекающей хронической формой реко-

мендуется использовать в комплексной терапии *экстракорпоральные методы* (гемосорбцию, плазмаферез). Эти методы обладают дезинтоксикационным и иммуномодулирующим действием и способствуют быстрейшему достижению ремиссии.

## Прогноз

Прогноз при острой и подострой формах может быть благоприятным на фоне лечения глюкокортикоидами.

При хронической форме заболевания прогноз неблагоприятный в связи с прогрессирующим пневмофиброзом, нарастающей дыхательной недостаточностью.

Токсический фиброзирующий альвеолит — это разновидность фиброзирующего альвеолита, обусловленная воздействием на паренхимную легких веществ, обладающих цитопатическими свойствами, что приводит к поражению капиллярного русла легких, воспалению и фиброзу интерстициальной легочной ткани, спадению альвеол, нарушению диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану, развитию прогрессирующей дыхательной недостаточности.

Токсический фиброзирующий альвеолит обусловлен воздействием на легкие двух групп факторов — производственных токсических веществ и некоторых лекарственных препаратов.

К токсическим производственным факторам, наиболее часто вызывающим токсический фиброзирующий альвеолит, относятся:

- раздражающие газы (хлор, сероводород, аммиак, хлорпикрин);
- пары, окислы и соли металлов (марганец, бериллий, ртуть, никель, кадмий, цинк);
- хлор- и фосфорорганические инсектофунгициды;
- различные виды пластмасс (полиуретан, политетрафторэтилен);
- нитрогазы рудников, силосных башен.

Среди лекарственных препаратов, способных вызвать токсический фиброзирующий альвеолит, необходимо указать следующие:

- цитостатики, иммунодепрессанты (хлорбутин, сарколизин, циклофосфамид, метотрексат, мислосан, 6-меркаптопурин, цитозин-арабинозид, 5-фторурацил, кармустин, азатиоприн, винкристин, винбластин, нитрозометилмочевина, тиогуанозид, L-аспарагиназа и др.);
- некоторые гипотензивные средства ( $\beta$ -адреноблокаторы анаприлин, обзидан и др.; апрессин; бензогексоний);
- некоторые антиаритмические средства (кордарон или амиодарон, токаирид);
- кислород (при длительной ингаляционной кислородной терапии);
- противогрибковый препарат амфотерицин В;
- антибактериальные средства: производные нитрофуранов (фурадонин, фуразолидон), сульфаниламиды.

Токсические фиброзирующие альвеолиты при лечении указанными препаратами возникают не

часто, обычно при длительном применении, а также у лиц с гиперчувствительностью к этим лекарственным средствам.

Основными патогенетическими факторами токсического фиброзирующего альвеолита являются:

- непосредственное действие токсических производственных веществ на легочную ткань;
- оксидантный стресс (резко выраженная активация перекисного окисления липидов, накопление в организме в целом и в легочной ткани, в частности, активных радикалов кислорода, перекисных соединений, оказывающих прямое повреждающее влияние на эндотелий легочных капилляров, интерстициальную ткань легких, альвеолы);
- развитие иммунологической реакции III типа с образованием иммунных комплексов, которые фиксируются в легочной ткани.

В результате указанных патогенетических процессов развиваются все характерные *патоморфологические проявления* токсического фиброзирующего альвеолита:

- поражение микроциркуляторного русла (некроз эндотелия, микротромбозы, запустевание капилляров);
- интерстициальный отек;
- утолщение межальвеолярных перегородок, некроз и метаплазия альвеолоцитов, нарушение синтеза сурфактанта альвеолоцитами и спадение вследствие этого альвеол;
- активация фибробластов и чрезмерный синтез патологического коллагена III типа, развитие пневмофиброза.

С учетом роли этиологических и патогенетических факторов *лечение токсического фиброзирующего альвеолита сводится к следующим мероприятиям:*

- немедленное прекращение действия производственных токсических веществ и лекарственных средств, вызвавших развитие заболевания и недопущение возможности воздействия этих факторов в дальнейшем;
- лечение глюкокортикоидами.

При остром тяжелом течении с выраженной дыхательной недостаточностью назначается *преднизолон* внутрь в дозе 1 мг/кг массы тела и одновременно 200–300 мг внутривенно до купи-



рования клинических симптомов, в дальнейшем, после получения клинического эффекта рекомендуется принимать преднизолон внутрь в дозе 1 мг/кг со снижением дозы на 5 мг в неделю до полной отмены. При хронической форме токсического фиброзирующего альвеолита и стойких рентгенологических проявлениях преднизолон приходится принимать длительно в суточной дозе 15–20 мг (в течение многих месяцев). Глюкокортикоидная терапия более эффективна при фиброзирующем альвеолите лекарственного генеза, чем токсического, но в целом эффективность ее ниже, чем при идиопатическом фиброзирующем альвеолите.

При легком и среднетяжелом течении заболевания эффективным может быть прекращение

действия этиологического фактора, и необходимости в применении глюкокортикоидов обычно нет. Следует подчеркнуть, что амиодарон, который может быть причиной развития токсического фиброзирующего альвеолита, имеет период полувыведения до 45–60 суток, и поэтому клинические проявления и рентгенологические признаки исчезать будут не сразу, а медленно после отмены препарата.

В некоторых случаях острый тяжело протекающий токсический фиброзирующий альвеолит осложняется острым респираторным дистресс-синдромом, лечение его изложено в соответствующем разделе в главе «Лечение пневмонии».

Лимфангиолейомиоматоз — диссеминированный патологический процесс в легких, характеризующийся опухолевидным разрастанием гладкомышечных волокон по ходу мелких бронхов, бронхиол, стенок кровеносных и лимфатических сосудов легких с последующей мелкокистозной трансформацией легочной ткани («кистозное легкое»).

Этиология и патогенез заболевания неизвестны. Предполагается роль эндокринных (заболевание поражает только женщин детородного возраста) и генетических факторов в развитии заболевания.

Лечение лимфангиолейомиоматоза легких окончательно не разработано. Глюкокортикоиды, цитостатики, лучевая терапия неэффективны.

В настоящее время обсуждается возможность лечения заболевания антиэстрогенными препаратами (тамоксифен, прогестерон и его аналоги).

Большей частью основным видом лечения является симптоматическое лечение — борьба с дыхательной недостаточностью (см. главу «Лечение хронической обструктивной болезни легких») и эвакуация плеврального выпота при рецидивирующем хилотораксе.

Прогноз заболевания неблагоприятный. Больные живут около 5–7 лет и погибают от прогрессирующей дыхательной недостаточности или часто рецидивирующего пневмоторакса, хилоторакса, иногда гемоторакса.

Гистиоцитоз X легких — заболевание ретикулогистиоцитарной системы неизвестной этиологии, характеризующееся первичной пролиферацией своеобразных гистиоцитов (клеток X) и образованием в легких и других органах и тканях гистиоцитарных гранулем (инфильтратов) (М. М. Илькович, 2000).

Различают острую форму заболевания (болезнь Абта-Леттерера-Сиве) и первично хронический гистиоцитоз X (болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена).

Лечение заключается в применении глюкокортикоидных препаратов и цитостатиков.

Глюкокортикоиды особенно эффективны при острой форме заболевания и при ранних стадиях хронического гистиоцитоза легких X.

При острой форме гистиоцитоза X назначается *преднизолон* внутрь в суточной дозе 1 мг/кг массы тела до улучшения состояния, затем дозу постепенно снижают. В целом методика лечения преднизолоном аналогична описанной в главе «Лечение идиопатического фиброзирующего альвеолита».

Возможно использование комбинированной методики (преднизолон + азатиоприн или преднизолон + циклофосфамид) (см. главу «Лечение идиопатического фиброзирующего альвеолита»).

При хронической форме гистиоцитоза X легких преднизолон применяют в суточной дозе 30 мг с постепенным снижением после получения эффекта до поддерживающей дозы 2,5–10 мг в сутки, длительность лечения может составить 12–20 месяцев.

Лечение хронической дыхательной недостаточности, осложняющей течение гистиоцитоза X легких, проводится по тем же принципам, что при хронической обструктивной болезни легких (см. соответствующую главу).

Заболевание может осложняться рецидивирующим спонтанным пневмотораксом (одно- или двусторонним). В этом случае лечение проводится по экстренным показаниям в хирургическом отделении, может возникать необходимость торакотомии с целью ушивания булл, плеврэктомии.

Острое течение гистиоцитоза X имеет неблагоприятный прогноз, летальный исход наступает в 70–90 % случаев вследствие тяжелой дыхательной недостаточности. Хронический гистиоцитоз X легких протекает длительно, но осложняется хронической дыхательной недостаточностью.

Альвеолярный протеиноз легких (альвеолярный липопротеиноз) — заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся накоплением в альвеолах белково-липидного вещества и умеренно прогрессирующей одышкой (М. М. Илькович, 2000).

Этиология и патогенез заболевания неизвестны. Предполагается ведущая роль избыточного накопления в альвеолах сурфактанта — белково-липидного комплекса, снижающего поверхностное натяжение в альвеолах. Сурфактант вырабатывается альвеолоцитами 2-го типа и на 80 % состоит из фосфолипидов. При избыточном накоплении сурфактанта уменьшается функционирующая поверхность газообмена. В гиперпродукции сурфактанта имеют значение избыточная выработка ИЛ-4 клетками Клара, повышенный синтез ИЛ-10 и дефицит ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора). ГМ-КСФ участвует в расщеплении и реутилизации сурфактанта. ИЛ-10 подавляет синтез ГМ-КСФ. Дисбаланс между ИЛ-10 и ГМ-КСФ ведет к нарушению метаболизма сурфактанта. В крови больных также обнаружены антитела против ГМ-КСФ.

Единственным эффективным методом лечения в настоящее время считается *бронхоальвеолярный лаваж*, выполняемый под наркозом. Доля или сегмент легкого промывается через бронхоскоп изотоническим раствором натрия хлорида, подогретым до 37°C, содержащим гепарин, муколитики (ацетилцистеин или протеолитические ферменты). Общий объем лаважной жидкости

колеблется от 1 до 10 л в зависимости от величины промываемого участка легких. Процедуру бронхоальвеолярного лаважа несколько раз повторяют. Количество процедур и интервалы между ними зависят от клинической эффективности каждой процедуры. У большинства больных улучшение состояния и показателей функции внешнего дыхания наступает уже после 2–3 процедур, выполненных с интервалом в 2–3 дня.

В последние годы ведутся исследования по применению рекомбинантного ГМ-КСФ в лечении альвеолярного протеиноза легких. Обсуждается также возможность лечения плазмаферезом, с помощью которого из крови удаляются антитела к ГМ-КСФ.

Категорически запрещается курение, так как оно способствует быстрому прогрессированию заболевания и нарастанию дыхательной недостаточности.

Прогноз у большинства больных благоприятный, так как заболевание прогрессирует очень медленно (но если больной прекратил курение). Приблизительно у 20–25 % больных может наступать спонтанная ремиссия. Однако присоединение пневмонии резко омрачает прогноз и может даже привести к летальному исходу. Следует обратить внимание, что остро протекающая форма альвеолярного протеиноза легких также может закончиться летально.

Многолетнее существование заболевания приводит к формированию хронического легочного сердца и дыхательной недостаточности (см. в соответствующих главах).

Идиопатический гемосидероз легких — заболевание, характеризующееся повторными кровоизлияниями в легкие, гипохромной анемией и волнообразным рецидивирующим течением.

Этиология и патогенез заболевания изучены недостаточно. Предполагается врожденная неполноценность эластических волокон мелких и средних сосудов легких, что ведет к их расширению, стазу крови, проникновению эритроцитов через стенку сосуда. Большинство исследователей считают гемосидероз легких иммуноаллергическим заболеванием. В ответ на сенсibilизирующий агент образуются аутоантитела, развивается реакция антиген-антитела, шоквым органом для которой являются легкие, что приводит к расширению капилляров, стазу и диapedезу эритроцитов в легочную ткань с отложением в ней гемосидерина. Возможно, имеет значение повышение гемолиза эритроцитов вследствие нарушения функции селезенки.

Лечение производится следующим образом.

Назначаются *глюкокортикоидные препараты*. Они подавляют аутоиммунные реакции, уменьшают сосудистую проницаемость. Обычно применяют *преднизолон* в суточной дозе 1 мг/кг массы тела. После улучшения состояния дозу преднизолона постепенно снижают (в течение 3–

4 месяцев) до поддерживающей (2,5–10 мг в сутки), которую принимают в течение нескольких месяцев.

Существует методика комбинированного лечения массивным *плазмаферезом в сочетании с цитостатиками*. При помощи плазмафереза из плазмы выводятся наработанные антитела, а цитостатики уменьшают продукцию новых антител. Обычно применяют *азатиоприн*. Методика применения изложена в главе «Лечение идиопатического фиброзирующего альвеолита».

Эффективно комбинированное лечение преднизолоном, препаратами железа в сочетании с антикоагулянтными и антиагрегантными средствами (гепарин, курантил, трентал).

В связи с развитием желездефицитной анемии больные должны регулярно принимать железосодержащие препараты — *ферроплекс, тардиферон, конферон* и др. Однако следует помнить о возможности передозировки препаратов железа, что может способствовать усилению гемосидероза в легких.

При развитии хронического легочного сердца проводится лечение, направленное на уменьшение легочной гипертензии (см. гл. «Лечение легочной гипертензии»).

Муковисцидоз (*mucus* — слизь, *viscidus* — вязкий) — генетическое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (муковисцидозного трансмембранного регулятора), характеризующееся нарушением секреции экзокринных желез жизненно важных органов с поражением, прежде всего, дыхательной и пищеварительной систем, тяжелым течением и неблагоприятным исходом. Заболевание встречается с частотой 7–8 : 100 000 населения.

Ген муковисцидоза расположен в 7-й аутосоме, включает 27 экзонов и состоит из 250 000 пар нуклеотидов. Описано более 520 мутаций этого гена, причем наиболее частой является дельта F-508 с заменой аминокислоты фенилаланина в 508 позиции.

Вследствие мутации гена муковисцидоза нарушается структура и функция белка МВТР, выполняющего роль хлоридного канала и регулирующего водно-электролитный обмен клеток эпителия дыхательных путей, поджелудочной железы, кишечника, печени, потовых желез, репродуктивной системы. В связи с нарушением функции белка МВТР ионы хлора накапливаются внутри апикальной части мембраны клетки. Вследствие этого изменяется электрический потенциал в просвете выводных протоков, что способствует повышенному уходу из просвета внутрь клетки ионов натрия и воды.

В результате этих нарушений происходит снижение секретов вышеуказанных желез внешней секреции, затруднение их выделения и вторичные изменения в этих органах, наиболее выраженные в бронхопальмональной системе.

*Клинические проявления муковисцидоза* многообразны и лечебные мероприятия организуются с учетом их выраженности.

Поражение бронхопальмональной системы характеризуется развитием хронического гнойного обструктивного бронхита, бронхоэктазов, эмфиземы легких, дыхательной недостаточности, хронического легочного сердца. Характерны частые рецидивирующие пневмонии. Возможно присоединение аллергического бронхопальмонального аспергиллеза. У многих больных муковисцидозом развиваются такие тяжелые осложнения, как пневмоторакс, абсцессы и ателектазы легких, легочное кровотечение, инфекционно-зависимая

форма бронхиальной астмы.

В лечебной программе муковисцидоза необходимо также предусмотреть мероприятия, направленные на коррекцию внелегочных проявлений заболевания.

Основными *внелегочными проявлениями муковисцидоза* являются:

- поражение поджелудочной железы (недостаточность внешнесекреторной функции, хронический панкреатит, кистозный фиброз поджелудочной железы), развитие сахарного диабета (наблюдается у 20 % взрослых больных);
- поражение желудочно-кишечного тракта (хроническая диарея, стеаторея, синдром мальабсорбции и мальдигестии с выраженным снижением массы тела; гастроэзофагальный рефлюкс, обструкция дистальных отделов тонкой кишки; инвагинация кишки, выпадение прямой кишки);
- нарушения гепатобилиарной системы (холелитиаз, желтуха, гепатомегалия, фиброз печени, прогрессирующий у 5–10 % больных в билиарный цирроз печени с выраженной портальной гипертензией);
- задержка полового развития у детей; стерильность, азооспермия у мужчин, снижение фертильности у женщин;
- отставание в росте и физическом развитии у детей.

## Лечебная программа

Лечебная программа при муковисцидозе включает следующие основные направления:

1. Немедикаментозное дренирование бронхиального дерева и лечебная физкультура.
2. Диетотерапия, коррекция нутритивного статуса.
3. Муколитическая терапия.
4. Антибактериальная терапия.
5. Заместительная ферментативная терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.
6. Поливитаминотерапия.
7. Лечение осложнений муковисцидоза.

Согласно Европейскому консенсусу «Стандарты терапии больных муковисцидозом» (2005) лече-

ние больных должно проводиться в специализированных центрах, имеющих специальный штат и все условия для обеспечения полномасштабной помощи и лечения всех возможных осложнений, связанных с муковисцидозом.

## Немедикаментозное дренирование бронхиального дерева и лечебная физкультура

Откашливание мокроты у больного муковисцидозом чрезвычайно затруднено в связи с большой ее вязкостью. В то же время, освобождение бронхов от мокроты имеет огромное значение, так как улучшает бронхиальную проходимость, уменьшает инфицированность нижних дыхательных путей и вероятность пневмонии.

Для улучшения отхождения мокроты используется позиционный дренаж (методика описана в главе «Лечение бронхоэктатической болезни»), перкуссионный и вибрационный массаж легких. Эффективность дренирования бронхов возрастает при одновременном использовании позиционного дренажа и массажа грудной клетки. Больным необходимо также обучать специальным кашлевым упражнениям, активным циклам дыхания и форсированному выдоху.

Все пациенты, страдающие муковисцидозом, должны регулярно заниматься лечебной физкультурой по индивидуальной программе с учетом функциональных возможностей системы дыхания и имеющихся осложнений заболевания.

Лечебная физкультура оказывает многогранное положительное воздействие на организм больного:

- улучшает дренажную функцию бронхов;
- включает дополнительные компенсаторные возможности дыхательной системы;
- формирует правильное дыхание;
- тренирует и укрепляет дыхательную мускулатуру.

Разрешаются плавание, бег, лыжи, езда на велосипеде, бадминтон, теннис, волейбол.

## Диетотерапия и коррекция нутритивного статуса

Муковисцидоз осложняется развитием синдромов мальабсорбции и мальдигестии, при этом нарушается всасывание белков, жиров и жирорастворимых витаминов, что объясняется, в первую очередь, нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Суточная энергетическая ценность рациона больного должна быть увеличена на 20–50 % по сравнению с физиологической нормой человека того же возраста с нормальной массой тела. В рационе пациента следует предусмотреть следующие соотношения белков, жиров, углеводов: 35–45 % энергетической потребности обеспечиваются жирами, 45–50% — углеводами и 15% — белками. Каждый прием пищи должен сопровождаться приемом панкреатических ферментов (см. далее), что позволяет уменьшить стеаторею и способствует лучшему всасыванию основных ингредиентов пищи.

В очень тяжелых случаях с истощением пациента следует применить парентеральное питание (внутривенное капельное введение препаратов аминокислот, жировых эмульсий — липофундина и др.). Детали см. в главе «Лечение синдрома нарушенного всасывания и пищеварения» в томе «Лечение заболеваний органов пищеварения».

## Муколитическая терапия

Целью муколитической терапии является улучшение дренажной функции бронхов (муколитические средства делают мокроту менее вязкой, что улучшает ее отхождение). Подробно муколитические средства представлены в главе «Лечение хронической обструктивной болезни легких».

Здесь же необходимо подчеркнуть особую значимость регулярного применения *амброксола* (стимулирует синтез сурфактанта альвеолоцитами) и *ацетилцистеина* (*флуимуцила*), обладающего же муколитическим и антиоксидантным эффектом.

Рекомендуются следующие дозы этих препаратов:

- амброксол внутрь 1–2 мг/кг/сут в 2–3 приема; внутривенно 35 мг/кг/сут;
- ацетилцистеин внутрь 30 мг/кг/сут в 2–3 приема; внутривенно 30 мг/кг/сут в 2–3 введения; 30 % раствор в ингаляциях по 2–5 мл 3–4 раза в сутки.

В последние годы для лечения муковисцидоза стали применять муколитический препарат *дорназа-альфа* (*пульмоzyme*), представляющий собой полученный методом генной инженерии гликозилированный рекомбинантный человеческий протеолитический фермент дезоксирибонуклеазу ( $\alpha$ -ДНК-аза). Препарат расщепляет вислесточную ДНК, содержащуюся в большом количестве в вязком бронхиальном секрете у больных муковисцидозом, вследствие чего происходит де-

полимеризация и разжижение мокроты, и она легче откашливается. Дорназа-альфа выпускается во флаконах для ингаляций с содержанием в 2 мл 1 мг (2500 ЕД) препарата. Рекомендуется производить ингаляции дорназы-альфа с помощью небулайзера 2 500 ЕД 1 раз в сутки (это соответствует содержанию 1 ампулы, т. е. 2 мл неразведенного раствора).

Длительное (1–4 года) лечение дорназой-альфа снижает частоту обострений бронхолегочного процесса, значительно уменьшает регресс объема форсированного выдоха за первую секунду, оказывает выраженное противовоспалительное действие. Согласно данным исследования PEIT (Pulmozyme Early Intervention Trial) лечение дорназой-альфа снижает частоту инфекционных осложнений на 34 %.

Лечение муколитиками проводится длительно (в течение нескольких месяцев и лет) и обязательно сочетается с постуральным дренажем, массажем грудной клетки и лечебной физкультурой.

### Антибактериальная терапия

Хроническая рецидивирующая инфекция бронхопультмональной системы способствует прогрессированию дыхательной недостаточности и является одной из причин летальных исходов при муковисцидозе. Антибактериальная терапия должна назначаться при самых ранних, первоначальных проявлениях обострения бронхопультмональной инфекции с учетом чувствительности флоры, выделенной из мокроты, к антибиотикам.

В настоящее время основным возбудителем бронхопультмональной инфекции у больных

муковисцидозом является синегнойная палочка, которая обнаруживается у 70–80 % больных.

Рекомендуемые препараты, активные в отношении синегнойной палочки, представлены в табл. 16.1.

Для получения наиболее эффективного результата рекомендуется проводить лечение одновременно двумя антибактериальными препаратами (чаще всего это комбинация аминогликозидов амикацина или тобрамицина с цефалоспорином цефтазидимом или цефепимом, или с меропенемом).

При обострении синегнойной инфекции в бронхопультмональной системе можно дополнительно к парентеральной антибактериальной терапии применять антибиотики в ингаляциях с помощью небулайзера:

- *тобрамицин* 40 мг 2 раза в день (детям до 5 лет); 80 мг 2 раза в день (детям в возрасте 5–10 лет); 160 мг 2 раза в день (детям старше 10 лет и взрослым);
- *колистин (полимиксин Е)* 5 000 000 ЕД 2 раза в сутки (детям до 1 года); 1 000 000 ЕД 2 раза в сутки (детям в возрасте 1–10 лет); 2 000 000 ЕД 2 раза в сутки (взрослым);
- *цефтазидим* 1–2 г 2 раза в день (взрослым).

Длительность лечения обострений бронхопультмонального воспалительного процесса, вызванного синегнойной палочкой, составляет 14 суток (иногда дольше).

При хронической колонизации синегнойной палочки в нижних дыхательных путях рекомендуется проводить курсы антибактериальной терапии длительностью 2 недели каждые 3 месяца, при частых обострениях интервалы между курсами могут быть сокращены. Такая лечебная тактика задерживает прогрессирование воспали-

Таблица 16.1. Препараты, активные в отношении синегнойной инфекции при муковисцидозе

Препарат	Суточная доза для взрослых	Суточная доза для детей
Азлоциллин	15 г/сут в/в в 3–4 введения	300 мг/кг/сут в/в в 3–4 введения
Амикацин	350–450 мг в/в 2 раза в сутки	30–35 мг/кг в/в 1 раз в сутки
Тобрамицин	10 мг/кг в/в 1 раз в сутки	8–12 мг/кг в/в 1 раз в сутки
Колистин (полимиксин Е)	2 000 000 ЕД в/в 3 раза в сутки	50 000 ЕД/кг в/в в 3 введения в/в
Гиперациллин	12–16 г/сут в 3 введения	200–300 мг/кг/сут в 3 введения в/в
Гиперациллин/тазобактам	2,25–4,5 г 3 раза в сутки в/в	90 мг/кг/сут в 3 введения в/в
Меропенем	3–6 г/сут в/в в 3 введения	60–120 мг/кг/сут в 3 введения в/в
Цефепим	6 г/сут в/в в 3 введения	150 мг/кг/сут в/в в 3 введения
Цефтазидим	6–9 г/сут в/в в 2 введения	150–300 мг/кг/сут в/в в 2 введения
Ципрофлоксацин	1,5–2 г/сут внутрь в 2 приема или по 400 мг в/в 2 раза в сутки	15–40 мг/кг/сут в 2 приема внутрь или 10 мг/кг/сут в/в в 2 введения



тельного процесса в бронхопульмональной системе и увеличивает продолжительность жизни больных.

В настоящее время с целью санации бронхопульмональной системы при ее инфицировании синегнойной палочкой принято проводить профилактические курсы антибактериальной терапии даже при отсутствии клинических проявлений инфекции. В этой ситуации можно проводить следующие курсы антибактериальной профилактической терапии (согласно руководству «Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания» под ред. А. Г. Чучалина, 2004):

- при первом обнаружении синегнойной палочки в мокроте
  - *колистин* (полимиксин Е) в ингаляциях по 1 млн. ЕД 2 раза в сутки 3 недели + *ципрофлоксацин* 25–50 мг/кг/сут внутрь в 2 приема 3 недели;
- при втором выявлении синегнойной палочки в мокроте
  - *колистин* (полимиксин Е) в ингаляциях по 2 млн. ЕД 3 раза в сутки 3 недели + *ципрофлоксацин* внутрь, 25–50 мг/кг/сут в 2 приема в течение 3 недель;
- при третьем обнаружении синегнойной палочки в мокроте за 6 мес:
  - *колистин* (полимиксин Е) в ингаляциях по 2 млн. ЕД 3 раза в сутки 12 недель + *ципрофлоксацин* внутрь, 25–50 мг/кг в сутки в 2 приема 12 недель.

При новом высевании синегнойной палочки (после отрицательных посевов мокроты в течение нескольких месяцев):

- *колистин* (полимиксин Е) в ингаляциях по 2 млн. ЕД 3 раза в сутки 3 недели + *ципрофлоксацин* внутрь, 25–50 мг/кг/сут в 2 приема 3 недели.

При обнаружении в мокроте больного муковисцидозом золотистого стафилококка проводится лечение антибиотиками, имеющими антистафилококковую направленность.

В табл. 16.2 представлены препараты, рекомендуемые при нетяжелом обострении воспалительного бронхопульмонального процесса.

В табл. 16.3 представлены антибиотики для лечения тяжелого обострения бронхопульмонального процесса, вызванного золотистым стафилококком.

При обнаружении в мокроте больных муковисцидозом гемофильной палочки и особенно при обострении вызванного этим возбудителем бронхолегочного воспалительного процесса проводится антибактериальная терапия в течение 14 дней одним из следующих препаратов (в зави-

симости от результатов исследования мокроты на чувствительность к антибиотикам): *азитромицин* (сумамед), *амоксциллин*, *кларитромицин*, *цефалор*, *цефиксим* (дозировки препаратов соответствуют тем, которые указаны в табл. 16.2, т. е. при выявлении в мокроте золотистого стафилококка).

При выявлении в мокроте больных муковисцидозом других микроорганизмов назначаются антибиотики, наиболее эффективные при этом виде инфекции. Подробно о механизме действия, антибактериальном спектре, побочных эффектах антибиотиков см. в главе «Лечение пневмонии». Следует обратить особое внимание на макролидные антибиотики (*эритромицин*, *кларитромицин*, *азитромицин*, *макропен* и др.), так как они, кроме антибактериального эффекта обладают еще дополнительными благоприятными эффектами: противовоспалительным и иммуномодулирующим. Учитывая эти особенности макролидов, наметилась тенденция применять макролиды даже в течение 3–6 месяцев (например, *азитромицин* 250 мг в сутки через 2 дня или *кларитромицин* 250 мг через день) в качестве дополнительной терапии к базисному антибактериальному лечению при хронической колонизации бронхопульмональной системы чувствительными к макролидам возбудителями (пневмококк, стафилококк, микоплазмы). Следует учесть, что макролиды можно комбинировать с пенициллинами, цефалоспорины, фторхинолонами, аминогликозидами.

## Заместительная терапия недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы

Применение препаратов, содержащих ферменты поджелудочной железы, имеет огромное значение, так как позволяет улучшить переваривание и всасывание в кишечнике жиров и белков, уменьшить выраженность синдрома мальабсорбции и, следовательно, дефицит массы тела. В итоге ферментная терапия улучшает прогноз муковисцидоза, качество жизни больных, повышает их активность.

Препараты, содержащие ферменты поджелудочной железы, принимаются во время каждого приема пищи. Дозировка препарата проводится с учетом массы тела и активности ферментного препарата (учитывается активность липазы в ЕД).

Рекомендуются следующие дозы ферментных препаратов:

**Таблица 16.2.** Препараты для лечения нетяжелого обострения бронхопульмонального процесса, вызванного золотистым стафилококком

Препараты	Суточная доза для взрослых	Суточная доза для детей
Азитромицин (сумамед)	500 мг 1 раз в сутки в/в 3–5 суток или внутрь 14 суток	10 мг/кг 1 раз в сутки 3–5 дней (дети старше 6 мес); 200 мг 1 раз в сутки 3–5 дней (детям с массой тела 15–25 кг); 300 мг 1 раз в сутки 3–5 дней (детям с массой тела 26–35 кг); 400 мг 1 раз в сутки 3–5 дней (детям с массой тела 36–45 мг)
Амоксициллин	1 г 4 раза в сутки внутрь 3–5 суток	100 мг/кг/сут в 3–4 приема 3–5 суток
Кларитромицин	500 мг 2 раза в сутки 3–5 суток	7,5 мг/кг 2 раза в сутки 3–5 суток (при массе тела < 8 кг); 62,5 мг 2 раза в сутки 3–5 суток детям в возрасте 1–2 лет; 125 мг 2 раза в сутки 3–5 дней (детям в возрасте 3–6 лет); 187,5 мг 2 раза в день 3–5 дней (детям в возрасте 7–9 лет); 250 мг 2 раза в день 3–5 суток (детям старше 10 лет)
Клиндамицин	600 мг 4 раза в сутки внутрь 5 суток	30 мг/кг/сут в 3–4 приема 3–5 суток
Оксациллин	2 г 3–4 раза в сутки 3–5 суток внутрь	100 мг/кг/сут в 4 приема 3–5 суток
Флюксоациллин	1 г 4 раза в сутки внутрь 3–5 суток	100 мг/кг/сут внутрь в 3–4 приема 3–5 суток
Эритромицин	1,0 г 2 раза в сутки внутрь 3–5 суток	30–50 мг/кг/сут в 2–4 приема 3–5 суток
Цефаклор	500 мг 3 раза в день внутрь 3–5 суток	125 мг 3 раза в день 3–5 суток (детям моложе 1 года); 250 мг 3 раза в сутки (детям в возрасте 1–7 лет); 500 мг 3 раза в день (детям старше 7 лет)
Цефиксим	400 мг внутрь в сутки в 1–2 приема 3–5 суток	75 мг/сут в 1–2 приема внутрь 3–5 суток (детям 6 мес–1 год); 100 мг/сут внутрь в 1–2 приема в течение 3–5 суток (детям в возрасте 1–4 лет); 200 мг/сут внутрь в 1–2 приема 3–5 суток (детям 5–10 лет); 300 мг/сут в 1–2 приема 3–5 дней (детям 11–12 лет)
Рифампицин	0,6–1,2 г в сутки в 2–4 приема 3–5 суток внутрь	10–20 мг/кг в сутки в 1–2 приема внутрь в течение 3–5 суток
Фузидиевая кислота	0,75 г 3 раза в сутки 3–5 суток внутрь	40–60 мг/кг/сут внутрь в 3 приема 3–5 суток

**Таблица 16.3.** Препараты для лечения тяжелого обострения бронхопульмонального воспалительного процесса, вызванного золотистым стафилококком

Препарат	Суточная доза для взрослых	Суточная доза для детей
Ванкомицин	1 г 2–4 раза в сутки в/в 14 суток	40 мг/кг/сут в/в в 4 введения 14 суток
Цефазолин	4 г в сутки в/в в 4 введения 14 суток	50–100 мг/кг/сут в 3–4 введения в/в 14 суток
Цефтриаксон	4 г в сутки в 4 введения в/м или в/в 14 суток	50–80 мг/кг/сут в/в или в/м в 3–4 введения 14 суток
Цефуроксим	750 мг 3–4 раза в сутки в/в или в/м 14 суток	30–100 мг/кг/сут в 3–4 введения в/м или в/в в течение 14 суток
Флюксоациллин	1–2 г 4 раза в сутки в/в в течение 14 суток	100 мг/кг/сут в/в или в/м в 3–4 введения в течение 14 суток

- дети грудного возраста — 4 000 ЕД на 100–150 мл молока;
  - дети старше 1 года — 2 000–6 000 ЕД/кг/сутки (500–1 000 ЕД/кг в основной прием пищи + 250–500 ЕД/кг во время дополнительного приема пищи).
- Наиболее широко применяются ферментные препараты поджелудочной железы в виде мик-

росферических кислотоустойчивых форм. Эти препараты выпускаются в виде желатиновых капсул, в которых размещены кислотоустойчивые микросферы или микротаблетки, покрытые специальной оболочкой. Такая оболочка защищает ферменты от разрушения под воздействием соляной кислоты желудочного сока и обеспечивает быстрое выделение ферментов только в двенадцатиперстной кишке (при pH > 5).

К микрогранулированным (микросферическим) формам препаратов панкреатических ферментов относятся *креон* и *панцитрат*. Содержание ферментов в 1 капсуле препаратов представлено в табл. 16.4.

При отсутствии микрогранулированных (микросферических) форм применяются обычные препараты панкреатических ферментов (табл. 16.5).

Препараты, содержащие одновременно панкреатические ферменты и желчь (дигестал, фестал, энзистал, панкреал, котазим-форте), применять не следует, так как содержащаяся в них желчь способствует усилению диареи у больных муковисцидозом с нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Об эффективности лечения ферментными препаратами можно судить на основании нормализации стула и лабораторных показателей (исчезновение или значительное уменьшение стеатореи и креатореи в копроцитограмме, нормализации содержания триглицеридов в кале).

## Поливитаминоterapia

Пациенты должны постоянно получать сбалансированные поливитаминовые комплексы (*дуовит*, *пангексавит*, *компливит*, *центрум* и др.). Важно обеспечить организм необходимыми количествами жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К (табл. 16.6).

В целом суточная доза жирорастворимых витаминов должна превышать среднюю суточную потребность здоровых детей в 1,5–2 раза.

## Лечение осложнений муковисцидоза

### Лечение остро возникшего синдрома обструкции (непроходимости дистальных отделов тонкой кишки)

Больного необходимо госпитализировать в хирургическое отделение, так как может потребоваться хирургическое вмешательство.

При нетяжелой клинической картине можно получить положительный терапевтический эффект с помощью следующих мероприятий:

- *ацетилцистеин* внутрь по 200–600 мг 3 раза в сутки до исчезновения симптоматики или *лактuloза* внутрь по 2,5 мл 2 раза в день (детям в возрасте до 1 года), 5 мл 2 раза в день (детям в возрасте 1–5 лет), по 10 мл 2 раза в сутки (детям 6–12 лет) до устранения симптомов.

Таблица 16.4. Содержание ферментов в 1 капсуле креона и панцитрата

Препарат	Содержание ферментов в препарате		
	Липаза	Амилаза	Протеаза
Креон 10 000	10 000 ЕД	8 000 ЕД	600 ЕД
Креон 25 000	25 000 ЕД	18 000 ЕД	1 000 ЕД
Панцитрат 10 000	10 000 ЕД	9 000 ЕД	500 ЕД

Таблица 16.5. Содержание панкреатических ферментов в 1 таблетке обычных препаратов

Препарат	Липаза	Амилаза	Протеаза
Панкреатин	4 300 ЕД	3 500 ЕД	200 ЕД
Мезим-форте	3 500 ЕД	4 200 ЕД	250 ЕД
Панкреофлат с диметиконом (диметикон добавлен для усиления абсорбции газов в кишечнике и уменьшения метеоризма)	6 500 ЕД	5 500 ЕД	400 ЕД
Пангрол	16 000 ЕД	12 000 ЕД	720 ЕД
Панкреон	10 000 ЕД	8 000 ЕД	550 ЕД

Таблица 16.6. Суточные дозы жирорастворимых витаминов для больных муковисцидозом

Витамин	Возраст	Суточная доза
Витамин А	Любой	5 000–10 000 ЕД
Витамин Д	Дети от 1 до 10 лет	400–600 МЕ
	Возраст 11–24 года	400 МЕ
	Взрослые 25–50 лет	200–400 МЕ
Витамин Е	0–6 мес	25 мг
	6–12 мес	50 мг
	1–4 года	100 мг
	4–10 лет	100–200 мг
	10 лет	200–400 мг
Витамин К	0–1 год	2–5 мг
	Старше 1 года	5–10 мг

При тяжелом течении синдрома обструкции дистальных отделов тонкой кишки выполняются следующий комплекс лечебных мероприятий:

- наблюдение хирурга, своевременное принятие решения о хирургическом вмешательстве;
- введение *ацетилцистеина в микроклизмах* 20 % раствор 20–50 мл вместе с 10 % раствором натрия хлорида 50 мл 2 раза в сутки;
- *докузат натрия* 120 мг в сутки ректально. Докузат является слабительным средством, представляющим собой анионный сурфактант. При введении в прямую кишку он способствует проникновению жидкости в каловые массы, что вызывает их размягчение и способствует дефекации;
- продолжать прием панкреатических ферментов и ацетилцистеина внутрь по 100–200 мг 3 раза в сутки;
- коррекция нарушений водного и электролитного баланса.

## Лечение поражения печени

В настоящее время принято считать, что основным препаратом для лечения практически всех форм поражения печени (холестаз, мультилобулярный билиарный цирроз печени, выраженный стеатоз) является урсодезоксихолевая кислота, которая должна назначаться даже при начальных клинико-лабораторных признаках вовлечения печени в патологический процесс. *Урсодезоксихолевая кислота* назначается внутрь в суточной дозе 15–30 мг/кг 1 раз в сутки перед сном. Препарат обладает иммуномодулирующим, гепатопротективным, холеретическим действием, уменьшает явления холестаза и воспалительные изменения в печени. Целесообразно лечение гепатопротекторами (карсил и др.).

Другие методы лечения цирроза печени, синдрома портальной гипертензии, кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, печеночной энцефалопатии такие же, как при циррозах печени другой этиологии (см. главу «Лечение цирроза печени, печеночной энцефалопатии»).

## Лечение холелитиаза

Применяется урсодехоксихолевая кислота в вышеуказанных дозах в течение нескольких месяцев (от 6 до 24 месяцев). Наиболее целесообразно и эффективно сочетание урсодехоксихолевой и хенодезоксихолевой кислоты. Следует учесть, что растворить с помощью этих препаратов можно лишь единичные чисто холестериновые камни размерами не более 15 мм в диаметре, при этом должна быть сохранена нормальная сократительная функция желчного пузыря.

## Лечение сахарного диабета

Назначается диета № 9 и базисно-болюсная инсулинотерапия (принципы лечения сахарного диабета см. в соответствующей главе).

## Лечение гастроэзофагеального рефлюкса

Подробно лечение гастроэзофагеального рефлюкса изложено в соответствующей главе в томе «Лечение заболеваний органов пищеварения». Здесь изложены лишь основные положения:

- дробное частое (до 6 раз в день) питание небольшими порциями;
- избегать приема пищи перед сном, не лежать после еды в течение 1,5 часов;
- спать с приподнятым головным концом кровати;

- принимать антациды (например, сукралфат внутрь по 1–2 таблетки 4 раза в день в течение 6–8 недель за 1 час до еды и перед сном), ингибиторы протонной помпы (омепразол внутрь 1–2 мг/кг, до 20 мг 1 раз в день, обычно перед сном 6–8 недель), прокинетики (мотилиум 0,25 мг/кг в сутки в 3 приема).

## Лечение пневмоторакса

При развитии спонтанного пневмоторакса состояние больного резко ухудшается, развивается острая дыхательная недостаточность. Больной немедленно госпитализируется в хирургическое отделение, проводится плевральная пункция с аспирацией воздуха.

## Лечение хронического легочного сердца

Лечение хронического легочного сердца проводится в соответствии с принципами, изложенными в главе «Лечение легочной гипертензии».

## Лечение аллергического бронхолегочного аспергиллеза

Рекомендуется выполнение следующих мероприятий:

- избегать пребывания в помещениях с налетом плесени на стенах;
- не употреблять сыр, содержащий добавки плесени;
- принимать преднизолон внутрь по 0,5–1 мг/кг в сутки в 2–3 приема в течение 3 недель (для купирования астматических приступов), после улучшения состояния возможно применение преднизолона через день в той же дозе еще в течение 2 месяцев; в последующем возможно уменьшение дозы на 5 мг в неделю с постепенной отменой;
- противогрибковый препарат итраконазол внутрь по 100–200 мг 2 раза в сутки 4 месяца.

## Коррекция снижения минеральной плотности костной ткани

При муковисцидозе в связи с развитием синдрома мальабсорбции закономерно снижается минеральная плотность костной ткани, а при выраженном синдроме мальабсорбции и значительном нарушении всасывания в кишечнике кальция развивается даже остеопороз. Рекомен-

дуется проводить костную денситометрию и оценивать минеральную плотность костной ткани регулярно в течение всего детского возраста, а особенно тщательно в периоде пубертатном, когда наблюдается ускорение костного роста.

К снижению минеральной плотности костной ткани предрасполагают не только недостаточное поступление кальция, но и сниженная физическая нагрузка, задержка полового развития, у некоторых больных — сахарный диабет. Необходимо предусмотреть достаточное поступление с пищей кальция, витамина Д, оптимальный режим физических нагрузок. Весьма целесообразным является прием препарата кальций-Д<sub>3</sub>-никомед-форте по 1–2 таблетки в день в зависимости от возраста.

При развитии остеопороза проводится лечение препаратами, стимулирующими синтез костной ткани и тормозящими ее разрушение (например, *фосамакс* и др.). Подробно о лечении остеопороза см. в соответствующей главе руководства «Лечение заболеваний внутренних органов».

В последние годы ведутся исследования в отношении возможности использования генноинженерных подходов к коррекции генетического дефекта при муковисцидозе, обсуждается возможность лечения антицитотоксинами, антиинтерлейкинами (анти-ИЛ-2, анти-ИЛ-8), препаратами, открывающими альтернативные хлоридные каналы (в частности, уридинтрифосфатом и аденозинтрифосфатом), антагонистом натриевых каналов амилоридом.

## Прогноз

Муковисцидоз является неизлечимым заболеванием, все больные должны пожизненно находиться на постоянном диспансерном учете. Прогноз в отношении продолжительности жизни является разным для различных больных и зависит от качества проводимого лечения, режима питания, образа жизни, выраженности и частоты обострений бронхопульмональной инфекции и других осложнений заболевания. Н. И. Капранов (2006) провел ретроспективный анализ 863 историй болезни официально зарегистрированных больных муковисцидозом и установил, что средняя продолжительность жизни составила 25,2 года.

Изучается возможность улучшить прогноз путем восстановления белка МВТР (муковисцидозного трансмембранного регулятора) с помощью фенилбутирата, милринона.

Медикаментозное лечение .....	345
Физиотерапевтические методы лечения .....	347
Трансплантация легких .....	347
Диспансерное наблюдение .....	347
Прогноз .....	348

Саркоидоз легких (болезнь Бенье-Бека-Шауманна) — относительно доброкачественное системное заболевание, в основе которого лежит поражение ретикулоэндотелиальной системы с образованием в легких эпителиоидно-клеточных гранулем без казеоза и перифокального воспаления, в дальнейшем рассасывающихся или трансформирующихся в соединительную ткань при отсутствии микобактерий туберкулеза.

Пресобладают внутригрудные проявления заболевания, но возможны поражения всех органов и систем, кроме надпочечников.

**Этиология и патогенез** заболевания неизвестны. Придается значение генетическим факторам, нарушениям реактивности и системы иммунитета. Воздействие антигена (этиологического фактора) вызывает появление альвеолита с формированием гранулем, которые могут рассасываться или подвергаться фиброзированию. Вещества, стимулирующие фиброобразование, выделяются моноцитами и альвеолярными макрофагами.

Основными факторами патогенеза саркоидоза являются:

- скопление в очагах поражения Т-лимфоцитов-хелперов, активированных макрофагов;
- гиперпродукция активированными макрофагами интерлейкинов-1, 2, 12, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , который считается ключевым цитокином, участвующим в формировании гранулем при саркоидозе;
- гиперпродукция активированными под влиянием  $\gamma$ -интерферона альвеолярными макрофагами 1- $\alpha$ -гидроксилазы (в норме она продуцируется в почках) с высокой тропностью к 1,25-дигидрооксикальциферолу, следствием чего является выраженная гиперкальциемия, особенно в активной фазе заболевания и формирования камней в мочевыводящих путях и почках;

- нарушение апоптоза (запрограммированной клеточной смерти) иммунокомпетентных клеток в очагах поражения, что создает условия для их гиперфункции и гиперпродукции провоспалительных и фиброгенных цитокинов;
- гиперпродукция в легочной ткани ангиотензинпревращающего фермента с последующим повышенным образованием ангиотензина II, который стимулирует фиброобразование в легких.

Обсуждается роль трех групп факторов, которые могут лишь predisposing к развитию саркоидоза легких:

- бактерий (*Chlamidia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*); вирусы (вирус герпеса, аденовирусы); грибы; паразиты;
- пыльца и споры различных растений;
- соединения некоторых металлов.

Обсуждается длительность роль микобактерий туберкулеза, но все-таки связь саркоидоза с туберкулезом считается неустановленной, поэтому в настоящее время противотуберкулезная терапия при саркоидозе легких не проводится.

Этиологическое лечение саркоидоза в связи с неясностью этиологии отсутствует.

## Стадии саркоидоза

Приступая к лечению саркоидоза, необходимо определить его стадию. В международной практике стадии внутригрудного саркоидоза выделяются прежде всего с учетом рентгенологических данных:

- стадия 0 — нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки;
- стадия I — внутригрудная лимфаденопатия, в паренхиме легких изменений нет;
- стадия II — лимфаденопатия корней легких и средостения, патологические изменения паренхимы легких;
- стадия III — патологические изменения паренхимы легочной ткани без лимфаденопатии;
- стадия IV — необратимый фиброз легких.

Основой лечения является патогенетическая терапия, направленная на предупреждение прогресса

сирования заболевания. Больные, как правило, лечатся амбулаторно при неосложненном течении саркоидоза легких. Показаниями к госпитализации являются:

- первичное обследование для окончательного установления диагноза с использованием при этом биопсии (трансбронхиальной или трансторакальной видеоторакооскопической биопсии легких или внутригрудных лимфатических узлов, биопсии кожи, печени, периферических узлов);
- тяжелая дыхательная недостаточность;
- тяжело протекающее поражение других органов и систем (внегочная локализация саркоидоза);
- подбор соответствующей терапии при резистентности заболевания к ранее проводимому лечению.

Определенную роль играет *немедикаментозное лечение*, включающее здоровый образ жизни, прекращение курения, ограничение употребления алкоголя, исключение стрессовых психоэмоциональных ситуаций и неблагоприятных производственно-профессиональных факторов, гиперинсоляции. Описано благоприятное влияние разгрузочной диетической терапии при 1-й и 2-й рентгенологических стадиях за счет стимуляции коры надпочечников и иммуномодулирующего действия, однако ее нельзя проводить при дефиците массы тела, значительных клинических проявлениях заболевания.

## Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение при саркоидозе назначается сразу после установления диагноза этого заболевания только в том случае, если изначально определяется выраженная дыхательная недостаточность, наличие внегочных проявлений саркоидоза. В остальных случаях после постановки диагноза саркоидоза допускается безмедикаментозное наблюдение больных. Это объясняется тем, что вновь выявленный саркоидоз в 50–70 % случаев может давать спонтанные ремиссии за счет активации ИЛ-10. Многие рекомендуют в этом периоде антиоксидант *витамины E* 200–400 мг в сутки и *N-ацетилцистеин (флуимуцил)* — 1 шипучая таблетка по 600 мг на 1/2 стакана воды 1 раз в день (препарат обладает отхаркивающим, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием), при наличии суставного синдрома — нестероидные противовоспалительные средства. Целесообразно применение *пентоксифиллина* внутрь 25 мг/кг/сут в течение 6 месяцев (тормозит активность фактора некроза

опухоли-α, играющего большую роль в патогенезе саркоидоза. Через 3–6 месяцев обязательно проводят повторное рентгенологическое исследование легких, исследование функции внешнего дыхания, консилиум специалистов для исключения внегочных проявлений заболевания. Если будет установлена тенденция к уменьшению лимфатических узлов средостения, возможна дальнейшая выжидательная тактика и повторное обследование через 3–6 месяцев.

## Глюкокортикоидная терапия

Основным компонентом медикаментозной терапии является применение глюкокортикоидных препаратов. Глюкокортикоидная терапия является патогенетически обоснованной, она подавляет аутоиммунные механизмы развития саркоидоза легких, приостанавливает и даже уменьшает дальнейший рост лимфатических узлов, прогрессирование фиброза легких, формирование саркоидозных гранулем.

## Показания к назначению глюкокортикоидов

- Прогрессирование патологического процесса и переход заболевания во II стадию (т. е. сочетанное поражение внутригрудных лимфатических узлов и паренхимы легких, т. е. усиление легочного рисунка, сетчатая его деформация, распространенные двусторонние мелко-, средне- или крупноочаговые тени в легких);
- наличие внегочных поражений, в особенности жизненно важных органов (центральной нервной системы, сердца, глаз, почек), гемолитической анемии, выраженной гиперкальциемии.

## Методика лечения глюкокортикоидными препаратами

Наиболее часто лечение проводят *преднизолоном*, начальная суточная доза колеблется от 30–40 мг до 80 мг (обычно назначают из расчета 0,5–1,0 мг/кг массы тела). Указанная доза применяется внутрь в течение 2–4 месяцев. Затем суточную дозу постепенно снижают до поддерживающей (5–15 мг в сутки), которую можно принимать еще на протяжении 6, иногда даже 9 месяцев. Во время поддерживающей терапии возможен прием преднизолона через день. Общая продолжительность лечения преднизоло-

ном может составить около 8–12 месяцев. Длительность зависит от наличия признаков генерализации саркоидоза, выраженности легочных и внелегочных проявлений, динамики клинических и рентгенологических проявлений саркоидоза в ходе лечения преднизолоном.

В ходе лечения преднизолоном необходимо помнить о возможности развития побочных эффектов глюкокортикоидной терапии (подробнее о побочных эффектах глюкокортикоидов см. в главе «Лечение идиопатического фиброзирующего альвеолита»).

Через 3–4 месяца после отмены преднизолона возможен рецидив клинических проявлений саркоидоза. В этом случае возобновляют лечение преднизолоном по вышеуказанной схеме. Если рецидив протекает тяжело, с выраженной активностью и значительными внелегочными проявлениями, тяжелой дыхательной недостаточностью, возможно проведение пульс-терапии метилпреднизолоном (метипредом). В этом случае метипред вводится по 1000 мг 1 раз в день внутривенно капельно в течение 3 дней, после чего продолжается лечение преднизолоном внутрь в вышеуказанных дозах.

М. М. Илькович (2000) указывает, что наряду с системными глюкокортикоидами (т. е. приемом таблетированных форм внутрь) возможно использование аэрозольных форм глюкокортикоидов, например, *флунизотида* (ингактора). Ингаляции флунизотида можно применять в качестве монотерапии при саркоидозе легких в I–II стадии заболевания, а при саркоидозе II стадии и выраженной активности патологического процесса — в сочетании с приемом преднизолона внутрь, при этом начальную дозу преднизолона можно уменьшить в 2 раза.

По мнению Hunninghake, Costabel, Ando (1999), ингаляционные глюкокортикоиды (*бекламетазон*, *будесонид*, *флутиказон*) могут назначаться как препараты 1-й линии во время постепенной отмены системных глюкокортикоидов или пациентам, у которых велика опасность развития или уже развиваются системные побочные эффекты глюкокортикоидной терапии. Чаще всего рекомендуемая доза будесонида в ингаляциях составляет 800 мг 2 раза в сутки. Целесообразно также комбинированное применение преднизолона внутрь и ингаляционных глюкокортикоидов при саркоидозе II и III степеней.

Как указывалось выше, наиболее оптимальной стадией для лечения глюкокортикоидами является II-я (по образному выражению М. М. Ильковича, назначать глюкокортикоиды

в I стадии саркоидоза легких рано, в III стадии поздно). Тем не менее, М. М. Илькович (2000) пишет, что лечение глюкокортикоидами показано и в III стадии саркоидоза (т. е. при сочетании лимфаденопатии средостения с выраженным распространенным фиброзом и крупными образованиями сливного типа в легких). В этом случае начальная доза преднизолона не должна превышать 10–15 мг в сутки, причем обоснования необходимости такого снижения начальной дозы преднизолона автор не приводит.

Эффективность лечения саркоидоза глюкокортикоидами оценивалась в исследованиях Paramothayan и соавт., (2003), которые показали, что системные глюкокортикостероиды достоверно улучшают состояние больных с II и III стадиями саркоидоза средней тяжести и тяжелого течения, а при лечении больных с I стадией не получено достоверных отличий по сравнению с аналогичной группой больных, получавших плацебо.

## Лечение цитостатиком метотрексатом

Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, обладает иммунодепрессантным и противовоспалительным действием. В последние годы метотрексат стал применяться для лечения саркоидоза легких, кожи и других внелегочных проявлений (Paramothayan и соавт., 2003). Основными показаниями к назначению метотрексата являются:

- недостаточная эффективность глюкокортикоидной терапии;
  - переносимость или развитие системных побочных эффектов глюкокортикоидов.
- Рекомендуемая доза метотрексата внутрь или внутримышечно 1 раз в неделю 7,5–20 мг в течение 1–6 мес, продолжительность лечения может составить около 1–2 лет.

## Лечение цитостатиком азатиоприном

Азатиоприн (имуран) является структурным аналогом аденина, гипоксантина и гуанина, входящих в состав ДНК и РНК, вступает с ними в конкурентные взаимоотношения, нарушает биосинтез нуклеотидов и подавляет пролиферацию клеток, участвующих в патогенезе саркоидоза.

Применяется по тем же показаниям, что и метотрексат, назначается внутрь в дозе 2–3 мг/кг/сут, но не более чем 250 мг в сутки, одновременно с глюкокортикоидными препаратами или в виде монотерапии.



В ряде случаев (главным образом, при резистентности к глюкокортикоидной терапии) проводят лечение *циклофосфамидом* и *колхицином*, методики близки к тем, которые изложены в главе «Лечение идиопатического фиброзирующего альвеолита».

Лечение моноклональными антителами фактора некроза опухоли может быть перспективным методом лечения саркоидоза, так как этот цитокин играет весьма существенную роль в патогенезе саркоидоза, его прогрессировании. В настоящее время имеются лишь отдельные сообщения о применении моноклональных антител против фактора некроза опухоли при саркоидозе (Stokes, Kremer, 2003). К этим препаратам относятся инфликсимаб, этанерцепт, энбрель.

В настоящее время обсуждается возможность применения цитостатика циклоспорина А, особенно при резистентности к глюкокортикоидам.

## Экстракорпоральные методы лечения

К экстракорпоральным методам лечения саркоидоза относятся плазмаферез, лимфоцитоферез, экстракорпоральная модификация лимфоцитов. Эти методы можно рассматривать как патогенетические методы лечения.

*Плазмаферез* показан при саркоидозе в следующих ситуациях:

- неуклонно прогрессирующее течение заболевания с частыми рецидивами;
- системность поражения и рефрактерность к глюкокортикоидной и цитостатической терапии;
- глюкокортикостероидная зависимость;
- развитие системных побочных эффектов глюкокортикоидной терапии (сахарный диабет, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки или желудка и др.).

Рекомендуется проводить от 2 до 5 сеансов плазмафереза с интервалом в 5–8 дней. За 1 сеанс удаляют около 500–1000 мл плазмы и заменяют ее изотоническим раствором хлорида натрия или реополиглюкина. Второй курс плазмафереза можно выполнить через 5–6 месяцев.

Представляет интерес *экстракорпоральная модификация лимфоцитов*. Она заключается в следующем. Из центрифугата 1,5–2,0 л крови выделяют лимфоциты, инкубируют их с преднизолоном (30 мг преднизолона на 1–1,5 млрд лимфоцитов) в течение 2 часов при температуре 37°C в термостате, после чего снова вводят в кровеносное русло больного. Процедура способствует насыщению рецепторов лимфоцитов глю-

кокортикоидами. Одновременно удаляется и замещается около 1 л плазмы. Проводится 3 сеанса экстракорпоральной модификации лимфоцитов с интервалом в 7 дней. Показания к этому методу такие же, как для плазмафереза.

## Физиотерапевтические методы лечения

Существует мнение о возможности и в определенной мере эффективности физиотерапии при саркоидозе легких. Можно применять КВЧ, лазеротерапию, фонофорез с гидрокортизоном на грудную клетку. Эффективность физиотерапии при саркоидозе легких остается не изученной с позиций доказательной медицины.

## Трансплантация легких

Трансплантация легких при саркоидозе легких может быть рекомендована в терминальной стадии заболевания. Разумеется, при этом проводится иммуносупрессивная терапия, которая одновременно также является методом лечения саркоидоза.

## Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение и амбулаторное лечение осуществляют врач-терапевт или пульмонолог.

Диспансерное наблюдение ведется по двум группам учета: 1 — активный саркоидоз; 2 — неактивный саркоидоз, т. е. больные с остаточными изменениями после клинко-рентгенологической стабилизации или излечения саркоидоза. Первая группа разделяется на две подгруппы: А — больные с впервые установленным диагнозом; Б — больные с рецидивами и обострениями после проведения основного курса лечения.

Больным 1 А группы показаны лечение и активное наблюдение. Периодичность посещения диспансера — не реже 1 раза в месяц, а при амбулаторном лечении преднизолоном — 1 раз в 10–14 дней.

Общая продолжительность наблюдения при благополучном течении заболевания составляет 2 года (в течение первого года контрольное обследование проводится 1 раз 3 месяца, в течение второго года — 1 раз в 6 месяцев). При появлении обострения или рецидива заболевания больных переводят в 1Б группу и наблюдают до исчезновения активности процесса с теми же интервалами, что в подгруппе А.

Диспансерное наблюдение за больными 2 группы следует проводить в течение 3–5 лет. Они должны посещать врача 1 раз в 6 месяцев.

Во время диспансеризации больные могут госпитализироваться по следующим *показаниям*:

- контрольное обследование через 4–6 месяцев с целью оценки эффективности проводимого лечения;
- обострение заболевания и необходимость проведения эфферентных методов лечения;
- прогрессирующая дыхательная недостаточность и выраженное поражение сердечно-сосудистой системы с прогрессирующей сердечной недостаточностью.

Экстренным показанием для госпитализации является развитие спонтанного пневмоторакса.

## Прогноз

Прогноз при саркоидозе зависит от формы заболевания, выраженности легочных и внелегочных проявлений, эффективности проводимого лечения.

При остром течении заболевания с развитием синдрома Лефгрена (лимфаденопатия средостения, повышение температуры тела, узловатая эритема, артралгии, увеличение СОЭ), преимущественно у молодых женщин вероятность развития спонтанной ремиссии около 70–80 %, прогноз в целом благоприятен.

II–III стадия саркоидоза с поражением внутригрудных лимфоузлов и выраженной дыхательной недостаточностью имеет неблагоприятный прогноз. Частота спонтанной ремиссии не превышает 20–30 %.

Наиболее неблагоприятный прогноз при III стадии саркоидоза с внелегочными поражениями и вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы. У этой группы спонтанные ремиссии не наступают, лечение не всегда бывает эффективно.

Принято считать, что глюкокортикоидная терапия у большинства больных вызывает ремиссию разной длительности в зависимости от формы саркоидоза, но не влияет на 10-летнюю выживаемость больных.

Анафилактический шок — наиболее тяжелое острое системное проявление аллергии немедленного типа, обусловленной IgE-антителами и иммунным освобождением медиаторов, вызывающих клинические проявления шока и нарушение кровоснабжения жизненно важных органов.

## Этиология анафилактического шока

А. Аллергены, роль которых в развитии истинно аллергического (IgE-зависимого) анафилактического шока доказана

1. Полные белковые антигены (аллергены):
    - пищевые — яйца, коровье молоко, орехи, ракообразные, моллюски, бобовые;
    - яды насекомых — пчел, ос, шмелей;
    - вакцины — коревая, противогриппозная, противостолбнячная;
    - сыворотки — противозмеиная и др.;
    - ферменты — стрептокиназа, хемопапаины;
    - белки латекса — хирургические перчатки, эндотрахеальные трубки;
    - аллергенные экстракты — домашняя пыль, перхоть животных, пыльца трав, а также при проведении аллерген-специфической иммунотерапии.
  2. Гаптены:
    - антибиотики;
    - мышечные релаксанты;
    - витамины (тиамин);
    - цитостатики (цисплатин, циклофосфамид, цитозин арабинозид);
    - другие лекарственные средства.
  3. Полисахариды:
    - декстран;
    - полигемин;
    - железосодержащий декстран.
- Б. Идиопатическая анафилаксия (патогенез не ясен).

## Патогенез анафилактического шока

Повторное поступление аллергена в организм больного приводит к взаимодействию аллергена с фиксированным на поверхности тучных

клеток, базофилов, эозинофилов антителом IgE (реагином), что приводит к дегрануляции тучных клеток, базофилов, активации эозинофилов и выделению следующих медиаторов, которые фактически вызывают развитие шока, бронхоспазм, отек гортани, боли в животе, диарею, отек Квинке, крапивницу:

- Тучные клетки → гистамин, триптазы-химазы, карбоксипептидаза А, гепарин, лейкотриен C<sub>4</sub>, простагландин G<sub>2</sub>, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-3, ИЛ-10, ИЛ-6, тромбоцитактивирующий фактор, фактор некроза опухоли-α.
- Эозинофилы → тромбоцитактивирующий фактор, лейкотриен C<sub>4</sub>, эозинофильный катионный белок, эозинофильная пероксидаза, главный основной белок эозинофилов.
- В-лимфоциты, плазматические клетки → тромбоцитактивирующий фактор, серотонин, свободные радикалы.
- Моноциты-макрофаги → ИЛ-1, лейкотриен B<sub>4</sub>, свободные радикалы, ИЛ-6, фактор некроза опухоли-α.

Следует различать *анафилактоидный* (псевдоаллергический) шок. В его развитии не участвуют антигенспецифические IgE-антитела; дегрануляция тучных клеток происходит непосредственно, прямым путем, без предварительной сенсибилизации и образования IgE-антител. Анафилактоидный шок развивается чаще всего в ответ на применение рентгеноконтрастных веществ, плазмозаменителей, миорелаксантов, опиатов. Системные анафилактоидные реакции могут развиваться даже при первом контакте с этими препаратами. Клиника анафилактоидного шока идентична клинике анафилактического шока.

## Основные клинические проявления анафилактического шока

- Коллапс с потерей сознания (при тяжелом течении шока), различная степень артериальной гипотензии и оглушенность (при менее тяжелом течении);

- резкое нарушение дыхания (асфиксия) вследствие отека гортани или тяжелого бронхоспазма;
- боли в животе, крапивница, кожный зуд.

## Этапы лечения анафилактического шока

В лечении анафилактического шока выделяют следующие *этапы* (Дж. Х. Леви, 1990; Н. И. Бережная, 1990):

1. Этап первичной (немедленной) терапии.
2. Этап последующей терапии (вторичных терапевтических мероприятий).

### Этап первичной (немедленной) терапии

Наиболее целесообразно больного немедленно госпитализировать в отделение интенсивной терапии. Однако транспортировать больного можно только после выполнения на месте неотложных мероприятий.

Больного следует поместить на твердую поверхность на спину, приподнять ноги, запрокинуть голову, удалить протезы из полости рта.

На этапе первичной (немедленной) терапии выполняются следующие мероприятия:

### Прекращение дальнейшего поступления предполагаемого аллергена

Выполнение этого мероприятия предотвращает дальнейшую деградацию тучных клеток и базофилов и выделение медиаторов аллергии и воспаления. Необходимо прекратить введение лекарственного препарата — предполагаемого аллергена или яда после укуса насекомых. Для этого надо наложить жгут выше места инъекции препарата-аллергена, вызвавшего шок, или укуса насекомых, жгут снимают каждые 10–15 мин на 3–4 мин. Место инъекции аллергена нужно инфильтрировать 0,3 мл 0,1 % раствора адреналина (наложение жгута и инъекция адреналина замедляют всасывание антигена). При ужалении насекомым целесообразно удалить жало и положить на это место лед.

### Введение адреналина

Введение адреналина — первейшее мероприятие при выведении больного из анафилактического шока.

Адреналин проявляет следующие механизмы действия при анафилактическом шоке:

- стимулирует  $\alpha$ -адренорецепторы сосудов и повышает АД;
- стимулирует  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда и оказывает инотропное действие;
- стимулирует  $\beta_2$ -адренорецепторы бронхов и вызывает бронходилатацию;
- подавляет выделение медиаторов из активированных тучных клеток и базофилов посредством стимулирования внутриклеточного 3,5-цАМФ;
- тормозит дегрануляцию тучных клеток и базофилов.

Существуют различные взгляды на методику введения адреналина. Дж. Леви (1990) рекомендует вводить адреналин внутривенно и считает, что «введение адреналина внутримышечно или подкожно во время шокового состояния, когда требуется немедленный эффект для восстановления церебрального и коронарного перфузионного давления, не заслуживает доверия». Н. М. Бережная и соавт. (1986) рекомендуют вводить на I этапе адреналин внутримышечно (не подкожно). Ф. Либерман и Л. Кроуфорд (1986) считают, что «внутривенное введение адреналина резервируется лишь для тех случаев, когда у больного наблюдаются полная потеря сознания и тяжелый коллапс». Наиболее часто на первом этапе адреналин вводится внутримышечно, так как не всегда удастся быстро пунктировать вену. Н. М. Бережная указывает, что всасывание адреналина при внутримышечном введении происходит достаточно быстро. Адреналин вводится внутримышечно в дозе 0,3–0,5 мл 0,1 % раствора, а затем при необходимости повторяют инъекции еще дважды с интервалами 20 мин. В. И. Пыцкий и соавт. (1991) не рекомендуют вводить в одно место 1 мл или более адреналина, т. к. обладая сильным сосудосуживающим действием, он тормозит и собственное всасывание из места инъекции.

При выраженных нарушениях дыхания и резкой артериальной гипотензии адреналин в дозе 0,5 мл 0,1 % раствора можно вводить под язык (откуда он быстро всасывается) или внутривенно (в кубитальную, бедренную или внутреннюю яремную вены) 3–5 мл 0,01 % раствора (Goodenbenger, 1992). Для получения 0,01 % раствора необходимо к 1 мл 0,1 % раствора адреналина добавить 9 мл изотонического раствора натрия хлорида. Введение адреналина внутривенно должно производиться медленно в течение 5 мин. Дж. Леви рекомендует при исполь-

зовании 0,01 % раствора адреналина ввести внутривенно одновременно 5–10 мкг (0,05–0,1 мл 0,01 % раствора) с повторным введением той же или возрастающей дозы до нормализации АД.

Следует помнить, что при внутривенном введении адреналина возможны нарушения ритма сердца, поэтому А. В. Емельянов (2005), Lieberman и соавт. (2005) считают, что вводить его внутривенно надо при отсутствии эффекта от внутримышечного введения или остановке сердца.

При внутривенном введении адреналина желательнее иметь наготове дефибриллятор в связи с возможным развитием фибрилляции желудочков.

Можно вводить адреналин внутривенно капельно: 1 мл 0,1 % раствора разводят в 250 мл 5 % раствора глюкозы, инфузию начинают с 0,1 мкг/кг/мин, регулируя скорость в зависимости от АД (Goodenbenger, 1992).

При минимальном падении уровня АД у больного предпочтительным является внутримышечное введение адреналина.

В качестве итоговых приводим рекомендацию Л. А. Горячкиной (2005): «Адреналин (0,3–0,5 мл 0,1 % раствора) вводить лучше внутривенно (если игла находится в вене), но можно его ввести внутримышечно или сублингвально (0,5 мл), чтобы не терять время на поиски вены. Подкожно вводить адреналин в данной ситуации не следует, так как местное сужение сосудов на фоне низкого артериального давления приводит к резкому замедлению всасывания адреналина».

## Обеспечение проходимости дыхательных путей

При резком нарушении или отсутствии самостоятельного дыхания, выраженном отеке гортани проводят эндотрахеальную интубацию, переводят больного на искусственную вентиляцию легких и дыхание 100 % кислородом. С помощью электроотсоса удаляется слизь из дыхательных путей.

Если под действием адреналина отек гортани не проходит, а интубацию трахеи произвести не удастся, необходимо выполнить трахеостомию.

При невозможности выполнения искусственной вентиляции легких осуществляется искусственное дыхание «изо рта в рот».

## Восполнение объема циркулирующей крови

Увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) является важнейшим условием успешного лечения артериальной гипотензии при анафилактическом шоке.

Восполнение ОЦК производится путем внутривенного капельного введения солевых или коллоидных растворов.

Вводятся внутривенно капельно раствор Рингера, изотонический раствор натрия хлорида 1000 мл, полиглюкин — 400 мл. Объем жидкости определяют исходя из уровня АД и ЦВД, величины диуреза.

## Применение вазопрессорных аминов

Если проведение вышеуказанных мероприятий не дает эффекта и сохраняется упорная артериальная гипотензия, можно применить внутривенное капельное введение *допмина* (*дофамин*) в дозе 15–17 мкг/кг/мин. Допмин является предшественником норадреналина, в указанной дозе стимулирует  $\alpha$ -адренорецепторы и значительно повышает АД. 200 мг препарата растворяют в 200 мл 5 % раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида (1 капля такого раствора содержит 50 мкг препарата) и вводят внутривенно капельно со скоростью 15–17 мкг/кг/мин (для больного массой 70 кг скорость введения составит 1000 мкг/мин или 20 кап/мин). При стойкой гипотензии можно применить внутривенно капельно норадреналин (стимулирует  $\alpha$ -адренорецепторы) 1 мл 0,2 % раствора в 250 мл со скоростью 20 капель в минуту (8 мкг/мин).

Однако существует точка зрения, что введение вазопрессорных аминов не всегда оправдано, т. к. главным механизмом развития шока является уменьшение объема циркулирующей крови.

## Проведение реанимационных мероприятий

При остановке сердца или развитии фибрилляции желудочков производятся реанимационные мероприятия (непосредственный массаж сердца, электрическая дефибрилляция). (Методика реанимации описана в гл. «Лечебная тактика при внезапной коронарной смерти»).

## Этап последующей терапии (вторичных терапевтических мероприятий)

### Применение антигистаминных средств

Антигистаминные препараты блокируют  $H_1$ -гистаминовые рецепторы и действие гистамина, но не оказывают «немедленного действия и не являются средством спасения жизни» (В. И. Пыцкий и соавт., 1991). Их применяют для снятия кожного зуда, отека Квинке, и уменьшения длительности шока. Антигистаминные препараты лучше вводить после восстановления показателей гемодинамики, т. к. они сами обладают гипотензивным эффектом (особенно пипольфен). Их можно вводить внутримышечно: димедрол 1–2 мл 1 % раствора; супрастин 1 мл 2 % раствора; пипольфен 1 мл 2,5 % раствора 3–4 раза в сутки под контролем АД или внутрь: диазолин по 0,1 г 3 раза в день, димедрол по 0,05 г 3 раза в день, супрастин по 0,025 г 3 раза в день, фенкарбол по 0,05 г 3 раза в день, телфаст 180 мг 1 раз в день.

Если симптомы анафилаксии длительно не проходят или возобновляются, дополнительно назначают блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина (например, циметидин 300 мг внутривенно каждые 6 ч) (Goodenbenger, 1992) или фамотидин — квамател 20 мг 2 раза в день внутривенно.

### Применение глюкокортикоидных препаратов

Глюкокортикоиды тормозят дегрануляцию тучных клеток, уменьшают отечность гортани и бронхоспазм, повышают АД, позволяют предупредить рецидивы анафилактического шока.

Однако существует точка зрения, что глюкокортикоиды не оказывают заметного действия в первые 6–12 ч. В. И. Пыцкий и соавт. (1991) указывают, что глюкокортикоидные препараты рекомендуется применять в любых затянувшихся случаях анафилактического шока, а так как предугадать с самого начала тяжесть и длительность реакции невозможно, то следует вводить глюкокортикоидные препараты в любом периоде.

Глюкокортикоидные препараты предупреждают развитие рецидива анафилактического шока

и его затяжное течение (Lieberman и соавт., 2005). А. В. Емельянов (2005) рекомендует вводить глюкокортикоиды внутривенно в следующих дозах: преднизолон 90–120 мг, гидрокортизона гемисукцинат 250 мг, метилпреднизолон 90–120 мг, дексаметазон 8–16 мг. Повторное введение одного из указанных препаратов производится через 4–6 ч.

Л. А. Горячкина (2003) рекомендует ввести внутривенно струйно 30–90 мг преднизолона или 4–8 мг бетаметазона, или комбинацию 125 мг гидрокортизона гемисукцината (солукортэф) и 8–16 мг дексаметазона. Через 4 часа введение преднизолона можно повторить, что предупреждает развитие рецидива анафилактического шока и его затяжное течение.

### Купирование бронхоспазма

При бронхоспазме, сохраняющемся несмотря на применение адреналина, больным, находящимся в сознании, назначают ингаляции  $\beta_2$ -агонистов короткого, быстрого действия (например, салбутамола 2,5–5 мг через небулайзер).

Эуфиллин применяется для купирования бронхоспазма, если введение адреналина его не устранило и больной находится в бессознательном состоянии. Вводят 10 мл 2,4 % раствора эуфиллина с 10 мл изотонического раствора натрия хлорида медленно под контролем АД (возможно снижение АД!).

### Продолжительные вдыхания кислорода

Продолжительные ингаляции кислорода весьма целесообразны, особенно больным с тяжелым шоком и при сопутствующих болезнях сердца и легких с гипоксией и цианозом. Скорость подачи кислорода 6–8 л/мин.

### Восполнение объема циркулирующей крови

У больных с сохраняющейся артериальной гипотензией, при низком артериальном давлении систолическом < 90 мм рт. ст. необходимо продолжать внутривенное капельное введение изотонического раствора натрия хлорида, 5 % раствора глюкозы до 4–5 л в сутки под контролем почасового диуреза и центрального венозного давления.

## Применение натрия гидрокарбоната

Если артериальная гипотензия сохраняется, несмотря на проводившиеся мероприятия, необходимо подумать о возможном метаболическом ацидозе, который уменьшает эффективность вазопрессорных средств. В этом случае следует проверить показатели кислотно-щелочного равновесия и при наличии ацидоза произвести его коррекцию путем внутривенного капельного вливания 4 % раствора натрия гидрокарбоната (обычно требуется около 150–200 мл в сутки). Однако не все считают введение соды обоснованным.

## Поддержание нормальной проходимости дыхательных путей

Отек гортани и верхних дыхательных путей может сохраняться, несмотря на стабильность гемодинамики.

В связи с этим интубация и искусственная вентиляция легких должны быть продолжены (до ликвидации отека дыхательных путей и гортани). Контроль за отеком осуществляется с помощью ларингоскопа. После устранения отека гортани производится экстубация. При этом надо иметь наготове аппаратуру для экстренной реинтубации и искусственной вентиляции легких кислородом с положительным давлением на выдохе.

## Применение пенициллиназы

При анафилактическом шоке, вызванном пенициллином, рекомендуется ввести однократно внутримышечно 1000000 ЕД пенициллиназы в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида. При анафилактическом шоке вследствие применения бициллина пенициллиназу вводят по 1000000 ЕД в течение 3 суток.

После выведения больного из состояния анафилактического шока рекомендуется прием глюкокортикоидных препаратов (обычно преднизолон 10–15 мг в сутки с постепенным снижением дозы в течение 10 дней), антигистаминные препараты II поколения (селективные антигистаминные средства), которые в меньшей степени, чем неселективные, оказывают седативное и М-холинолитическое действие. К селективным антигистаминным средствам относятся:

- астемизол в таблетках по 10 мг 1 раз в день;
  - лоратадин (эролин) в таблетках по 10 мг 1 раз в день;
  - телфаст — таблетки по 120 мг 1 раз в день;
  - фенкарол — в таблетках по 25 мг 3 раза в день;
  - збастин в таблетках по 10 мг 1 раз в день.
- Следует помнить, что астемизол может вызвать удлинение интервала QT на ЭКГ и, таким образом, спровоцировать развитие «пируэтной» желудочковой тахикардии. Поэтому необходимо воздержаться от приема астемизола при перенесенных или имеющихся нарушениях сердечного ритма.

После купирования анафилактического шока необходимо контролировать функцию печени, почек, неоднократно регистрировать ЭКГ, следует проконсультировать больного у невропатолога и аллерголога.

## Наблюдение и профилактические мероприятия

Больные, перенесшие анафилактический шок, должны находиться в стационаре не менее 10–12 дней. При нетяжелом течении анафилактического шока сроки наблюдения могут быть меньше.

После выписки больной должен находиться на диспансерном учете в аллергологическом кабинете. Ему должен быть выдан аллергологический паспорт с отметкой о препаратах, укусах насекомых и других аллергенах, вызвавших анафилактический шок. После перенесенного тяжелого анафилактического шока, вызванного укусом насекомых, рекомендуется специфическая гипосенсибилизация. Больные, перенесшие анафилактический шок, должны иметь аптечку, в которой должны находиться: резиновый жгут, стерильные разовые шприцы, разовая система для внутривенного вливания, по 4 ампулы с адреналином, преднизолоном, эуфиллином, причем пациенты и их ближайшие родственники должны уметь самостоятельно выполнять внутримышечные инъекции. Разумеется, больные не должны употреблять пищевые продукты и лекарственные препараты, вызвавшие анафилактический шок. При появлении первых признаков аллергических реакций любой этиологии необходимо незамедлительно проконсультироваться у врача-аллерголога.

**Таблица А.1.** Шкала клинической оценки тяжести состояния пациента APACHE II

**А. Экстренная оценка физиологических функций**

Показатель	Баллы									
	4	3	2	1	0	1	2	3	4	
Внутренняя <sup>2</sup> температура, °С	≥41	39–40,9		38,5–38,9	36–38,4	34–35,9	32–33,9	30–31,9	≤29,9	
Среднее АД, мм рт. ст. (диаст. АД ×2 + систол. АД)/3	≥160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤49	
Частота сердечных сокращений в 1 мин	≥180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤39	
Частота дыхательных движений (ИВЛ или спонтанное) 1 мин	≥50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤5	
Оксигенация: А - aDO <sub>2</sub> или PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.										
а) если FiO <sub>2</sub> ≥ 50% регистрировать А - aDO <sub>2</sub> , А <sup>+</sup> - aDO <sub>2</sub> = (FiO <sub>2</sub> × 713) – PaCO <sub>2</sub> - PaO <sub>2</sub>	≥500	350–499	200–349		<200					
б) если FiO <sub>2</sub> < 50% регистрировать только PaO <sub>2</sub>					>70	61–70		55–60	<55	
Только при отсутствии возможности определения газов в артериальной крови определять содержание НСО <sub>2</sub> – в венозной крови, ммоль/л	≥52	41–51,9		32–40,9	22–31,9		18–21,9	15–17,9	<15	
pH артериальной крови	≥7,7	7,6–7,69		7,5–7,59	7,33–7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	<7,15	
Na, ммоль/л	≥180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤110	
K, ммоль/л	≥7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		<2,5	
Креатинин сыворотки, мкмоль/л. Оценка удваивается при острой почечной недостаточности	≥309	177–308	133–176		53–132		<53			
Гематокрит, %	≥60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		<20	
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	≥40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1	
Сумма баллов по шкале Глазго					13–15	10–12	7–9	4–6	3	



**Продолжение табл. А.1. Шкала клинической оценки тяжести состояния пациента APACHE II****Б. Оценка возраста**

	Возраст				
	<44	45-54	55-64	65-74	>75
Баллы	0	2	3	5	6

**В. Оценка сопутствующих заболеваний****Под сопутствующим заболеванием следует понимать:**

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

1. Печень. Например: объективные признаки цирроза и симптомы портальной гипертензии; кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта; печеночная недостаточность, энцефалопатия/кома в анамнезе.
2. Сердце. Сердечная недостаточность IV класса по классификации NYHA: дискомфорт при любой физической нагрузке и наличие признаков сердечной недостаточности в покое.
3. Легкие. Хронические рестриктивные, обструктивные или сосудистые заболевания, приведшие к тяжелым ограничениям, например, пациент не может подняться по лестнице или выполнять домашнюю работу; хроническая гипоксия, гиперкапния, полицитемия, легочная гипертензия (>40 мм.рт.ст), необходимость в ИВЛ.
4. Почки. Пациенты, которым постоянно проводится диализ.
5. Иммунная система. Пациенты, получающие лечение, которое снижает резистентность организма к инфекции, например: иммуносупрессия вследствие химиотерапии, лучевой терапии, длительного курса стероидов или недавнего приема высоких доз стероидов; наличие заболеваний, снижающих резистентность организма к инфекциям (лейкоз, лимфома, ВИЧ-инфекция).

При наличии какого-либо заболевания добавляют 2 балла терапевтическим или плановым хирургическим больным. 5 баллов добавляют в случае экстренного хирургического вмешательства.

Сумма баллов  $A + B + V =$

**Интерпретация (по Knaus W.A. и соавт., 1985)**

Сумма баллов по APACHE II	Летальность, %	Сумма баллов по APACHE II	Летальность, %
0-9	до 7,5	25-29	до 51
10-14	до 11	30-34	до 71
15-19	до 24	35 и более	85 и выше
20-24	до 30		

<sup>1</sup> APACHE – Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation.

<sup>2</sup> ректальная или оральная температура, обычно на 0,5–1,0°C выше температуры в подмышечной области.

**Оценка по системе APACHE II состоит из 3 частей:**

1. Экстренная оценка физиологических функций осуществляется с помощью 12 показателей, полученных в первые 24 часа нахождения больного в ОИТ. Наибольшие отклонения от нормы каждого показателя, выраженные в баллах, суммируют для получения балльной оценки тяжести состояния пациента. Единственным субъективным показателем этой части системы является шкала комы Глазго.
2. Значение возраста оценивают по 6-балльной шкале.
3. Значение сопутствующих заболеваний оценивают по 5 дополнительным критериям в зависимости от вовлечения основных систем организма.

Окончательный результат тестирования по APACHE II определяется суммой баллов трех составных ее частей:  $A + B + V =$  от 0 до 71 в зависимости от тяжести состояния больного.

Таблица А.2. Шкала коматозных состояний Глазго

	Баллы
<b>1. Открывание глаз</b>	
Отсутствует — глаза остаются закрытыми	1
На болевой раздражитель — глаза открываются на болевой стимул с туловища или конечностей (болевой стимул с головы обычно способствует закрытию глаз)	2
На обращенную речь	3
Произвольное — глаза открыты и моргают	4
<b>2. Двигательная реакция</b>	
Отсутствует	1
Разгибание на болевой раздражитель	2
Патологическое сгибание конечности в ответ на болевой раздражитель	3
Отдергивание	4
Локализация боли — пациент использует конечности для локализации и противодействия болевому раздражителю	5
Произвольная — выполнение команд	6
<b>3. Вербальный ответ</b>	
Отсутствует — пациент не произносит ничего	1
Нечленораздельные звуки — пациент бормочет или стонет	2
Отдельные слова — речь непонятна, но различимы отдельные слова	3
Спутанная речь	4
Ориентированная речь	5
<b>Общая оценка</b>	<b>3–15</b>

Цит. по G. Teasdale, B. Jennett. Assessment of impaired consciousness and coma: a practical scale. Lancet 1974; 2 : 81–4.

- Данная шкала основана на оценке трех клинических признаков: открывания глаз, двигательной реакции и вербального ответа (табл. А.2). При ее помощи можно просто, быстро, объективно и воспроизводимо провести оценку глубины комы.
- Для оценки двигательного рефлекса попросите пациента пошевелить рукой или ногой. Если реакция отсутствует, с силой сдавите ногтевое ложе. Проверьте каждую конечность
- Данные, полученные при оценке открывания глаз, двигательных рефлексов и вербального ответа, должны быть суммированы, хотя вы должны записывать отдельно данные, полученные при оценке каждого из признаков, например Г2, Д4, В2 (открывание глаз 2, двигательная реакция 4 и вербальный ответ 2).
- Интерпретация: 15 баллов — ясное сознание, 13 — умеренное оглушение, 11 — 12 — глубокое оглушение, 8—10 — сопор, 6–7 — умеренная кома, 4—5 — глубокая кома, 3 балла — смерть мозга.

# Предметный указатель

Alternaria 101  
HLA-B27 103  
HLA-B35 103  
HLA-DR2 103

## А

абактал см педфлоксацин  
абсцесс легкого 41  
    при пневмонии 84  
Абта-Леттерера-Сиве болезнь 333  
авслокс см моксифлоксацин  
адаптационный синдром 189  
адrenalин  
    для купирования приступов при  
    бронхиальной астме 148  
    при анафилактическом шоке 350  
    при астматическом статусе 171  
адреноблокаторы (бета-)  
    при диастолической дисфункции  
    313  
    при легочной гипертензии 286  
адреностимуляторы  
    длительного действия 125  
    нарушения метаболизма 148  
    побочные эффекты 147  
    при астматическом статусе 168  
    при бронхиальной астме 125  
    при обострении бронхиальной  
    астмы 160  
    при ХОБЛ 214  
    противоотечный эффект 148  
    селективность 125  
азактам см азтреонам  
азатиоприн  
    влияние на содержание теофил-  
    лина 132  
    при идиопатическом легочном  
    гемосидерозе 335  
    при идиопатическом фиброзиру-  
    ющем альвеолите 324  
    при саркоидозе легких 346  
    при экзогенном аллергическом  
    альвеолите 328  
азитромицин  
    при пневмонии 26  
азлин при пневмонии 14  
азлоциллин  
    при муковисцидозе 338  
    при пневмонии 14  
азота оксида ингаляции 288  
    при ХОБЛ 237  
азтреонам при пневмонии 19  
айронил седико см тербуталин  
аккупро см квинаприл  
аккухалер 144  
акодин см декстрометорфан  
аколат см зафирлукаст  
активатор плазминогена тканевой

263  
актилизе при ТЭЛА 265  
актиномикоз легких 59  
алендронат 120  
алкалоз  
    при астматическом статусе 170  
    респираторный 170  
аллергическая астма 96  
аллерговакцины 101  
аллергоглобулин 102  
аллергоиды 101  
аллопуринол влияние на содержа-  
ние теофиллина 132  
алпростадил см вазопростан  
алтея корень при ХОБЛ 221  
алупент см орципреналин  
альбумин раствор 76  
альвеолит  
    идиопатический фиброзирую-  
    щий 321  
    токсический фиброзирующий  
    330  
    экзогенный аллергический 328  
альвеолярный протеиноз легких 334  
альдактон  
    при идиопатическом фиброзиру-  
    ющем альвеолите 325  
альдецил  
    при бронхиальной астме 113  
альдостерон  
    при легочной гипертензии 306  
    при легочном сердце 306  
альмитрин при ХОБЛ 232  
альтеплаза при ТЭЛА 265  
амбризентан при легочной гипер-  
тензии 294  
амброксол  
    при астматическом статусе 171  
    при муковисцидозе 337  
    при остром бронхите 203  
    при пневмонии 62  
    при ХОБЛ 226  
амидиноциллин при пневмонии 11  
амикацин  
    при муковисцидозе 338  
    при пневмонии 21  
аминогликозиды  
    при пневмонии 20  
аминокапроновая кислота 266  
аминопептидаза 123  
аминофиллин см зуфиллин  
амнодарон  
    при токсическом фиброзирую-  
    щем альвеолите 331  
амлодипин  
    при легочной гипертензии 288  
амоксциллин

    при пневмонии 12  
амоксциллин/клавуланат  
    при пневмонии 12  
амоксциллин/сульбактам  
    при пневмонии 12  
ампиокс  
    при пневмонии 12  
ампициллин  
    при пневмонии 12  
ампициллин/сульбактам  
    при пневмонии 12  
ампициллин/флуоксациллин  
    при пневмонии 13  
амплипульстерапия  
    при бронхиальной астме 177  
анафилактический шок 349  
ангиопульмонография 262  
анемия  
    при легочной гипертензии 285  
аниса плоды  
    при ХОБЛ 223  
анистрептаза 263  
анспор при пневмонии 18  
антагонисты кальция  
    при диастолической дисфункции  
    313  
    при легочной гипертензии 287,  
    303, 306  
    при легочном сердце 306  
    ускользание эффекта 289  
антагонисты рецепторов ангиотен-  
зина II  
    при диастолической дисфункции  
    313  
антагонисты рецепторов эндотели-  
на-1 292  
антациды  
    при муковисцидозе 343  
антиагреганты  
    при легочной гипертензии 304  
    при легочном сердце 309  
антиаритмическая терапия  
    при ТЭЛА 260  
антибактериальная терапия  
    при бронхоэктатической болезни  
    255  
    при муковисцидозе 338  
    при обострении ХОБЛ 246  
    при плеврите 319  
    при ТЭЛА 275  
антигистаминовый иммунитет 102  
антиидиотипические иммуноглобу-  
лины 102  
антиинтерлейкины  
    при муковисцидозе 343  
антикоагулянты  
    при легочной гипертензии 298

- при легочном сердце 309  
антилейкотриеновые препараты  
при бронхиальной астме 123  
антилимфоцитарный глобулин  
при атипической бронхиальной астме 103  
антиоксидантная терапия  
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 326  
антитела к тромбоцитам 268  
антитромбин III 268  
антифибрзные препараты  
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 325  
антиэстрогенные препараты  
при лимфангиолейомиоматозе 332  
апноэ сонные 314  
АПСАК 263  
арахионовая кислота 196  
аргинин  
при легочной гипертензии 296  
арикстра  
при ТЭЛА 269  
арманор см альмитрин  
аскорбиновая кислота  
при бронхиальной астме 193  
асмакорт см триамцинолона ацетонид  
аспергиллез аллергический бронхолегочный 343  
аспергиллез легких 59  
аспирационная пневмония 54  
аспирин  
при легочной гипертензии 299  
аспириновая бронхиальная астма 196  
астма, полный контроль 128  
астматический статус 164  
астмоленг см орципреналин  
атоваквон  
при пневмоцистной пневмонии 61  
атопическая астма 96  
атопия 97  
атровент Н 213  
атровент см ипратропиум бромид  
аугментин  
при пневмонии 12  
аутоиммунный вариант бронхиальной астмы 193  
аутолизат мокроты  
при бронхиальной астме 192  
аутогемотрансфузия УФО крови  
при бронхиальной астме 178  
ацетилсалициловая кислота  
при легочной гипертензии 299  
десенсиитизация 197  
ацетилтрансфераза 196  
ацетилицистеин  
при саркоидозе 345  
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 326  
при муковисцидозе 337, 341  
при остром бронхите 203
- при пневмонии 61  
при ХОБЛ 224  
ацеф при пневмонии 16  
ацидоз  
дыхательный 170  
при астматическом статусе 170  
АЧТВ при ТЭЛА 267  
аэрозольные глюкокортикоидные препараты 109  
аэроионотерапия  
при бронхиальной астме 178  
аэрофитотерапия  
при бронхиальной астме 189
- ## Б
- базисная терапия бронхиальной астмы 108  
бакампициллин  
при пневмонии 12  
бактоцилл  
при пневмонии 11  
барбитураты  
влияние на содержание теофиллина 132  
баротерапия  
при бронхиальной астме 183  
безаллергические палаты 100  
бекломет см бекотид  
бекламетазон  
при ХОБЛ 219  
при саркоидозе легких 346  
ингаляции при бронхиальной астме 112  
бекодиск  
при бронхиальной астме 113  
бекотид  
при бронхиальной астме 112  
бенакорт  
при бронхиальной астме 114  
бенемидин см рифампицин  
бензилпенициллин  
при пневмонии 10  
бензоат натрия  
при ХОБЛ 226  
Бенье-Бека-Шауманна болезнь 344  
берапрост  
при легочной гипертензии 291  
беременность  
и бронхиальная астма 120, 200  
при легочной гипертензии 285  
берликорт см триамцинолон  
беродуал  
для купирования приступов при бронхиальной астме 147, 151  
при ХОБЛ 216  
при холинергической бронхиальной астме 195  
беропрост  
при легочной гипертензии 307  
при легочном сердце 307  
беротек  
для купирования приступов при бронхиальной астме 146  
бесфреновые ингаляторы 144  
бета-адреноблокаторы
- влияние на содержание теофиллина 132  
биастен  
при бронхиальной астме 114, 146  
при ХОБЛ 219  
бикарбонат натрия  
при астматическом статусе 171  
биопарокс см фузафунгин  
биолован см бромгексин  
битиодин  
при пневмонии 67  
бифосфонаты 120  
блокаторы АПФ  
при легочной гипертензии 286  
бозентан  
при легочной гипертензии 293, 307  
при легочном сердце 307  
босентан  
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 326  
бриканил см тербуталин  
бристопен  
при пневмонии 11  
бромгексин  
при остром бронхите 203  
при пневмонии 62  
при ХОБЛ 226  
бронхиальная астма 91  
GINA-2006 138  
адреностимуляторы 125  
антилейкотриеновые препараты 123  
аспириновая 196  
аутоиммунный вариант 193  
аэрозольтерапия 176  
беременность 200  
ваготоническая 197  
глюкокортикозависимый вариант 192  
дизоварияльный вариант 193  
инфекционно-зависимая форма 191  
исследование  
FACET 129  
GOAL 128  
INSPIRE 129  
классификация 92  
концепция SMART 129  
метилксантинс 130  
натуротерапия 172  
нервно-психический вариант 194  
ночная 198  
обострения 153, 162  
оценка эффективности лечения 200  
пищевая 198  
разгрузочно-диетическая терапия 172  
санаторно-курортное лечение 191  
стабилизаторы клеточных мембран 121  
ступени терапии 135, 140  
физиотерапия 177  
физическая терапия 194

фитотерапия 175  
холинергическая 197  
холинолитики 134  
бронхит острый 202  
бронхоальвеолярный лаваж  
при альвеолярном протеинозе  
легких 334  
бронхов гиперреактивность 208  
бронходилататоры  
при обострении ХОБЛ 244  
бронхоунал  
при ХОБЛ 228  
бронхоспазм парадоксальный 126,  
148  
бронхоэктатическая болезнь 255  
бруламицин см тобрамицин  
будесонид  
при бронхиальной астме 113  
при саркоидозе легких 346  
при ХОБЛ 219  
Булатова методика гипобаротерапии  
183  
бутамират  
при остром бронхите 203  
при пневмонии 67  
Бутейко, волевая ликвидация  
глубокого дыхания 184

## В

ваготоническая бронхиальная астма  
197  
вазодилатирующий тест 287  
вязкоэластичность пульмональная  
282  
вазопростан  
при легочной гипертензии 292,  
303  
вазопростан при легочной гипер-  
тензии 303  
вакцинация  
при пневмонии 88  
при идиопатическом фиброзиру-  
ющем альвеолите 322  
при ХОБЛ 220  
ванны  
при бронхиальной астме 190  
варфарин  
при легочной гипертензии 298,  
303  
при ТЭЛА 270  
велосцеф  
при пневмонии 18  
венозные тромбозы 278  
веноокклюзионная болезнь легких  
316  
вентакс  
при бронхиальной астме 133  
вентиляторно-ассоциированные  
пневмонии 52, 53  
вентиляция легких  
домашняя длительная 231  
нейнвазивная  
при обострении бронхиальной  
астмы 163  
вентодиск

при бронхиальной астме 145  
вентолин  
при бронхиальной астме 145  
верапамил  
влияние на содержание теофил-  
лина 132  
при ТЭЛА 260  
верошпирон  
при диастолической дисфункции  
313  
при идиопатическом фиброзиру-  
ющем альвеолите 325  
при легочной гипертензии 308  
вероятность ТЭЛА, методика  
оценки 259  
взаимодействие межжелудочковое  
312  
вибрамицин см доксициклин  
винкомицин  
при пневмонии 32  
витамины Е  
при пневмонии 65  
при саркоидозе 345  
витамины К 273  
витаминыотерапия  
при муковисцидозе 342  
ВИЧ-инфекция 316  
ВЛГД 185  
внегоспитальная пневмония 37  
у госпитализированных больных  
39  
вольмакс  
при бронхиальной астме 127  
при ХОБЛ 216  
восстановительный период  
при голодании 173  
восстановление ОЦК 75  
врожденные пороки сердца 313  
высокогорье 188

## Г

гарамицин см гентамицин  
гексопреналин см ипратроп  
гелиево-кислородная терапия  
при обострении бронхиальной  
астмы 161  
гелиокс 161  
гемангиоматоз легочных капилля-  
ров 316  
гемифлоксацин  
при пневмонии 35  
гемоглобин  
при легочной гипертензии 285  
гемосидероз идиопатический  
легочный 335  
гемосорбция  
при атопической бронхиальной  
астме 104  
при экзогенном аллергическом  
альвеолите 329  
геофильная палочка 43  
генетические факторы риска ХОБЛ  
208  
гентамицин  
при пневмонии 21

гепарин  
в профилактике ТЭЛА 277  
низкомолекулярный 268  
при бронхиальной астме 194  
при легочной гипертензии 298  
при обострении ХОБЛ 252  
при ТЭЛА 267  
гепарининдуцированная тромбоци-  
топения 268  
гепатопротекторы  
при муковисцидозе 342  
гепон  
при пневмонии 65  
герпесвирусная пневмония 60  
гидрокарбонат натрия  
при анафилактическом шоке 353  
ингаляции 226  
гидрокортизон  
при бронхиальной астме 117  
гимнастика звуковая 186  
гипербарическая оксигенация  
при осложненной пневмонии 80  
гипергемодиализ 278  
гиперкапническая кома 167  
гипертензия порто-пульмональная  
314  
гиперчувствительность 98  
гипокальциемия 126  
гипокинезия правого желудочка 261  
гипокоагуляция избыточная 273  
гипоксемическая кома 167  
гипоксемия ночная 310  
гипоксическая газовая смесь 184  
гипосенсибилизация специфическая  
101  
гистаглобулин 102  
гистиоцитоз Х легких 333  
глюцина гидрохлорид  
при пневмонии 67  
при остром бронхите 203  
гликозидная интоксикация 308  
гликопептиды  
при пневмонии 31  
глицирам  
при ХОБЛ 221  
глутамилтрансфераза 123  
глутатион 326  
глюкокортикозависимый вариант  
бронхиальной астмы 192  
глюкокортикоиды  
сравнительная характеристика  
118  
эквивалентные суточные дозы  
112  
для купирования приступов при  
бронхиальной астме 151  
ингаляционные 108  
при бронхиальной астме 108,  
116  
депозиция в легких 111  
механизм действия 109  
при анафилактическом шоке 352  
при астматическом статусе 167  
при беременности 120  
при гистиоцитозе Х легких 333

- при идиопатическом легочном гемосидерозе 335  
 при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 323  
 при инфекционно-токсическом шоке 80  
 при обострении бронхиальной астмы 160  
 при обострении ХОБЛ 246  
 при саркоидозе 345  
 при токсическом фиброзирующем альвеолите 330  
 при стабильной ХОБЛ 218  
 при экзогенном аллергическом альвеолите 328  
 системные  
   побочные эффекты 119  
   при бронхиальной астме 117  
 глутаминовая кислота  
   при бронхиальной астме 193  
 ГМ-КСФ  
   при альвеолярном протеинозе легких 334  
 гомопатия  
   при бронхиальной астме 190  
 горяя спелостералия 188  
 горноклиматическое лечение  
   при бронхиальной астме 188  
 госпитальная пневмония 48  
 гризотерапия  
   при пневмонии 86
- Д**  
 далацин Ц см клиндамицин  
 далтепарин  
   в профилактике ТЭЛА 277  
   при ТЭЛА 268  
 датского короля капли 224  
 ДВС-синдром  
   при пневмонии 84  
 девясил, отвар корня  
   при ХОБЛ 221  
 дезинтоксикация  
   при плеврите 319  
 дексазон см дексаметазон  
 дексаметазон  
   при бронхиальной астме 117  
 дексафенфлюрамин 285  
 дексон см дексаметазон  
 декстран-40 см реополиглиуксин  
 декстрометорфан  
   при остром бронхите 203  
   при пневмонии 67  
 деринат  
   при пневмонии 65  
 десенсибилизация неспецифическая 102  
 десмокиназа 263  
 джозамицин  
   при пневмонии 27  
 диакарб  
   при легочном сердце 310  
 диастолическая функция левого желудочка 313  
 диафрагмальное дыхание, стимуля-
- ция 186  
 дигоксин  
   при легочной гипертензии 298, 304, 308  
   при легочном сердце 308  
 дивовариальный вариант бронхиальной астмы 193  
 диклоксациллин  
   при пневмонии 11  
 дикумарины 269  
 дилтиазем  
   влияние на содержание теофиллина 132  
   при легочной гипертензии 288  
 диметикон 341  
 диоксидин  
   при пневмонии 36  
 дионин см этилморфин  
 дипаксин 269  
 лирритромицин  
   при пневмонии 28  
 дискриния секрета бронхов 195  
 дискхалер 144  
 диспансеризация  
   при пневмонии 87  
 дитек  
   для купирования приступов при бронхиальной астме 146  
 диуретики  
   при легочной гипертензии 297, 308  
   при легочном сердце 308  
 длительная домашняя вентиляция легких 231  
 длительная малопоточная кислородотерапия  
   при легочном сердце 310  
 лобутамин  
   при шоке 76  
 лобутрекс см добутамин  
 дозированные физические тренировки  
   при легочной гипертензии 305  
 доказательности уровни 139  
 доксициклин  
   при пневмонии 23  
 докузат натрия  
   при муковисцидозе 342  
 допамин 76  
   при анафилактическом шоке 351  
   при ТЭЛА 260, 275  
 дорназа-альфа  
   при муковисцидозе 337  
 дренаж постуральный  
   при бронхиальной астме 182  
   при бронхоэктатической болезни 256  
   при муковисцидозе 337  
 дурацеф  
   при пневмонии 18  
 дыхание через дозируемое мертвое пространство 187  
 дыхательная гимнастика  
   при бронхиальной астме 184  
 дыхательная недостаточность
- парциальная 310  
 типы нарушений КЩР 170  
 дыхательный ацидоз 170
- Ж**  
 железа препараты  
   при идиопатическом легочном гемосидерозе 335  
 женьшеня настойка  
   при пневмонии 65  
 жирорастворимые витамины  
   при муковисцидозе 342
- З**  
 загам см спарфлоксацин  
 занонин см флоксацин  
 затяжная пневмония 89  
 зафирлукаст  
   при бронхиальной астме 124  
 зивокс см линезолид  
 зилеутон  
   при бронхиальной астме 124  
 зиннат см. цефуроксим-аксетил  
 золота препараты  
   при бронхиальной астме 135  
 зонтичный фильтр 279  
 зуфло см зилеутон
- И**  
 ИВЛ  
   при обострении бронхиальной астмы 164  
   при обострении ХОБЛ 252  
   при осложненной пневмонии 80  
   режим СРАР 163  
 иглорефлексотерапия  
   при бронхиальной астме 187  
   при пневмонии 86  
 идиопатическая легочная артериальная гипертензия 302  
 идиопатический легочный гемосидероз 335  
 идиопатический фиброзирующий альвеолит 321  
 идрапаринукс натрия  
   при ТЭЛА 269  
 избыточная фибринолизация 273  
 изихалер 144  
 изолипан 285  
 изоляция от аллергенов 101  
 изопреналин  
   при бронхиальной астме 148  
 изопротеренол  
   влияние на содержание теофиллина 132  
 изоитин см веранамил  
 изосорбида-5-мононитрат  
   при легочной гипертензии 306  
   при легочном сердце 306  
 илоприст  
   при легочной гипертензии 291, 307  
   при легочном сердце 307  
 ИМАЗ 182  
 Иматинит  
   при идиопатическом фиброзиру-

- ющем альвеолите 326  
 имипенем-цикластатин  
 при пневмонии 19  
 иммунал  
 при пневмонии 65  
 иммунитет антигистаминовый 102  
 иммунная тромбоцитопения 268  
 иммуноленин  
 при пневмонии 63  
 иммуноглобулин противаллергический 102  
 иммуноглобулины  
 антидиотипические 102  
 при пневмонии 63  
 иммуномодулирующие средства  
 при пневмонии 62  
 иммунофан  
 при пневмонии 63  
 имуран см азатиоприн  
 инвазивная респираторная поддержка  
 при обострении ХОБЛ 252  
 ингакорт см флунизолид  
 ингаляционная терапия  
 при пневмонии 85  
 ингаляционные глюкокортикостероиды 108  
 побочное действие 115  
 ингибиторы АПФ  
 при диастолической дисфункции 313  
 при легочной гипертензии 306  
 при легочном сердце 306  
 ингибиторы протеолитических ферментов  
 при шоке 79  
 ингибиторы фосфолипазы 294  
 инданолоны 269  
 индекс тяжести пневмонии 3  
 индуктотермия  
 при бронхиальной астме 178  
 при пневмонии 85  
 инсульт 262  
 интал  
 при бронхиальной астме 146  
 физического усилия 195  
 см кромогликат натрия  
 интерлейкин-2 64  
 интерфероны  
 при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 326  
 при пневмонии 64  
 инфаркт-пневмония 275  
 инфузионно-зависимая форма бронхиальной астмы 191  
 инфузионно-токсический шок 73  
 инфицирование катетера 285  
 инфузионная терапия  
 при астматическом статусе 170  
 ипсакуана, настой корня  
 при ХОБЛ 221  
 ипрадол  
 для купирования приступов при бронхиальной астме 147  
 ипратропиум бромид  
 для купирования приступов при бронхиальной астме 150  
 при остром бронхите 203  
 при ХОБЛ 213  
 ИРС-19  
 при ХОБЛ 228  
 искусственная регуляция дыхания 186  
 исрадипин  
 при легочной гипертензии 289  
 исследование  
 BREATHE-1 293  
 COLUMBUS 268  
 FACET 129  
 GOAL 128  
 INSPIRE-3 291  
 MAPPET-3 261  
 NOTT 310  
 PEIT 338  
 PREVENT 277  
 истода отвар корня  
 при ХОБЛ 221
- Й**
- йодид калия  
 при ХОБЛ 223  
 йодид натрия  
 при ХОБЛ 223
- К**
- кава-фильтр 279  
 кальций-Д3-никомед 120  
 при муковисцидозе 343  
 кальцитонин лосося 120  
 кальцитрин 120  
 кальция препараты 120  
 каналы хлора тучных клеток 121  
 канамицин  
 при пневмонии 21  
 кандидомикоз легких 60  
 канлиды  
 при бронхиальной астме 191  
 карбамазепин  
 влияние на содержание теофиллина 132  
 карбенициллин  
 при пневмонии 13  
 карбоксипенициллины  
 при пневмонии 13  
 карбоксипептидаза 123  
 карбоцистеин  
 при остром бронхите 203  
 при пневмонии 62  
 при ХОБЛ 225  
 кардиомагнил  
 при легочной гипертензии 299  
 кариндциллин  
 при пневмонии 13  
 карфенилин  
 при пневмонии 13  
 катетеризация подключичной вены 260  
 Квика метод 279  
 квиннаприл  
 при легочном сердце 307  
 КВЧ терапия  
 при бронхиальной астме 189  
 кейтен  
 при пневмонии 17  
 кенакорт см триамцинолон  
 кетолиды  
 при пневмонии 28  
 кетотсеф  
 при пневмонии 16  
 кефадим  
 при пневмонии 17  
 кефзол  
 при пневмонии 16  
 кефлекс  
 при пневмонии 18  
 кефлин  
 при пневмонии 16  
 кислородотерапия  
 при анафилактическом шоке 351  
 при легочном сердце 309  
 при астматическом статусе 168  
 при бронхиальной астме 160  
 при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 322  
 при легочной гипертензии 286  
 при обострении ХОБЛ 251  
 при осложненной пневмонии 80  
 при ЭЛА 260  
 при ХОБЛ 230  
 при экзогенном аллергическом альвеолите 329  
 ситуационная 230  
 китазаминин 27  
 кишечная палочка, пневмония 56  
 кларитромицин  
 при пневмонии 28  
 классификация  
 GINA-2006 93, 95  
 NУNA/WHO 282  
 клафоран  
 при пневмонии 16  
 клебсиелла-пневмонии 47  
 клебан  
 в профилактике ЭЛА 277  
 при ЭЛА 269  
 клиндамицин  
 при пневмонии 30  
 клоксациллин  
 при пневмонии 11  
 коактин  
 при пневмонии 11  
 кодеин см метилморфин  
 коденна фосфат  
 при остром бронхите 203  
 при пневмонии 67  
 кодтерпин  
 при пневмонии 67  
 колимицин см неомицин  
 колистин  
 при муковисцидозе 338  
 колицилин  
 при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 325  
 при саркоидозе легких 347  
 кома  
 гипоксемическая 167

-при пневмонии 54  
комбинент  
при бронхиальной астме 146  
при ХОБЛ 216  
комиссуротомия 313  
компьютерная томографическая ангиография 261  
конечное диастолическое давление в левом желудочке 312  
контрикал 79, 266  
концепция SMART 129  
корватон см молсидомин  
кордарон  
при ТЭЛА 260  
кортеф см гидрокортизон  
кортизон  
при бронхиальной астме 117  
кресон  
при муковисцидозе 341  
криопрципитат 266  
критерии полного контроля астмы 128  
кровопускание  
при легочной гипертензии 285  
кромогликат натрия  
при бронхиальной астме 121  
Кузнецова массаж 182  
Курантил  
при бронхиальной астме 194  
куренис 208  
КШР нарушения  
при дыхательной недостаточности 170

**Л**  
лабильность бронхов 200  
лазерное облучение крови  
при бронхиальной астме 192  
лазеротерапия  
при бронхиальной астме 178  
лазолван см амброксол  
лактuloза  
при муковисцидозе 341  
ланотеп.лаза 263  
ласольван см амброксол  
ласольван-ретард 226  
латамоксиф  
при пневмонии 17  
лацидинин  
при легочной гипертензии 289  
левое предсердие, давление 313  
леводропролизин 203  
левоминестин  
при пневмонии 29  
левофлоксацин  
при пневмонии 35  
лениый желудочек диастолическая функция 313  
легионеллезная пневмония 43  
легкие, рост и развитие 208  
легкое дыхание 145  
легочная гипертензия 280  
антагонисты кальция 287  
лениозная 311  
диспансерное наблюдение 316

пассивная 311  
посткапиллярная 311  
при системных заболеваниях соединительной ткани 5  
при ТЭЛА 259  
при ХОБЛ 236  
при ХОБЛ 305  
алгоритм лечения 299  
легочное сердце 280, 305  
легочный объем, хирургическое уменьшение 311  
легочный синдром Рейно 315  
ледин  
при пневмонии 67  
лейкопения, пневмония 54  
лейкотриеновые рецепторы, блокаторы 124  
лейкотриены 196  
лекарственная бронхиальная астма 100  
лечебное питание  
при легочной гипертензии 303  
либксин  
при остром бронхите при пневмонии 67  
Лизо-ТАФ-фактор 196  
ликопид при пневмонии 65  
ликопид  
при ХОБЛ 228  
ликорин  
при ХОБЛ 221  
лимонника настойка  
при пневмонии 65  
лимфангиолейомиоматоз 332  
лимфоцитаферез  
при atopической бронхиальной астме 104  
лимфоцитов модификация экстракорпоральная 347  
линсолоид  
при пневмонии 36  
линкозамиды  
при пневмонии 29  
линкомицин  
при пневмонии 30  
линколин см линкомицин  
липоксигеназа 123  
липоксигеназы ингибиторы 124  
ломефлоксацин  
при пневмонии 35  
лонгашеф  
при пневмонии 16  
лоракарбеп  
при пневмонии 18  
лоридин  
при пневмонии 16  
ДФК  
при пневмонии 86  
при ХОБЛ 234

**М**  
магнитотерапия  
при бронхиальной астме 178  
магния сульфат  
при бронхиальной астме физи-

ческого усилия 195  
при обострении бронхиальной астмы 161  
макролиды  
иммуномодулирующее действие 62  
побочные эффекты 28  
при бронхиальной астме 135  
при пневмонии 24  
макропен см мидекамицин  
максаквин см ломефлоксацин  
мандол  
при пневмонии 16  
маркумар 269  
массаж  
асимметричных зон интенсивный 182  
при бронхиальной астме 178  
при муковисцидозе 337  
при пневмонии 87  
массивная ТЭЛА 258, 261  
мать-и-мачеха, отвар листьев при ХОБЛ 221  
МВТР 336  
Мегакар  
при пневмонии 13  
медрол  
при бронхиальной астме 117  
международное нормализованное отношение 268  
международный индекс чувствительности тромбопластина 271  
межжелудочковое взаимодействие 312  
мезим-форте 341  
мезлоцилин  
при пневмонии 14  
Мейгса синдром 318  
меридиа 285  
меркаптопурин  
влияние на содержание теофиллина 132  
меропенем  
при муковисцидозе 338  
при пневмонии 20  
мертвое пространство дозируемое 187  
месна см мистаброн  
метаболический ацидоз, коррекция 79  
метаиклин  
при пневмонии 23  
метилксантин  
при бронхиальной астме 130  
метилморфин  
при пневмонии 67  
метилпреднизолон  
при бронхиальной астме 117  
метилпред см метилпреднизолон  
методика оценки вероятности ТЭЛА 259  
метотрекстат  
при бронхиальной астме 135  
при саркоидозе легких 346  
мефоксин



при пневмонии 17  
 миакальцик 120  
 мидекаминици  
 при пневмонии 27  
 микоплазменная пневмония 43, 46  
 микоплазмы  
 при бронхиальной астме 191  
 при ХОБЛ 240  
 микроволновая дециметровая терапия  
 при бронхиальной астме 178  
 миллера ангиографический индекс 261  
 милринон  
 при муковисцидозе 343  
 минифаж 285  
 мистаброн  
 при ХОБЛ 225  
 мишлрин см нсомицин  
 МИЧТ 271  
 МНО 271, 268  
 Модивид  
 при пневмонии 16  
 моксалактам  
 при пневмонии 17  
 моксам  
 при пневмонии 17  
 моксикам  
 при пневмонии 18  
 моксифлоксацин  
 при пневмонии 35  
 молсидомин  
 при легочной гипертензии 297, 306  
 при легочном сердце 306  
 монаспор см цефсулодин  
 монобактамы  
 при пневмонии 19  
 моноклональная анти-IgE-иммуносорбция  
 при атопической бронхиальной астме 104  
 монокумарины 269  
 мономицин  
 при пневмонии 21  
 моноцид  
 при пневмонии 16  
 монтелукаст  
 при бронхиальной астме 124  
 моракселлы, пневмония 59  
 морфин  
 при ТЭЛА 258  
 мукалтин  
 при ХОБЛ 221  
 муковисцидоз 336  
 муколин см карбоцистеин  
 муколитики  
 при пневмонии 61  
 при муковисцидозе 337  
 мультидиск 144

## Н

надропарин  
 при легочной гипертензии 304  
 при ТЭЛА 268

налоксон 258  
 налорфин 258  
 натрия бикарбонат  
 при шоке 79  
 натрия нуклеинат  
 при атопической бронхиальной астме 103  
 при пневмонии 64  
 натуротерапия 172  
 нафилл  
 при пневмонии 11  
 нафциллин  
 при пневмонии 11  
 нашатырно-анисовые капли  
 при ХОБЛ 224  
 небулайзеры 106, 145  
 негемонный эффект глюкокортикоидов 117  
 неинвазивная вентиляция легких  
 при обострении ХОБЛ 252  
 неинвазивная оксиметрия 311  
 нейрелептаналгезия  
 при ТЭЛА 258  
 нейсерии, пневмония 59  
 нейтропения, пневмония 54  
 немассивная ТЭЛА 258  
 неомицин  
 при пневмонии 21  
 неорондкс 76  
 не прямой массаж сердца при ТЭЛА 260  
 нервано-психический вариант бронхиальной астмы 194  
 нетилимицин  
 при пневмонии 21  
 нетромицин см нетилимицин  
 нефракционированный гепарин 268  
 нижняя полая вена, фильтры 279  
 низкогорье 188  
 низкомолекулярные гепарины 268  
 нитраты  
 при легочной гипертензии 306  
 при легочном сердце 306  
 продолженного действия — 296  
 нитроимидазолы  
 при пневмонии 36  
 нифедипин  
 влияние на содержание теофиллина 132  
 при бронхиальной астме физического усилия 195  
 при легочной гипертензии 288  
 нозокомиальная пневмония 48  
 норadreналин  
 при шоке 78  
 норколут  
 при бронхиальной астме 193  
 ночная бронхиальная астма 198  
 ночная гипоксемия 310  
 но-шпа  
 при ТЭЛА 275  
 НИПВС  
 при легочной гипертензии 286  
 нуклеинат натрия

при ХОБЛ 229  
 nutritивный статус, коррекция  
 при ХОБЛ 234

## О

обезболивание  
 при ТЭЛА 258  
 обертывание грудное горячее  
 при бронхиальной астме 191  
 обливание  
 при бронхиальной астме 190  
 обранин см тобрамицин  
 озокеритотерапия  
 при пневмонии 86  
 оксазолидиноны  
 при пневмонии 36  
 оксациллин  
 при пневмонии 11  
 оксладин  
 при остром бронхите 203  
 при пневмонии 67  
 оксигенотерапия  
 при легочном сердце 309  
 при астматическом статусе 168  
 при бронхиальной астме 160  
 при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 322  
 при легочной гипертензии 286  
 при обострении ХОБЛ 251  
 при пневмонии 79  
 при ХОБЛ 230  
 при экзогенном аллергическом альвеолите 329  
 оксид азота  
 при легочной гипертензии 296  
 при ХОБЛ 237  
 ингаляции 311  
 оксиметацил см оксиметилурацил  
 оксиметилурацил  
 при ХОБЛ 229  
 оксиметрия неинвазивная 311  
 окситропиум бромид  
 для купирования приступов при бронхиальной астме 151  
 окситропиума бромид  
 при ХОБЛ 213  
 октагам  
 при пневмонии 63  
 олсандомицин  
 влияние на содержание теофиллина 132  
 при пневмонии 26  
 одлететрин  
 при пневмонии 26  
 омализумаб  
 при бронхиальной астме 135  
 омнипен  
 при пневмонии 12  
 ораисф  
 при пневмонии 18  
 орципреналин  
 для купирования приступов при бронхиальной астме 147  
 остеопороз стероидный 120  
 остео таб 120

- острая дыхательная недостаточность при пневмонии 80  
 острый бронхит 202  
 острый респираторный дистресс-синдром 82  
 отек легких при пневмонии 83  
 отеки при легочном сердце 309  
 отхаркивающие средства при пневмонии 61  
 при ХОБЛ 220  
 офлоксацин при пневмонии 34
- П**
- пакселадин см окселадин  
 панатус см бутамират  
 пангрол 341  
 панкреатин 341  
 панкреон 341  
 панкреофлат 341  
 панорал при пневмонии 18  
 пантокрин при пневмонии 65  
 панцитрат при муковисцидозе 341  
 папаверин при ТЭЛА 275  
 парадоксальный бронхоспазм 126  
 парадоксальный пульс 154  
 парафинотерапия при пневмонии 86  
 парентеральное питание при муковисцидозе 337  
 парциальная дыхательная недостаточность 310  
 пеллстан 269  
 пенглаб при пневмонии 12  
 пенстракс см энноксацин  
 пеницилламин при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 325  
 пенициллиназа 10 при анафилактическом шоке 353  
 пенициллины побочные эффекты 14 полусинтетические второе поколение 13 первое поколение 10 третье поколение 14 при пневмонии 9  
 пентоксифиллин при саркоидозе 345  
 пентрексил при пневмонии 12  
 перекрестные аллергенные свойства 100  
 пертуссин при ХОБЛ 223  
 перфузионный дефицит 261  
 пефлоксацин при пневмонии 34  
 печени поражения при муковисцидозе 342
- ПИ 271  
 Пивампициллин при пневмонии 12  
 пиковая скорость выдоха 154, 200  
 пиопен при пневмонии 13  
 пиперацилин при муковисцидозе 338 при пневмонии 14  
 пипрацил при пневмонии 14  
 пириндоприл при легочном сердце 307  
 пирфенидон при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 326  
 пищевая бронхиальная астма 198  
 пищевые продукты, содержащие солицилаты 197  
 плазма свежесамороженная 266  
 плазмаферез при атопической бронхиальной астме 104 при идиопатическом легочном гемосидерозе 335 при саркоидозе легких 347 при экзогенном аллергическом альвеолите 329  
 плазмин 262  
 плазминоген 262  
 плеврит 318  
 пневмококковая пневмония 41  
 пневмонии 1 амбулаторное лечение 4 аминокгликозиды 20 аминопенициллины 11 антибактериальная терапия длительность 5, 6 оценка эффективности 5 принципы 5 антиоксидантная терапия 65 бета-лактамы антибиотики 7 гликопептиды 31 диклоксациллин 11 затяжная пневмония 89 изоксазолилпенициллины 10 карбапенемы 19 карбоксипенициллины 13 кетолиды 28 классификация 1 клоксациллин 11 левомиштин 29 летальность 4 линкозамиды 29 макролиды 24 монобактамы 19 нафциллин 11 нитроимидазолы 36 оксациллин 11 пенициллины 9 питания 5 показания к госпитализации 2 полимиксины 31 при легочной гипертензии 285 режим 2 рифампицины 30 система PORT 3 система PSI 3 тетрациклины 23 уридопенициллины 14 физиотерапия 85 флюк록сациллин 11 фторхинолоны 34 хиноксолины 36 цефалоспорины 15 шкала CRB-65 3 пневмония в отделении реанимации 52 пневмоторакс при муковисцидозе 343 при саркоидозе легких 348 пневмоцистная пневмония 60 по требованию лечение 140 подорожник, настоль листьев при ХОБЛ 221 поздняя астматическая реакция 117 позиционный дренаж при муковисцидозе 337 показатель DALY 206 поливитамины при муковисцидозе 341 полиглюкин 75 полимиксины при пневмонии 31 полиморфизм гена АПФ 307 полиоксиционий при пневмонии 64 поллютанты 100 полькортолон см триамсинолон пороки сердца врожденные 313 порто-пульмональная гипертензия 314 постуральный дренаж при бронхиальной астме 182 при бронхоэктатической болезни 256 почечная недостаточность при шоке 80 преднизолон при бронхиальной астме 117 при гистиоцитозе Х легких 333 при идиопатическом легочном гемосидерозе 335 при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 323 при саркоидозе 345 при токсическом фиброзирующем альвеолите при экзогенном аллергическом альвеолите 328 предсердная баллонная септостомия 299 прекалликреин 263 преноксидиазин 203 престариум см пириндоприл прецеф при пневмонии 16 при бронхиальной астме 122 приступ бронхиальной астмы 154 прогестерон

при лимфангиолейомиоматозе 332  
 простанонды 292  
 протафлин  
   при пневмонии 11  
 протастиклин 292  
 протамина сульфат 268  
 протенин С активированный 73  
 протенинол легких альвеолярный 334  
 противовоспалительная терапия  
   при бронхоэктатической болезни 255  
   при бронхиальной астме 108  
 противогриппозная вакцина  
   при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 322  
 противоканцерозные средства  
   при пневмонии 66  
 протромбиновое время 279  
 протромбиновый индекс 271  
 проурокиназа  
   при ТЭЛА 265  
 профилактика ТЭЛА 276  
 проходимость бронхов 200  
 психологическая поддержка  
   при легочной гипертензии 286  
 пульмикорт-суспензия  
   при бронхиальной астме 113  
   дозы для небулизации 114  
 пульмолим см дорназа-альфа  
 пульс парадоксальный 154  
 пуrolаза 263

**Р**

разгрузочный период при голодании 173  
 реабилитация  
   при ХОБЛ 233  
 реакция астматическая поздняя 117  
 реамберин  
   при пневмонии 65  
 реаферон  
   при пневмонии 64  
 регулятор дыхания 186  
 регуляция дыхания искусственная 186  
 редукция легочного объема хирургическая 233  
 резистопен  
   при пневмонии 11  
 рекомбинантный ГМ-КСФ 334  
 ремоделирование  
   правого желудочка 311  
   стенки легочных сосудов 282  
 реомакродекс см реополиглокин  
 реополиглокин 75  
   при ТЭЛА 259  
 респираторный алкалоз 170  
 ретафил  
   при бронхиальной астме 133  
 ретеплаза 263  
 рефортан 76  
 рецепторы  
   холинергические 150  
   эндотелина 292

рибомунил  
   при ХОБЛ 228  
 рифадин см рифампицин  
 рифамицин  
   при пневмонии 30  
   влияние на содержание теофиллина 132  
 рифоцин см рифамицин  
 ривамицин см спирамицин  
 рокситромицин  
   при пневмонии 27  
 рондоминин см метастиклин  
 ронколейкин см интерлейкин-2  
 ротахалер 144  
 рулид см рокситромицин

**С**

салицилаты в пищевых продуктах 197  
 сальбен  
   при бронхиальной астме 145  
 сальбутамол  
   при бронхиальной астме 127, 145  
   при остром бронхите 203  
   при ХОБЛ 214  
   гемисукцинат при ХОБЛ 216  
 сальгим  
   при бронхиальной астме 145  
 сальгим см сальтос  
 сальметерол  
   при бронхиальной астме 126  
   при ХОБЛ 215  
   см вольтакс  
 сальмефамол  
   при бронхиальной астме 146  
 сальтос  
   при бронхиальной астме 127  
   см сальбутамол  
 сандоглобулин  
   при пневмонии 63  
 саркоидоз легких 344  
 сауна при бронхиальной астме 192  
 сахарный диабет  
   при муковисцидозе 342  
   стероидный 119  
   пневмония 54  
 свежемороженая плазма 266  
 СВЧ-терапия  
   при пневмонии 86  
 секуралеп  
   при пневмонии 14  
 селективность адрениммуляторов 125  
 селсис 68  
 септический шок 68  
 сердечные гликозиды  
   при легочной гипертензии 298, 308  
   при легочном сердце 308  
 сердечный индекс 288  
 сервент см сальметерол  
 серетил  
   при бронхиальной астме 115, 128  
   мультидиск при ХОБЛ 219  
 субтрамин 286

сизомицин  
   при пневмонии 21  
 силденафил  
   при легочной гипертензии 294  
 симбиокорт  
   при бронхиальной астме 129  
   турбухалер при ХОБЛ 219  
 сингулар см монтелукаст  
 синдром  
   CREST 315  
   гипервязкости крови 314  
   желтых ногтей 318  
   Мейгса 318  
   отмены глюкокортикоидов 119  
   Рейно легочный 315  
   сонных апноэ 314  
   Шегрена 315  
 сингловая палочка  
   при муковисцидозе 338  
   пневмония 55  
 синекод см бутамират  
 синкумар 269  
 синюхи настой корня  
   при ХОБЛ 221  
 ситаксентан  
   при легочной гипертензии 294  
 солодки корень  
   при ХОБЛ 221  
 солукортэф см гидрокортизон  
 солу-медрол  
   при бронхиальной астме 117  
 сонные апноэ 314  
 сополькорт см гидрокортизон  
 спарфлоксацин  
   при пневмонии 35  
 спейсер 144  
 спектробид  
   при пневмонии 12  
 спелотерапия  
   при бронхиальной астме 188  
 спинхалер 144  
 спирамицин  
   при пневмонии 27  
 спирива см титропниум бромид  
 спирометрия 206  
 спиронолактон  
   при легочной гипертензии 308  
 среднегорье 188  
 стабизол 76  
 стабилизаторы клеточных мембран  
   при бронхиальной астме 121  
 стеленор  
   при пневмонии 11  
 статус астматический 164  
 стафилококковая пневмония 57  
 стероидный остеопороз 120  
 стероидный сахарный диабет 119  
 стимуляторы дыхания  
   при ХОБЛ 232  
 стимуляция фагоцитоза  
   при пневмонии 64  
 Стрельниковой дыхательная гимнастика 186  
 Стрельцова дыхательная гимнастика 186

- Стрептокиназа  
при ТЭЛА 263  
стрептококковая пневмония 59  
стрептомицин  
при пневмонии 21  
субмассивная ТЭЛА 258, 261  
су-джок терапия  
при бронхиальной астме 187  
сульперазон  
при пневмонии 17  
сультамициллин  
при пневмонии 12  
сумамед  
при пневмонии 26  
супракс см цефиксим  
сурфактант 225  
при альвеолярном протсинозе  
легких 334  
при ОРДСВ 83
- Т**  
таваник см левофлоксацин  
тазоцин  
при пневмонии 14  
тайлед  
при бронхиальной астме физи-  
ческого усилия 195  
см недокромил натрия  
Т-активин  
при атопической бронхиальной  
астме 103  
при пневмонии 63  
тамоксифен  
при лимфангиолейомиоматозе  
332  
тампонада эмфизематозная сердеч-  
ная 311  
тардиферон  
при идиопатическом легочном  
гемосидерозе 335  
таривид см офлоксацин  
тартразин  
при аспириновой бронхиальной  
астме 195  
тейкопланин  
при пневмонии 32  
телитромицин  
при пневмонии 28  
тенектеплаза 263  
теобилонг  
при бронхиальной астме 133  
теопек  
при бронхиальной астме 133  
теотард  
при бронхиальной астме 133  
теофиллин  
для купирования приступов при  
бронхиальной астме 152  
механизм действия 130  
побочные эффекты 134  
при бронхиальной астме 130  
при ночной гипоксемии 311  
тербуталин  
для купирования приступов при  
бронхиальной астме 146  
при бронхиальной астме 127  
тербуталин при ХОБЛ 216  
термопсис, настой травы  
при ХОБЛ 221  
термотерапия  
при бронхиальной астме 190  
терпенгидрат  
при ХОБЛ 223  
тест  
ELISA 268  
вазодилатирующий 287  
вазореактивный 287  
тетраолеан см алететрин  
тетрациклин  
при пневмонии 23  
тиенам см имипенем-циластатин  
тикар  
при пневмонии 13  
тикарциллин  
при пневмонии 13  
тикарциллин/клавуланат  
при пневмонии 14  
тималин  
при атопической бронхиальной  
астме 103  
при пневмонии 63  
тиментин  
при пневмонии 14  
тимоген  
при пневмонии 63  
тимоптин  
при атопической бронхиальной  
астме 103  
тимостимулин  
при пневмонии 63  
тимусамин  
при пневмонии 63  
тиотропиум бромид при бронхиаль-  
ной астме 134  
тиотропия бромид при ХОБЛ 213  
тканевой активатор плазминогена  
263  
тобрамицин  
при муковисцидозе 338  
тобрамицин  
при пневмонии 21  
токоферола<sup>α</sup> ацетат при  
бронхиальной астме 193  
токсический фиброзирующий  
альвеолит 330  
толерогены 101  
тотальная дыхательная недостаточ-  
ность 310  
точечный массаж  
при бронхиальной астме 179  
транскрипторные факторы 109  
трансплантация комплекса сердце-  
легкие  
при легочной гипертензии 299  
трансплантация легких  
при веноокклюзионной болезни  
легких 316  
при идиопатическом фиброзиру-  
ющем альвеолите 326  
при легочной гипертензии 299  
при саркоидозе легких 347  
при ХОБЛ 233  
трасилол 79, 266  
Траскова микстура противоастмати-  
ческая 175  
Трепростенил  
при легочной гипертензии 307  
при легочном сердце 307  
триамцинолон  
при бронхиальной астме 117  
ацетонил при бронхиальной  
астме 115  
тримстрексат  
при пневмоцистной пневмонии  
61  
тросвентол  
для купирования приступов при  
бронхиальной астме 151  
тромбоксан А2 196  
тромболитическая терапия  
при ТЭЛА 261  
противопоказания 262  
тромбопластин 271  
тромботические изменения легоч-  
ных сосудов 284  
тромбоцитарная масса 266  
тромбоцитаферез  
при атопической бронхиальной  
астме 104  
тромбоцитопения гепарининдуци-  
рованная 268  
турбухалер 144  
ингалятор 113  
туринал см норколул  
туспрекс  
при пневмонии 67  
тучные клетки  
каналы хлора 121  
ТЭЛА  
профилактика 276
- У**  
УВЧ  
при пневмонии 85  
при бронхиальной астме 177  
ультразвук  
при бронхиальной астме 177  
уназин  
при пневмонии 12  
унипен  
при пневмонии 11  
урбазон см метилпреднизолон  
уровни доказательности 139  
уредозоксиколовая кислота  
при муковисцидозе 342  
урокиназа  
при ТЭЛА 265  
ускозьинне эффект антагонистов  
кальция 289  
УФО грудной клетки  
при бронхиальной астме 177  
УФО крови  
при бронхиальной астме 178, 192  
фактор некроза опухоли-альфа  
антагонисты 326

**Ф**

фактор, активирующий тромбоциты 104

факторы протромбинового комплекса 270

факторы риска бронхиальной астмы 97

факторы свертывающей системы 263

факторы транскрипторные 109

фенилбутазон  
влияние на содержание теофиллина 132

фенилбутират  
при муковисцидозе 343

фенилин 269

фенитоин  
влияние на содержание теофиллина 132

феноксиметилпенициллин  
при пневмонии 10

фенотерол  
для купирования приступов при бронхиальной астме 146  
при ХОБЛ 214

фенспирид  
при бронхоэктатической болезни 255  
при остром бронхите 203  
см эреспал

фенифлурамин 285

Ферроплекс  
при идиопатическом легочном гемосидерозе 335

фибринолиз 263

фиброз легких диффузный интерстициальный 307

физиотерапия  
при ХОБЛ 235

фильтры в нижней полой вене 279

финоптин см верапамил

флеботомия  
при легочной гипертензии 285  
при легочном сердце 309  
при синдроме гипервязкости крови 314  
при ХОБЛ 237

фликсотид см флутиказона пропионат

флобацин см офлоксацин

флуимуцил  
при пневмонии 61  
при ХОБЛ 224  
см ацетилцистеин

флуимуцил-антибиотик НТ  
при бронхоэктатической болезни 255

флулоксациллин  
при пневмонии 11

флунизолид  
при бронхиальной астме 114  
при саркоидозе легких 346

флутиказон  
при саркоидозе легких 346

флутиказона пропионат 114  
при ХОБЛ 219

Фогарти катетер 276

фолиевая кислота  
в профилактике ТЭЛА 278  
при бронхиальной астме 193

фонлапаринукс  
при ТЭЛА 269

форадил см формотерол

формотерол  
при бронхиальной астме 126  
при ХОБЛ 216

фортум  
при пневмонии 17

фосамакс  
при муковисцидозе 343  
см алсндронат

фосфодиэстераза 294

фосфолипаза А2 196

фрагментация тромбозмбола при ТЭЛА 276

фрагмин  
в профилактике ТЭЛА 277  
при ТЭЛА 268

фраксипарин  
при ТЭЛА 269

фреон 144

Фридлендера палочка 47

Фторхинолоны  
влияние на содержание теофиллина 132  
побочные эффекты 35  
при пневмонии 33

фузафунгин  
при обострении ХОБЛ 250

фузидиевая кислота  
при пневмонии 32

фузидин-натрий  
при пневмонии 33

**Х**

Хаммена-Рича болезнь 321

Хенда-Шюллера-Крисчена болезнь 333

Хиноксалины  
при пневмонии 36

хламидии  
при бронхиальной астме 191  
при ХОБЛ 240

хламидийная пневмония 43, 46

хлорамфеникол  
влияние на содержание теофиллина 132  
см левомицетин

хлороцид см левомицетин

ХОБЛ 205  
адреностимуляторы 214  
бронходилататоры 211  
вакцины 220  
глюкокортикоиды ХОБЛ 218  
классификация 206  
критерии выписки из стационара 253  
обострения 240  
отжаркивающие средства 220  
протоколы лечения обострений 253  
реабилитация 233

хирургическое лечение 233  
холинолитики 212

холинергическая бронхиальная астма 197

холинергические рецепторы 150

холинолитики  
для купирования приступов при бронхиальной астме 150  
побочные эффекты 151  
при астматическом статусе 168  
при бронхиальной астме 134  
при ХОБЛ 212

хроническая обструктивная болезнь легких см также ХОБЛ 205

хроническое легочное сердце 280, 305

**Ц**

цеклор  
при пневмонии 18

цеспорекс  
при пневмонии 18

цеспорин  
при пневмонии 16

цефалдл  
при пневмонии 16

цефалпроксил  
при пневмонии 18

цефазидим  
иммуномодулирующее действие 62  
при пневмонии 16

цефазолин  
при пневмонии 16

цефактор  
иммуномодулирующее действие 62  
при пневмонии 18

цефалексин  
при пневмонии 18

цефалоридин  
при пневмонии 16

цефалоспорины  
при пневмонии 15

цефалотин  
при пневмонии 16

цефамандол  
при пневмонии 16

цефамезон  
при пневмонии 16

цефепим  
при муковисцидозе 338  
при пневмонии 18

цефтамет  
при пневмонии 18

цефизон  
при пневмонии 16

цефиксим  
при пневмонии 19

цефобид  
при пневмонии 17

цефокситин  
при пневмонии 17

- цефамонид см цефсулодин  
цефоницид  
при пневмонии 16  
цефоперазон  
при пневмонии 17  
цефоранид  
при пневмонии 16  
цефотаксим  
при пневмонии 16  
цефотетан  
при пневмонии 17  
цефпиром  
при пневмонии 17  
цефподоксим  
при пневмонии 18  
цефрадин  
при пневмонии 18  
цефспан см цефиксим  
цефсулодин  
при пневмонии 18  
цефтазидим  
при муковисцидозе 338  
при пневмонии 17  
цефтибутен  
при пневмонии 18  
цефтизоксим  
при пневмонии 16  
цефтриаксон  
при пневмонии 16  
цефуроксим  
при пневмонии 16  
цефуроксим-аксетил 18  
цеффин  
при пневмонии 16  
цианоз серый 167  
циклациллин  
при пневмонии 12  
циклооксигеназа 196  
циклопен  
при пневмонии 12  
циклоспорин  
при бронхиальной астме 135  
циклофосфамид  
влияние на содержание теофиллина 132  
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 324  
при саркоидозе легких 347  
циклохалер 144  
ингалатор 113  
циметидин  
влияние на содержание теофиллина 132  
ципробай см ципрофлоксацин  
ципрофлоксацин  
при муковисцидозе 338  
при пневмонии 34  
цирроз печени  
при муковисцидозе 342  
цитомегаловирусная пневмония 60  
цитостатики  
при гистиоцитозе Х легких 333  
при идиопатическом легочном гемосидерозе 335  
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 324  
при саркоидозе легких 346  
при экзогенном аллергическом альвеолите 328  
цитохром Р-450 294
- Ч**
- чабреца трава  
при ХОБЛ 223  
Чейн-Стокса дыхание 166  
черепно-мозговая травма 262
- Ш**
- Шегрена синдром 315  
шок анафилактический 349
- Э**
- эвакуация экссудата 319  
Эйзенменгера синдром 313  
экзогенный аллергический альвеолит 328  
экссудата эвакуация 319  
экстракорпоральная детоксикация 71  
экстракорпоральная иммуносорбция  
при атопической бронхиальной астме 104  
экстракорпоральная модификация лимфоцитов 347  
электрофорез  
при бронхиальной астме 177  
при пневмонии 85  
элеутерококка экстракт  
при пневмонии 65  
эмболизация экстренная  
при ТЭЛА 275  
эмпиема плевры 41  
при пневмонии 85  
эндотелиальная дисфункция  
при легочной гипертензии 307  
эндотелин-1 292  
эндотрахеальная интубация  
при ТЭЛА 260  
эноксапарин  
в профилактике ТЭЛА 277  
при легочной гипертензии 299, 304  
при ТЭЛА 269  
эноксацин  
влияние на содержание теофиллина 132  
при пневмонии 34  
энтеробактерная пневмония 57  
энтеросорбция 174  
элопростенол  
при веноокклюзионной болезни легких 316  
при легочной гипертензии 291  
эпоцелин  
при пневмонии 16  
эрготерапия  
при бронхиальной астме физического усилия 195  
зреспал  
при ХОБЛ 229  
см фенспирид
- эритромицин  
влияние на содержание теофиллина 132  
при пневмонии 26  
эритроцитарная масса 79  
эритроцитоз  
при легочной гипертензии 285  
эртапенем  
при пневмонии 20  
эссенциале  
при пневмонии 65  
этанерсепт  
при идиопатическом фиброзирующем альвеолите 326  
этилморфин  
при остром бронхите 203  
при пневмонии 67  
зуфиллин  
для купирования приступов при бронхиальной астме 152  
механизм действия 130  
при астматическом статусе 169  
при обострении бронхиальной астмы 161  
при обострении ХОБЛ 245  
при пневмонии 62  
при ТЭЛА 259, 275  
расчет скорости инфузии 169  
эфедрин  
для купирования приступов при бронхиальной астме 148  
эфирные масла  
при бронхиальной астме 189

## Имеются в продаже

---

- А. Н. Окороков. Руководство по лечению внутренних болезней. *Том 1.*
- А. Н. Окороков. Лечение болезней внутренних органов. *Тома 1, 2, 3 (книга 1), 3 (книга 2).*
- А. Н. Окороков. Диагностика болезней внутренних органов. *Тома 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.*
- В. Ю. Мартов. Лекарственные средства в практике врача.
- Г. Чен. Руководство по технике выполнения врачебных манипуляций. *2-е изд. Пер. с англ.*
- К. Букуп. Клиническое исследование костей, суставов и мышц. *Пер. с англ.*
- Дж. Хэмптон. Основы ЭКГ. *Пер. с англ.*
- Дж. Хэмптон. ЭКГ в практике врача. *Пер. с англ.*
- Дж. Хэмптон. Атлас ЭКГ: 150 клинических ситуаций. *Пер. с англ.*
- Стандарты антибактериальной терапии ВОЗ. *Пер. с англ.*
- Д. Спригингс. Экстренная медицина: практическое руководство по диагностике и лечению неотложных состояний. *Пер. с англ.*
- Б. Чернов. Фармакотерапия неотложных состояний. *Пер. с англ.*
- П. Бараш. Клиническая анестезиология. *Пер. с англ.*
- О. Е. Сатишур. Механическая вентиляция легких: современные основы и принципы.
- М. Хофер. Ультразвуковая диагностика. Базовый курс. *Пер. с англ.*
- М. Хофер. Компьютерная томография. Базовое руководство. *Пер. с англ.*
- М. Хофер. Цветовая дуплексная сонография. Практическое руководство. *Пер. с англ.*
- Р. Биссет. Дифференциальный диагноз при абдоминальном УЗИ. *2-е изд. Пер. с англ.*
- Т. Мёллер. Атлас рентгенологических укладок. *Пер. с англ.*
- Х. Биллер. Практическая неврология: Т. 2. Лечение. *Пер. с англ.*
- Ч. Бекманн. Акушерство и гинекология. *Пер. с англ.*
- Дж. Затучни. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии. *Пер. с англ.*
- К. Уиллис. Атлас оперативной гинекологии. *2-е изд., перераб. и дополненное. Пер. с англ.*
- Э. Итала. Атлас абдоминальной хирургии: Т. 1. Хирургия печени, желчных путей, поджелудочной железы и портальной системы. *Пер. с англ.*
- Э. Итала. Атлас абдоминальной хирургии: Т. 2. Хирургия желудка и двенадцатиперстной кишки. *Пер. с англ.*
- Э. Итала. Атлас абдоминальной хирургии: Т. 3. Хирургия тонкой и толстой кишки, прямой кишки и анальной области. *Пер. с англ.*
- Ю. П. Островский. Хирургия сердца.
- К. Рэдклиф. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. *Пер. с англ.*
- В. П. Адаскевич. Кожные и венерические болезни.
- Д. Абек. Болезни кожи у детей. *Пер. с англ.*
- О. Д. Мяделец. Морфофункциональная дерматология.
- Дж. Нельсон. Антибактериальная терапия в педиатрии. *Пер. с англ.*
- Ю. И. Бернадский. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. *3-е изд., перераб. и дополненное.*
- Ю. И. Бернадский. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области. *3-е изд., перераб. и дополненное.*
- А. Э. Гудан. Челюстно-лицевые операции. Справочник.
- Д. Фэлэйс. Экстренная помощь в стоматологии. *Пер. с англ.*
- А. С. Артюшкевич. Заболевания периодонта.
- А. Я. Катин. Акупунктурная сегментно-зональная фитотерапия.
- Б. Б. Ладик. Психофизиологическая структура личности.
- П. С. Козич. Будьте здоровы!
- А. В. Литвинова. Сказка о Голубой Кошке и Синей Птице.

## Серия «В фокусе»

---

- Д. Уилкинсон. Дерматология. Атлас-справочник. *Пер. с англ.*
- Р. Янгс. ЛОР. Атлас-справочник. *Пер. с англ.*

Имеются в продаже

---

*Серия «Классика медицины»*

---

- П. Уайт. Ключи к диагностике и лечению болезней сердца. *Пер. с англ.*

*Серия «Клинический консультант»*

---

- С. Трэвис. Гастроэнтерология. *Пер. с англ.*

*Серия «Карманный справочник врача»*

---

- В. Ю. Мартов. Лекарственные средства в анестезиологии.
- А. А. Чиркин. Липидный обмен.
- А. А. Чиркин. Клинический анализ лабораторных данных.
- И. М. Арестова. Генитальные инфекции и беременность.
- В. В. Курск. Анестезия и интенсивная терапия у детей.
- И. К. Луцкая. Заболевания слизистой оболочки полости рта.
- И. К. Луцкая. Лекарственные средства в стоматологии.
- В. М. Семенов. Острые инфекционные поражения дыхательной системы.
- С. Н. Занько. Инфекционные заболевания и беременность.

*Серия «Библиотека семейного врача»*

---

- В. П. Адаскевич. Псориаз.

*Серия «Библиотека хирурга»*

---

- Г. Дж. Постон. Принципы оперативной хирургии. *Пер. с англ.*
- Ю. Б. Мартов. Хирургия язвенной болезни.
- Ю. Б. Мартов. Острый деструктивный панкреатит.

*Серия «Гомеопатия»*

---

- А. Я. Катин. Основы гомеопатии.
- А. Я. Катин. Гомеопатия в клинической онкологии.

*Серия «Вам поставили диагноз...»*

---

- А. Н. Окороков. Ревматоидный артрит.
- А. Н. Окороков. Деформирующий остеоартроз.
- А. Н. Окороков. Подагра.
- А. Н. Окороков. Остеопороз.
- А. Н. Окороков. Гипертоническая болезнь.
- А. Н. Окороков. Нейроциркуляторная дистония.
- А. Н. Окороков. Хронический гастрит.
- А. Н. Окороков. Язвенная болезнь.
- ВОЗ, Н. П. Базеко. Инсульт: программа возврата к активной жизни.

*Серия «Энциклопедия здоровья»*

---

- Н. П. Базеко. Все секреты здорового питания.
- В. П. Адаскевич. Популярная венерология.
- Л. М. Левин. Целебная натуротерапия.
- Л. Е. Радецкая. Путеводитель по контрацепции.

*Серия «Женские секреты»*

---

- Е. Санина. Секреты успешной беременности.
- Е. Г. Боборики. Женские секреты: как беречь здоровье любимых мужчин.
- Е. Г. Боборики. Женские секреты: менопауза.
- Л. Т. Голембиевская. Как выйти замуж за иностранца.

*Серия «Бизнес-компас»*

---

- Е. Н. Кичигина. Секреты деловой переписки на английском языке.





# Наш сайт

## www.medlit.biz



### Каталог

Вы можете получить полную информацию о всех книгах издательства



### Рассылка

Вы можете подписаться на бесплатную еженедельную рассылку «В помощь практикующему врачу» и получать статьи, представляющие интерес для врачей разных специальностей: наиболее интересные главы из книг нашего издательства (в том числе еще не опубликованных), обзоры и переводы статей из ведущих зарубежных периодических медицинских изданий.



### Форум

На нашем форуме Вы можете принять участие в клинических конференциях, обсудить важные медицинские темы, пообщаться с авторами популярных книг

И многое, многое другое...



МЕДИЦИНСКАЯ  
ЛИТЕРАТУРА  
ИЗДАТЕЛЬСТВО



## Как заказать книги

### В Республике Беларусь:

- тел. (+375 212) 363 500  
тел. (+375 212) 363 883  
www.medlit.by
- e-mail: zakaz@medlit.by,  
belmedkniga@mail.ru
- «Книга-почтой» в РБ  
210015, г. Витебск, а/я 170

### В Украине:

- «Книга-почтой» в Украине  
21037, г. Винница, а/я 4539

### В России:

- ИП Иванов В. В.  
г. Москва  
e-mail: vivanoff@mtu-net.ru
- «ТОП-книга», г. Новосибирск  
www.top-kniga.ru
- «Лабиринт-Пресс»  
г. Москва  
www.labyrinth-shop.ru
- 420088, г. Казань, а/я 73  
e-mail: crudit@mi.ru
- «Книга-почтой» в РФ  
123592, г. Москва, а/я 16

ISBN 978-5-89677-114-2



Производственно-практическое издание

**Окороков Александр Николаевич**

**РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ**

**Т. 1. Лечение болезней органов дыхания**

Редакторы: *Ф. И. Плешков, Б. И. Чернин*

Верстка и дизайн: *П. С. Скакун*

Оформление обложки: *И. В. Курильчик*

Подписано в печать с готовых диапозитивов 20.03.2008.  
Формат 84×108<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Печать офсетная. Бумага офсетная № 1.  
Усл. печ. л. 40,32. Уч.-изд. л. 29,88.  
Тираж 5000 экз. Заказ 755.

ООО «Медицинская литература».  
117071, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 13/2.  
При участии издателя Ф. И. Плешкова.  
Лицензия №02330/0133038 от 30.04.04.  
210001, г. Витебск, ул. Кирова, 1-3.  
Республиканское унитарное предприятие  
«Издательство «Белорусский Дом печати».  
220013, Минск, пр. Независимости, 79.

