

**РЕДАКЦИОННАЯ  
КОЛЛЕГИЯ:**

Г.Г.Пискунов  
(главный редактор),  
А.В.Глазунов,  
Ю.С.Голов,  
В.И.Маколкин,  
А.И.Мартынов,  
Л.К.Мошетова,  
Л.И.Ольбинская,  
А.И.Синопальников  
(зам. главного редактора),  
Н.И.Фролов,  
А.И.Хазанов  
(научный редактор),  
И.Л.Халиф,  
Э.Г.Щербакова

**Учредитель:**

ООО «Издательский дом «М-Вести»

**Издатель:**

ООО «Издательский дом «М-Вести»

**Тираж 2500 экз.**

Журнал зарегистрирован  
Комитетом РФ по печати 20.03.1996 г.  
(№ 014612)

**Подписные индексы:**

**71842** – для индивидуальных подписчиков  
**38039** – для предприятий и организаций  
(по объединенному каталогу  
«Подписка-2003», том 1)

**Адрес редакции:**

Москва, ул. Поликарпова, д.10  
Тел./факс: (095)946-0716

**Для корреспонденции:**

125284, г. Москва, а/я 74,  
журнал «Российские  
медицинские вести»

**E-mail:** rm-vesti@mtu-net.ru  
info@m-vesti.ru

«Russian Medical News»  
Address of Editorial Office:  
Polikarpova, 10,  
Moscow, Russia.

Электронная версия журнала  
находится в Интернете на вэб-сайте  
<http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения  
главного редактора и издателя.

Ответственность за достоверность рекламных  
публикаций несут рекламодатели

© «Российские медицинские вести»

# РОССИЙСКИЕ МЕДИЦИНСКИЕ

## *Вести*

### **В номере:**

Реальность и надежды кардиологии

Возможности сосудистой хирургии  
в предотвращении ишемического инсульта мозга

Состояние и перспективы научных исследований  
по кардиологии в Сибири

Влияние антигипертензивных препаратов  
на повышение артериального давления  
в утренние часы

Диагностические возможности трансторакального  
ультразвукового исследования легких

Клинико-диагностические аспекты остеопатии  
при сахарном диабете

Трудности дифференциальной диагностики  
при неспецифических колитах

Внебольничная пневмония у взрослых:  
практические рекомендации по диагностике,  
лечению и профилактике

# СОДЕРЖАНИЕ № 3, 2003

## Материалы 12 (LXXV) сессии РАМН

- Чазов Е.И.*  
Реальность и надежды кардиологии ..... 4
- Покровский А.В.*  
Возможности сосудистой хирургии  
в предотвращении ишемического  
инсульта мозга ..... 9
- Карпов Р.С., Лишманов Ю.Б.*  
Состояние и перспективы научных исследований по кардиологии в Сибири ..... 14

## Лекции, обзоры

- Шилов А.М., Чубаров М.В., Мельник М.В., Рыбкина Т.Е.*  
Влияние антигипертензивных препаратов на повышение артериального давления  
в утренние часы ..... 22

## Исследования

- Сафонов Д.В., Шахов Б.Е.*  
Диагностические возможности трансторакального ультразвукового  
исследования легких ..... 31
- Вартамян К.Ф.*  
Клинико-диагностические аспекты остеопатии при сахарном диабете ..... 39
- Головенко О.В., Михайлова Т.Л., Веселов В.В., Капуллер Л.Л.,  
Халиф И.Л., Костенко Н.В.*  
Трудности дифференциальной диагностики при неспецифических колитах ..... 47

## Опыт клинициста

- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Страчунский Л.С.,  
Козлов Р.С., Рощина С.А.*  
Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике,  
лечению и профилактике ..... 53

## Информация

- Объявление о конкурсе на замещение вакантных должностей ..... 80

# CONTENTS № 3, 2003

## Proceedings of the 12th (LXXV) Session of The RAMS general meeting

- Chazov Ye.I.*  
Realities and anticipations of cardiology .....4
- Pokrovsky A.V.*  
Potential of vascular surgery in prevention of ischemic stroke .....9
- Karpov R.S., Lishmanov Yu.B.*  
The present state and perspectives of cardiological scientific investigations at Siberia .....14

## Lectures, reviews

- Shilov A.M., Chubarov M.V., Melnik M.V., Rybkina T.Ye.*  
Action of antihypertensive drugs on the blood pressure elevation at the morning time .....22

## Investigations

- Safonov D.V., Shakhov B.Ye.*  
Diagnostic options of transthoracic ultrasound investigation of the lungs .....31
- Vartanyan K.F.*  
Clinical and diagnostic aspects of osteopathy in diabetes mellitus .....39
- Golovenko O.V., Mikhaylova T.L., Veselov V.V., Kapuller L.L.,  
Khalif I.L., Kostenko N.V.*  
Difficulties of differential diagnostics at nonspecific colitis .....47

## The clinician's experience

- Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Yakovlev S.V., Strachunsky L.S.,  
Kozlov R.S., Rachina S.A.*  
Community-acquired pneumonia in adults: the practical guidelines for diagnostics,  
treatment and prophylaxis .....53

## Information

- The announcement of competition on replacement of vacant posts .....80

УДК 616.12-092-07-08

## Реальность и надежды кардиологии

Е.И. Чазов

(Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва)

**РЕЗЮМЕ**

С 1990 по 2002 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России увеличилась с 617,4 до 900,2 на 100 000 населения. Этот показатель значительно повысился среди лиц репродуктивного и трудоспособного возраста. Рост заболеваемости и смертности в связи с болезнями сердца и сосудов обусловлен и психосоциальными факторами. С прогрессом фундаментальных наук врачи связывают открытие новых возможностей в профилактике и лечении болезней сердечно-сосудистой системы. Успехи в генетике позволяют выделять патологические процессы, связанные с мутацией генов, изучать состояние хромосомного аппарата, экспрессию генов, имеющих характерные особенности при различных заболеваниях.

Важнейшими направлениями в медицинской науке являются клеточная биология и иммунология.

**Ключевые слова:** кардиология, сердечно-сосудистая система, генетика, иммунология, профилактика, лечение.

Впервые в своей истории Академия медицинских наук обратила внимание на проблему борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Что это – потребность жизни страны и общества? Или обсуждение успехов, неудач и надежд нашей медицины, которая все больше соединяет практику с достижениями фундаментальных наук и научно-техническим прогрессом?

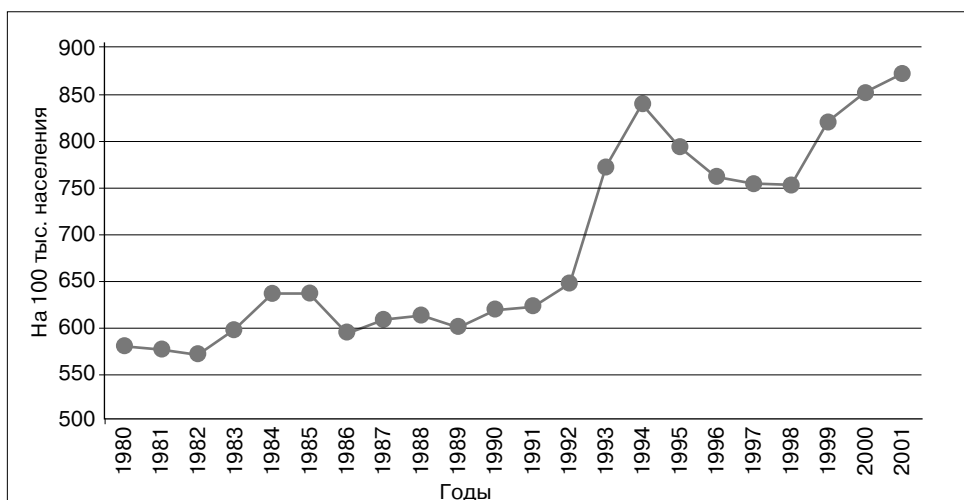
Мне кажется, эти вопросы имеют право на существование и обсуждение. В этом убеждают реалистичности сегодняшнего дня.

Потребности страны и общества – не просто громкая фраза: борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями – это вопрос национальной безопасности. Для науки существует только один постулат – факты. Обратимся к ним. В последние десятилетия страна переживает тяжелейшую демографическую ситуацию. Решающую роль в этом сыграло резкое увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. С 1990 по 2002 г. она увеличилась с 617,4 до 900,2 на 100 000 населения. Особую тревогу вызывает значительное повышение смертности от этих заболеваний в репродуктивном и трудоспособном возрасте (рис. 1, 2). Среди умерших от всех причин 55,6% погибли в связи с болезнями сердца и со-

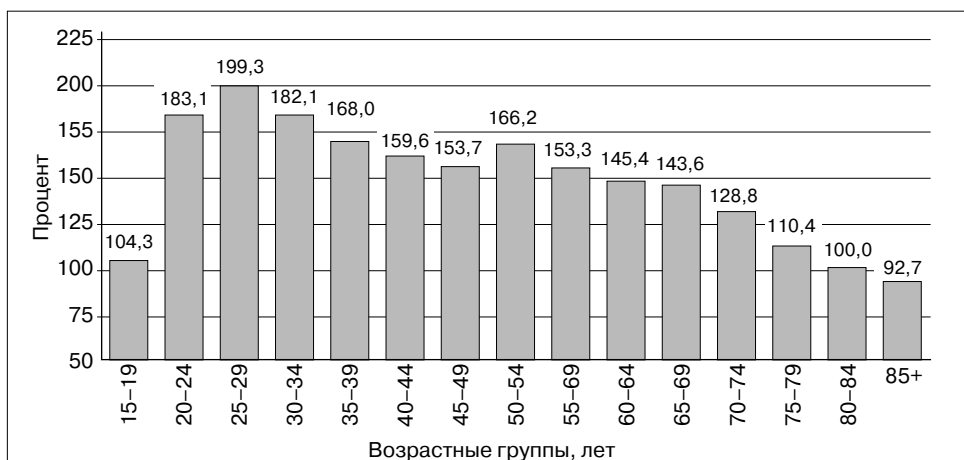
судов, причем у 46,2% смерть вызвана ИБС и цереброваскулярными заболеваниями. Число умерших от ИБС в 2 раза превысило число погибших от всех онкологических заболеваний вместе взятых. От медицинской науки требуется объяснение причин создавшейся ситуации.

Как показал тщательный анализ, среди возможных риск-факторов, обусловивших резкое повышение смертности от заболеваний сердца и сосудов, большое значение имеют курение, употребление алкоголя, высокий уровень холестерина в крови и т.д., но ни эти факторы и не состояние медицинской помощи играют решающую роль в этом процессе. Прошедшее десятилетие было сложнейшим периодом жизни страны, общества, каждого гражданина России. Эти годы сопровождалось революционным изменением стиля и основ привычной жизни, потерей ориентиров для большинства граждан, реформами, которые привели к обнищанию народа, безработице.

Вот почему у нас не было сомнений в том, что рост заболеваемости и смертности, вызванный болезнями сердца и сосудов, связан и с психосоциальными факторами. Это подтвердили исследования, начатые еще во времена существования Советского Союза: в начале 90-х годов (на пике уровня смертно-



**Рис. 1.** Динамика показателей смертности населения России от болезней системы кровообращения за период 1980–2001 гг.



**Рис. 2.** Соотношение повозрастных показателей смертности от болезней системы кровообращения между 1990 и 2001 гг. в России (показатели 1990 г. приняты за 100%)

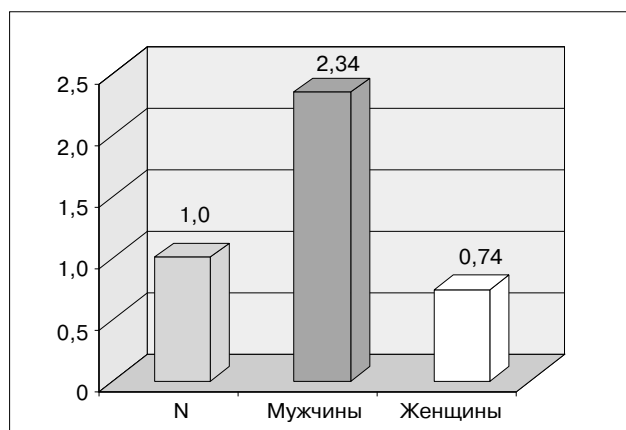
сти) в обществе резко увеличилось истощение жизненных сил (по тесту Апельса), возрос уровень «стресса» (по шкале L. Reeder) и депрессии.

Можно представить недоуменные вопросы, которые задают себе присутствующие здесь коллеги и члены академии: какое отношение проблемы заболеваемости и смертности имеют к тематике сессии, посвященной проблемам биотехнологии? Суть в том, что поиск причин высокой смертности в нашей стране открывает новую область медицинской науки – нейробиологию психосоциальной сферы жизни общества. Психоэмоциональное напряжение, депрессия – не просто определенное психологическое состояние человека. Они сопровождаются выраженными нарушениями функции ряда органов и систем

организма. Как показывают наблюдения, депрессия в 2 раза увеличивает смертность среди больных, перенесших инфаркт миокарда, больных с хронической сердечной недостаточностью (рис. 3). Она сопровождается ремоделированием мозга, что выражается в уменьшении числа нейронов, продуцирующих оксид азота, увеличении синтеза кортикотропин-рилизинг-гормона, а в тяжелых случаях и уменьшением гиппокампа. Эти изменения в структурах мозга носят такой же характер, как и выявленные нашими сотрудниками нарушения этих систем при гипертонической болезни – уменьшение синтеза вазопрессина в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, увеличение синтеза кортикотропин-рилизинг-гормона в паравентрикулярном ядре, уменьшение синтеза оксида азота в промежуточном мозге. Одновременно возрастает активность симпатoadренальной системы.

Одним из повреждающих факторов при депрессии оказались нару-

шения функции иммунной системы, в частности системы цитокинов провоспалительного характера – интерлейкинов I, II, VI, фактора некроза опухоли, которые, как известно, могут вызывать повреждение кардиомиоцитов и нарушения в стенке сосуда воспалительного характера (рис. 4). Может возникнуть и еще один вопрос: что дают эти фундаментальные исследования практике? Прежде всего они трансформируют из разряда гипотез в факт утверждения наших учителей, основоположников отечественной кардиологии Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова о решающей роли нарушений функции некоторых систем мозга в возникновении ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в частности гипертонической болезни. В результате этих исследований были созданы объ-



**Рис. 3.** Относительный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний среди больных депрессией.



**Рис. 4.** Влияние изменений психического статуса на состояние иммунной системы и возникновение ИБС.

активные методы оценки состояния симпатoadrenalной, парасимпатической нервной систем, адренергической рецепции, которые наряду с известными психологическими тестами позволяют выявлять значимость нарушения этих систем при различных патологических состояниях и оценивать эффективность проводимой терапии.

У нас не было ответа и на вопрос о причинах или механизмах индивидуальных реакций сердечно-сосудистой системы при возникновении психоэмоциональных или стрессовых ситуаций. С помощью принципиально новой микродиализной техники мы изучили в условиях стресса у животных содержание нейромедиаторов в латеральном отделе гипоталамуса. Была обнаружена корреляция между уровнем синтеза норадреналина в гипоталамусе и уровнем артериального давления. В этом мы видим один из

механизмов индивидуальной реакции артериального давления в условиях стресса.

В каждом научном факте, полученном сегодня, мы ищем и находим истоки будущего. Встает вопрос о необходимости не только более глубокого изучения проблем психосоматики, но и поиска новых методов диагностики и лечения. Прежде всего – это начатое в последнее время использование антидепрессантов и создание новых средств, способных регулировать и восстанавливать нарушенную функцию определенных групп нейронов. Мы активно разрабатываем методы, которые позволяют оценивать содержание оксида азота в организме, и средства, дающие возможность увеличивать его синтез.

Говоря о достижениях последнего десятилетия, следует отметить успехи в изучении механизмов формирования и лечения атеросклероза. Использование, например, препаратов группы статинов позволяет снижать смертность от инфаркта миокарда на 25%. Пересматриваются и наши представления в связи с новыми данными фундаментального характера о механизмах возникновения этого патологического процесса. Оказалось, что формирование атеросклеротических бляшек, их разрыв с образованием тромба – так называемый атеротромбоз – связаны с воспалительными процессами в сосудистой стенке как эндогенного, так и экзогенного характера. Наши работы, выполненные совместно с американскими учеными, показали роль цитомегаловируса в этом процессе. Повышение содержания провоспалительных цитокинов, фосфолипазы А<sub>2</sub>, гиперэкспрессия определенных клеточных элементов, в том числе и в области атеросклеротических изменений, не оставляют сомнений в том, что воспаление любого характера имеет значение в формировании атеросклероза. Становится понятным формирование атеросклеротических бляшек у больных без нарушения липидного обмена, при нормальном содержании холестерина в крови.

Эти данные открывают новую главу в изучении атеросклероза и создании методов его лечения. В частности, были выделены маркеры рестеноза после ангиопластики, что позволяет корректировать показания к ее проведению и выделять больных, требующих постоянного наблюдения за течением атеросклеротического процесса и состоянием иммунной системы, а также проведения активной противовоспалительной терапии.

Современная ультразвуковая и томографическая аппаратура дает возможность детально изучать характер и степень атеросклеротических поражений. Это и изучение состояния комплекса интима–медиа в сонной артерии, и внутрисосудистый ультразвук, и изучение содержания кальция в коронарных артериях, коррелирующего со степенью атеросклероза, это, наконец, коронарография.

Необходимость изучения атеросклероза и поиска методов его предупреждения объясняется тем, что это основная причина ишемической болезни сердца, а следовательно, инфаркта миокарда и значительной части инсульта. Пятьдесят лет я занимаюсь этой проблемой. На глазах врачей моего поколения произошли революционные изменения в возможностях диагностики и лечения этих заболеваний. Современные диагностические возможности ставят постановку диагноза ИБС в разряд «студенческих задач». Холтеровское мониторирование ЭКГ, различные пробы с физической нагрузкой, эхо-стрессовый тест, коронарография позволяют в 99% случаев ставить точный диагноз.

Почему же этого не происходит в первичном звене здравоохранения? Прежде всего это связано с отсутствием возможностей использования современных методов диагностики и недостаточной информированностью врачей практического здравоохранения о таких возможностях. Наиболее ярко успехи медицины проявляются в судьбе больных инфарктом миокарда. Сорок лет назад смертность таких пациентов в первом не только в Советском Союзе, но и в Европе специализированном отделении Института терапии, как тогда назывался наш центр, составляла более 30%, сегодня она держится на уровне 5%. Роль отечественной медицины в создании системы лечения таких больных (догоспитальное звено, специализированная скорая помощь, блок интенсивного наблюдения, использование тромболитических средств, борьба с шоком, болевым синдромом, реанимация) признана во всем мире и вошла в историю медицины.

Мы не останавливаемся на достигнутом. Поиски средств и методов лечения продолжают. В 2003 г. внедрен в практику созданный в нашем центре новый тромболитический препарат проурокиназа (пууролаза), который, как показали клинические испытания, в случае раннего применения при остром коронарном синдроме (до 5 ч) в 88% случаев восстанавливает коронарное кровообращение. Это первый отечественный препарат, полученный генно-инженерным путем.

Наряду с тромболитическими препаратами в практику лечения острого коронарного синдрома внедряется и метод ангиопластики, позволяющий не только восстановить коронарное кровообращение, но и устранить причину его нарушения. Из 109 больных с тромбозами коронарных сосудов, которым в кардиологическом центре была произведена эта процедура, в 93% удалось восстановить коронарный кровоток. Однако тиражировать этот метод невозможно, учитывая ограниченность использования ангиопластики в нашей стране. В Москве, например, ежедневно госпитализируется более 400 больных с острым коронарным синдромом, а выполнить ангио-

пластику в условиях скорой помощи возможно лишь в нескольких случаях. Вот почему основными методами лечения остаются раннее догоспитальное применение тромболитиков, использование гепарина и внутривенное введение нитроглицерина.

В лечении больных артериальной гипертензией наши надежды связаны с выполнением принятой правительством федеральной программы борьбы с этим заболеванием, которая позволит к 2008 г. снизить смертность от инсультов и инфаркта миокарда на 10–16%. Достижения медицинской науки бесспорны. Задача состоит в том, чтобы эти успехи стали достоянием всех наших учреждений здравоохранения.

Наука никогда не стоит на месте, и ее успехи порождают надежду на решение многих практических проблем. С прогрессом фундаментальных наук мы связываем новые возможности кардиологии в четырех направлениях. Мы уже говорили о взаимоотношении нарушений функции мозга и патологии сердечно-сосудистой системы. XXI век справедливо называют веком генетики в медицинской практике. Во-первых, ее успехи позволяют выделять патологические процессы, связанные с мутацией генов, как это уже происходит сегодня в случаях, например, семейной гиперхолестеринемии или гипертрофической кардиомиопатии. Во-вторых, мы сможем изучать не только состояние хромосомного аппарата, но и экспрессию генов, имеющую характерные особенности при различных заболеваниях. Мы надеемся, что в ближайшие годы появится атлас с изображением картин экспрессии генов при различных заболеваниях сердца и сосудов, как, например, созданная нашими сотрудниками картина, характерная для миксомы сердца. Это, несомненно, увеличит наши диагностические возможности. Третье направление связано с использованием выделенных генов в лечебных целях. Вершиной этих разработок, которые уже ведутся, в частности и в кардиокомплексе, будет не только управление процессами, происходящими в клетках, но и трансформация простейших клеток в более сложные.

Особое значение мы придаем такому важнейшему направлению в медицинской науке, как клеточная биология, с прогрессом которой связывают свои надежды и кардиологи. Они основываются на факте полипотентности ряда клеток организма, что доказано фундаментальными исследованиями. Прежде всего это стволовые клетки костного мозга, которые, как было показано в эксперименте, могут трансформироваться в кардиомиоциты. В этих случаях, когда пересаживаются клетки самого больного, исключаются возможные нежелательные реакции. Такой же способностью обладают эмбриональные клетки, миобласты. Конечно, сегодня использование этих клеток – лишь клинический эксперимент, но у него несомненно большое будущее.

Фундаментальные исследования 90-х годов прошлого столетия и начала XXI века позволяют говорить о значительном прорыве в четвертом направлении – использовании в кардиологии данных, полученных при изучении иммунной системы. Они позволили выявить не известные до этого патологические процессы, носящие аутоиммунный характер, – антифосфолипидный синдром, особую форму системного некритизирующего васкулита. Важное значение приоб-

ретает изучение одного из основных звеньев иммунной системы – системы цитокинов. В лечебную практику внедряются новые лечебные препараты, моноклональные антитела, блокирующие рецепторы, как, например, американский препарат Рео-Про и созданный в кардиокомплексе идентичный ему препарат фрамон, блокирующий рецепторы Пв-IIIА тромбоцита. Моноклональные антитела дадут возможность создания лекарств направленного действия.

SUMMARY

### Realities and anticipations of cardiology

*Chazov Ye.I.*

Since 1990 to 2002 mortality due to cardio-vascular diseases in Russia has increased from 617,4 up to 900,2 per 100 000 population. This parameter has considerably increased among the persons of reproductive and able-bodied age. The increase in morbidity and mortality related to diseases of the heart and blood vessels is determined in part by the psychosocial factors. Doctors expect, that the progress in fundamental sciences will bring new opportunities. The successes in genetics allow to determine pathological processes caused by mutations of genes, to study a state of the chromosomal apparatus, expression of genes, specific for various diseases. The basic directions in medical science are cellular biology and immunology.

**Keywords:** cardiology, cardio-vascular system, genetics, immunology, prophylaxis, treatment.



# Возможности сосудистой хирургии в предотвращении ишемического инсульта мозга

А.В. Покровский

(Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, Москва)

## РЕЗЮМЕ

Приводится статистика сосудистых поражений головного мозга в мире, России, Москве. Анализируются причины и особенности течения патологии в современных условиях. Дается оценка методам диагностики и лечения сосудистой патологии. 20-летний опыт работы сосудистых хирургов Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН показывает, что послеоперационная летальность среди больных, перенесших каротидную эндартерэктомию при ишемическом инсульте, находится в пределах 1–2%.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, сосудистая хирургия, эндартерэктомия.

Инсульт головного мозга занимает второе место после инфаркта миокарда среди причин смертности во всем мире. Ежегодно около 450 000 человек переносят инсульт и около 200 000 из них умирают. Фактически это население большого города. Показатели смертности от заболеваний сосудов головного мозга в России в 4 раза выше, чем в Канаде и США. Среди европейских стран в России этот показатель самый высокий.

Частота развития инсульта колеблется от 460 до 560 на 100 000 населения. В Санкт-Петербурге, например, число таких больных в 1997 г. составило 528 на 100 000 населения (данные А.А. Скоромца, личное сообщение). Летальность при ишемическом инсульте в том же году в Санкт-Петербурге равнялась 39%. В Москве количество больных с инсультом не снижается в течение почти 20 лет, составляя 36 000 человек ежегодно. Каждый месяц в Москве по поводу инсульта госпитализируется более 2000 больных, причем число госпитализированных с инсультом в 2 раза больше, чем с инфарктом. В России заболеваемость инсультом и смертность от него в течение последних лет имеют тенденцию к постоянному росту, число таких больных превышает 1 млн человек.

Последствия ишемического инсульта катастрофические – до 80% больных умирают или остаются инвалидами и только около 10–15% выздоравливают. Среди выживших больных у 50% в последующие 5 лет жизни наступает повторный инсульт.

Современная неврология располагает средствами, способными лишь в какой-то степени корригировать сопутствующие заболевания, являющиеся факторами риска, но не имеет возможности воздействовать на основную причину возникновения ишемического инсульта.

За последние годы были уточнены частота и причины возникновения ишемического инсульта. Во-первых, подтверждено, что среди причин инсульта основным является его ишемический генез, который наблюдается у 80% больных. Во-вторых, причинами ишемического инсульта могут быть не только ишемия, связанная с резким уменьшением объемного кровотока вследствие стеноза или окклюзии сосуда, но и нарушения кровотока, вызванные эмболией сосудов головного мозга по типу артерио-артериальной эмболии. При этом эмболия, как правило, связана с атеросклеротическими изменениями сосудов. Большинство авторов полагают, что атеросклероз является причиной стенозов и окклюзий экстракраниальных отделов артерий головного мозга в 84–90% случаев ишемических поражений головного мозга [1]. Принципиально важным остается тот факт, что источником артерио-артериальной эмболии у 70% больных являются именно экстракраниальные сосуды головного мозга и чаще всего область бифуркации сонной артерии.

Я хотел бы обратить особое внимание на одну чрезвычайно важную клиническую особенность развития атеросклероза в артериях человека. Несмотря

на установившееся понятие о генерализованном характере поражения атеросклерозом сосудов, это положение относится к морфологической характеристике заболевания, однако для человека большее значение имеет гемодинамическая характеристика атеросклеротических поражений. С этой точки зрения атеросклеротические поражения носят локальный ограниченный характер. Для возникновения ишемических инсультов основное значение имеет локальное (на протяжении 2 см) поражение начального сегмента внутренней сонной артерии, начиная с ее булбуса. Именно в этом месте развивается стеноз артерии, именно из бляшки этой локализации чаще всего происходит эмболия во внутримозговые сосуды, вследствие чего и развивается инсульт. Конечно, мы не говорим о других причинах ишемического инсульта.

Принципиальный, революционный скачок в диагностике поражений брахиоцефальных артерий произошел в конце 80-х годов с внедрением в практику ультразвуковых методов исследования, в частности дуплексного сканирования. Если раньше «золотым стандартом» считалась ангиография, то в настоящее время это место занимает дуплексное сканирование. Однако высокая точность этого исследования возможна только в руках опытного специалиста, который работает в данной области. С внедрением дуплексного сканирования появилась возможность диагностики поражений сонных артерий в условиях поликлиники.

С помощью ультразвуковых методов исследования стала возможной точная гемодинамическая и морфологическая оценка поражения сосудов. С учетом нарушения гемодинамики выделяют умеренный стеноз – 20–60%, выраженный – 60–80%, критический – 80–99% и окклюзию. Такое точное разграничение степени стеноза имеет принципиальное значение при определении тактики лечения больного. В отличие от ангиографии дуплексное сканирование позволяет при жизни больного определить морфологию атеросклеротической бляшки – гомогенную (преимущественно фиброзную) и гетерогенную (мягкую). Кроме того, во время исследования возможно увидеть кровоизлияние и степень кальцинирования внутри бляшки, состояние ее покрышки, повреждения, глубину изъязвлений, ее флотацию и т.д. Возможно также пространственное трехмерное построение бляшки в различных плоскостях. Точность такого исследования обуславливает дифференциальный подход к каждому больному и индивидуальное определение тактики его ведения и лечения.

Показания к оперативному лечению по поводу стеноза сонной артерии остаются важнейшим вопросом. Более 25 лет назад, в 1977 г., нами была предложена классификация, в которой выделялось

4 степени сосудисто-мозговой недостаточности [2]. Принципиальным отличием этой классификации являлось то, что в ней специально выделялась первая асимптомная степень заболевания. В эту группу входили больные, у которых еще не было никаких жалоб, однако уже имелись признаки поражения брахиоцефальных артерий: систолический шум над сосудами шеи, разница систолического артериального давления в артериях рук и т.д. В то время для установления стенозирующих поражений необходимо было стационарное обследование больного и выполнение аортографии, которая считалась «золотым стандартом» диагностики поражений сосудов. Ситуация коренным образом изменилась лишь с внедрением неинвазивных ультразвуковых методов исследования сосудов. Появилась возможность уже на амбулаторном этапе обследования больного поставить точный гемодинамический и морфологический диагноз поражения сосудов.

Несмотря на то что первая операция при стенозе сонной артерии была выполнена М. De Bakey в 1953 г., понадобилось почти 40 лет, чтобы доказать ее эффективность [3]. В 1991 г. были опубликованы данные многоцентрового исследования, касающегося сравнительной оценки консервативного и оперативного лечения больных со стенозом сонной артерии более 70% и симптомами этого заболевания. Исследование, запланированное сроком на 5 лет, было прекращено досрочно. Основанием для этого послужили убедительные данные, полученные уже в первые 2 года наблюдения: оказалось, что в этот период при медикаментозном лечении у 24% больных возник инсульт (смертельный или нет), в то время как после каротидной эндартерэктомии инсульт развивался только у 7%, включая интраоперационные осложнения. 10 лет назад число послеоперационных осложнений было достаточно высоким – 5%. Эффективность каротидной эндартерэктомии подтверждена также в многоцентровом Европейском исследовании. Именно эти исследования доказали целесообразность операции у больных со стенозом сонной артерии для предупреждения возникновения инсульта.

Теперь уже ни у кого не вызывает сомнения необходимость операции у больного с транзиторными ишемическими атаками или с *amaugosis fugax* при наличии ипсилатерального стеноза сонной артерии более 70%, так как такой стеноз обычно является источником внутримозговой эмболии. Однако такие больные редко обращаются к врачу, и обычно проходящие нарушения мозгового кровообращения остаются незамеченными.

Больные, которые перенесли инсульт и остались живы, хотя и стали неглубокими инвалидами, то есть перенесли малый инсульт, в обязательном порядке нуждаются в тщательном обследовании и в первую очередь в дуплексном сканировании сонных

артерий. Если у такого больного еще не наступила окклюзия внутренней сонной артерии, а сохраняется ее стеноз, ему показана операция.

До последнего времени наибольшую дискуссию вызывал вопрос о необходимости операции при выраженном стенозе у больного с асимптомной степенью сосудисто-мозговой недостаточности. При этом необходимо обратить внимание на следующие важные факты. Во-первых, почти у 70% больных ишемический инсульт развивается без всяких предвестников, поэтому ждать появления симптомов приближающегося инсульта – грубая ошибка: это значит – ожидать 40% летальности. Во-вторых, как показывают данные банка больных с инсультом в США, даже у асимптомных больных при КТ-исследовании головного мозга в 20% случаев выявляются перенесенные немые инфаркты мозга. Это свидетельствует о том, что отсутствие жалоб еще не подтверждает отсутствия нарушений кровообращения головного мозга при стенозе сонной артерии. Стенозирующая бляшка во внутренней сонной артерии, являющаяся источником эмболии сосудов мозга и причиной инсульта, должна быть удалена профилактически – до возникновения инсульта.

Мы считаем показанным оперативное лечение при стенозе сонной артерии более 70% даже у асимптомного больного. Показания к операции еще более возрастают при наличии мягкой, гетерогенной бляшки с кровоизлиянием и изъязвленной поврежденной покрышкой, так как такая бляшка нестабильна.

С 1984 г. по март 2003 г. в отделении сосудистой хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского была произведена 1431 реконструктивная операция на брахиоцефальных сосудах, включая 1024 операции при поражении сонных артерий. Возраст больных колебался от 37 до 84 лет (средний возраст  $61,3 \pm 2,4$  года). Если в первые годы работы основным методом, подтверждающим диагноз стеноза сонной артерии, была ангиография, то в последние 10 лет таким методом стало ультразвуковое исследование с помощью дуплексного сканирования (зав. лабораторией – проф. Г.И. Кунцевич). В прошедший 10-летний период мы практически не использовали ангиографию [4, 5]. Всем больным выполняли стандартное обследование, уделяя особое внимание уточнению кардиального статуса пациента, для чего, кроме ЭКГ, обязательно проводили эхокардиографию с определением фракции выброса и чрезпищеводную электростимуляцию сердца с определением коронарного резерва. У 84% больных была подтверждена сопутствующая ишемическая болезнь сердца, 24% пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда. Артериальная гипертония наблюдалась у 72,4% и сахарный диабет – у 14,6% больных. Курильщиками до операции были 79,5% больных.

Показанием к операции являлся стеноз сонной

артерии больше 70%. Внедрение ультразвуковых методов исследования не только в практику нашего отделения, появление дуплексного сканирования изменили состав оперированных больных. Если в начале нашей работы больные с I (асимптомной) степенью сосудисто-мозговой недостаточности по классификации А.В. Покровского (1977) составляли всего 2%, то в настоящее время процент таких больных возрос до 35. Уменьшилось число направляемых на хирургическое лечение больных, которые перенесли транзиторные нарушения мозгового кровообращения. К нам практически не направляют больных, у которых наблюдалась преходящая слепота на один глаз на стороне поражения сонной артерии, т.е. с *amaugosis fugax* – одним из основных симптомов эмболии из атеросклеротического стеноза сонной артерии. Врачи и особенно окулисты плохо знают об этом проявлении стеноза сонной артерии. К сожалению, не только не снизилось, но даже возросло с 37,7 до 44% число больных, которых направляют на хирургическое лечение уже после перенесенного ишемического инсульта, т.е. с IV степенью сосудисто-мозговой недостаточности.

20 лет, в течение которых совершенствовался метод каротидной эндартерэктомии, позволили добиться результатов, которые соответствуют мировым стандартам. Начиная с 1998 г., послеоперационная летальность колеблется в пределах 0,9–1,5%. Основной причиной летальных исходов остаются послеоперационные инфаркты. Среди осложнений отмечены нелетальные инсульты – от 1,1 до 1,9% (как уже упоминалось, среди оперированных нами больных 44% уже перенесли инсульт до операции).

У 148 больных изучены отдаленные результаты в сроки до 196 мес после операции. У половины из них срок наблюдения превышал 5 лет, у 13% больных он составил 10 лет. Главное – была доказана высокая эффективность каротидной эндартерэктомии. У 94,3% больных в отдаленные сроки не отмечено появления или возобновления ипсилатеральной неврологической симптоматики, при этом больные в то время не принимали никаких противоатеросклеротических препаратов. Изучение активности атеросклеротического процесса показало, что он прямо влияет на частоту возникновения рестеноза сонной артерии в отдаленном периоде. В группе больных, оперированных в возрасте до 50 лет, частота гемодинамически значимых рестенозов оказалась достоверно выше, чем в более старших возрастных группах. Худшие результаты отмечены у больных, которые продолжали курить.

Среди факторов гемостаза наиболее заметное влияние ( $p < 0,05$ ) на повторное возникновение стеноза сонной артерии оказывали уровень фибриногена и фибринолитической активности. Повышение фибриногена до 2,5 г/л и выше являлось фактором

риска. Среди липидов основное значение имеют липиды низкой плотности, показатель ХС/HDL и уровень триглицеридов.

Конечно, на результаты операции в первую очередь влияет качество ее выполнения.

В отдаленном периоде наиболее благоприятное течение заболевания отмечено у больных, оперированных с исходной асимптомной степенью сосудисто-мозговой недостаточности. Даже при развитии рестеноза у больных этой группы ни разу не появились симптомы нарушения мозгового кровообращения. В группе больных с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) их возобновление отмечено лишь у 2,8%.

Каротидная эндартерэктомия становится самой частой операцией в мире после АКШ. По данным Т. Ohki и F.J. Veith [8], в США в год производится 150 000 каротидных эндартерэктомий, и около 2 млн людей имеют поражение сонных артерий.

Интересные данные приведены в Европейском исследовании каротидной эндартерэктомии [9]. На основании результатов 1729 операций показано, что методика операции варьирует в различных странах Европы в большом диапазоне. Так, к использованию заплаты в Германии прибегают в 81% операций, в Англии – в 21%, шунт используется в Германии в 89%, в Англии – в 45%, а в среднем – в 36% операций. Местную анестезию при выполнении этих операций применяли лишь у 3,4% больных, хотя теперь она стала использоваться чаще.

При изучении факторов риска установлено, что отрицательное влияние оказывают имеющиеся в анамнезе ТИА, женский пол, артериальная гипертензия (выше 180 мм рт. ст.) и заболевания периферических артерий. Хотя послеоперационная летальность составляла всего 1%, число осложнений было значительным. При этом следует отметить, что среди 147 хирургов, опыт которых анализировался, лишь 54 выполняли 10 и больше операций в год, а 22 хирурга делали только одну операцию (!). Авторы исследования подчеркивают такую интересную деталь: «идеальной» продолжительностью операции они считают 1–2 часа. Если время операции продолжается менее часа или дольше 2 часов, это, по их мнению, – недостаток в работе.

Отдаленные результаты операций, выполненных опытным хирургом, как правило, хорошие. Это подтверждают данные А.А. Фокина с соавт. [10], которые проследили результаты операции у 191 больного в сроки от 116 до 156 мес (в среднем 132 мес) и установили, что у 94,3% оперированных неврологические симптомы отсутствовали и отдаленные результаты операции были стабильно хорошими.

Мировой опыт сотен тысяч операций каротидной эндартерэктомии и в том числе наши данные свидетельствуют о том, что эта операция может не

допустить развитие у больного ишемического инсульта. Даже при поражении интракраниальных артерий (что встречается у 10–15% больных) операция улучшает и интракраниальный кровоток, исключает возможность развития инсульта из-за эмболии с атеросклеротической бляшки в бифуркации сонной артерии. В 2000 г. был опубликован метаанализ 23 сообщений в печати [11], который убедительно показал, что эффективность каротидной эндартерэктомии у больных с неврологическими симптомами и стенозом 70% и более очень высока, так как снижает риск смерти или инсульта на 48%. Такая высокая результативность операции возможна лишь при условии низкого риска самой операции, т.е. риска развития инсульта или смерти больного. Отсюда – необходимость выполнения этой операции только хирургами, хорошо владеющими техникой сосудистых операций. В 2000 г. W. Pearce [12] проанализировал 45 000 каротидных эндартерэктомий, выполненных во Флориде, США. Результаты операций по показателям летальности и числу осложнений у сертифицированных сосудистых хирургов были на 15% лучше по сравнению с результатами, полученными общими хирургами, т.е. результаты операций зависят от опыта хирургов. Кроме того, эта операция экономически выгодна – она не требует больших материальных затрат.

Больной с поражением сонной артерии даже после активного вмешательства требует систематического лечения с целью коррекции имеющихся у него факторов риска. При этом заболевании все настойчивее подчеркивается значение факторов свертывания крови и все чаще говорят об атеротромбозе. Таким больным показаны постоянный прием дезагрегантов (аспирин в комбинации с тиклидом или плавиксом). Требуется коррекция и такой факт, как артериальная гипертензия. Для ее лечения сейчас имеется целый арсенал препаратов различного механизма действия. Мы предпочитаем назначать при отсутствии противопоказаний селективные  $\beta$ -блокаторы. Если возможно, следует постоянно принимать статины. И, безусловно, большую роль играет прекращение курения.

В последние годы появились работы, в которых сообщается о применении дилатации, а затем и стентирования при стенозе сонной артерии. Основной опасностью во время этой операции является эмболизация из атеросклеротической бляшки. Для уменьшения такой возможности предложено три варианта защиты мозга: введение окклюзирующего баллона дистальнее стеноза, использование зонтичного фильтра дистальнее места дилатации и метод окклюзии общей сонной артерии. В первом и в третьем случаях больной должен быть толерантен к прекращению кровотока в мозг. Опасность эмболии существует и в момент проведения зонда с защитными устройствами. J. Golledge и соавт. [15], которые выполнили метаанализ первых сравнительных 33 пуб-

ликаций, касающихся дилатации и стандартной каротидной эндалтерэктомии, показали, что 30-дневная летальность и инсульт при дилатации составляют 7,1%, а при открытой операции – всего 3,3%. Пока в силе остаются рекомендации экспертов США, принятые в ноябре 1999 г., которые считают, что методика дилатации и стентирования остается экспериментальной и не может быть рекомендована к широкому применению. Показаниями к использованию дилатации и стентирования могут служить рестеноз и радиационные стенозы сонной артерии, когда возможность эмболизации мала.

С учетом широких возможностей ультразвукового амбулаторного обследования больных направление их на оперативное лечение с асимптомной степенью сосудисто-мозговой недостаточности становится вполне реальным.

Если сравнить летальность при ишемическом инсульте в пределах 40% и послеоперационную летальность после каротидной эндалтерэктомии в пределах 1–2%, то становится ясно, что профилактическая операция может спасти жизнь многим тысячам больных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Котловар А.Н., Верещагин Н.В., Людковская И.Г., Моргунов В.А.* Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения. – М., 1975. – С. 256.
2. *Покровский А.В., Кованева Р.А., Зингерман Л.С.* и др. Показания к хирургическому лечению сосудисто-мозговой недостаточности у больных с окклюзирующими поражениями брахиоцефальных сосудов // *Невропатол. и психиатр.* – 1977. – № 12. – С. 1789–1797.
3. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators.* Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-grade Carotid Stenosis // *New Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 445–453.
4. *Покровский А.В., Волынский Ю.Д., Кунцевич Г.И.* Ультразвуковая ангиография в диагностике поражений брахиоцефальных ветвей аорты // *Кардиология.* – 1985. – № 10. – С. 82–86.
5. *Покровский А.В., Кунцевич Г.И., Лаврентьева М.А.* Транскраниальное ультразвуковое исследование артерий мозга // *Кардиология.* – 1988. – № 9. – С. 114–120.
6. *Покровский А.В., Буяновский В.Л.* Местная анестезия в хирургии сонных артерий // *Хирургия.* – 1986. – № 5. – С. 47–54.
7. *Покровский А.В.* Эверсионная каротидная эндалтерэктомия // *Ангиол. и сосуд. хир.* – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 105–106.
8. *Ohki T., Veith F.J.* Various Strategies and Devices to Prevent Embolic Events during Carotid Bifurcation Angioplasty and Stenting. 27 *Global Vascular Endovascular Issues Techniques Horizons* // New York, 2000. – P. XIX, 4,1.
9. *Bond R., Warlow C.P., Rothwell P.M.* Variation in Surgical and Anaesthetic Technique and Associations with Operative Risk in the European Carotid Surgery Trial: Implications for Trials of Ancillary Techniques // *Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 23, N 2. – P. 117–126.
10. *Фокин А.А., Глазырин С.А., Алехин Д.И.* Отдаленные результаты различных реконструктивных операций на сонных артериях – срок наблюдения более 10 лет // *Ангиол. и сосуд. хир.* – 2001. – №7, Т. 3.
11. *Archie J.P.Jr., Edrington R.D.* Carotid Surgery // *Vascular Surgery Highlights 1999–2000.* – Oxford: Health press, 2000. – P. 61–68.
12. *Pearce W.H.* Influence of Hospital and Surgeon Carotid Endarterectomy. Case Eoad of Outcome. 27 *Global Vascular Endovascular Issues Techniques Horizons.* – New York, 2000. – P. XVIII, 1,1.
13. Carotid Endarterectomy under General Anesthesia is the Treatment of Choice. The Evidence of Vascular or Endovascular Reconstruction / Ed. R.M. Greenhalgh. – Saunders, 2002. – P. 19–32.
14. *Crayton P.J.* Stroke prevention, 2000. – P. 168.
15. *Golledge J., Mitchell A., Greenlaugh R.M., Davis A.H.* Systematic comparison of the early outcome of angioplasty and endarterectomy for symptomatic carotid artery disease. – *Stroke*, 2000. – Vol. 31. – P. 1439–1443.

**SUMMARY**

### Potential of vascular surgery in prevention of ischemic stroke

*Pokrovsky A.V.*

Statistics of vascular lesions of the brain in the world, Russia and Moscow is presented. The causes and course of this pathology at present time are analyzed. The evaluation of diagnostic and treatment methods of vascular pathology is given. 20-years experience of the vascular surgeons activity at The RAMS Institute of surgery, named after A.V. Vishnevsky shows, that the postoperative mortality after carotid endarterectomy at ischemic insult is within 1–2%.

**Keywords:** ischemic insult, vascular surgery, endarterectomy.

# Состояние и перспективы научных исследований по кардиологии в Сибири

Р.С.Карпов, Ю.Б.Лишманов

(НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН)

## РЕЗЮМЕ

В статье приводятся результаты работы научных центров и клиник Сибири по изучению и решению наиболее актуальных проблем диагностики и лечения болезней сердца, в первую очередь ИБС и гипертонии. Дана оценка результатов работы кардиохирургов. Исследованы кардиопротекторные свойства опиоидов и антиоксидантов в условиях ишемии и реперфузии сердца. Приводятся основные направления развития научных исследований по кардиологии в Сибирском регионе.

**Ключевые слова:** кардиология, ишемическая болезнь сердца, гипертония, кардиохирургия.

Становление кардиологической науки на Востоке страны по-настоящему началось в начале 70-х годов и было продиктовано социальным заказом общества. Дело в том, что сердечно-сосудистые заболевания к этому времени вышли на первое место среди других медицинских причин экономических потерь и стали основополагающими при оценке основных медико-демографических показателей в регионе (заболеваемость, инвалидность, смертность, продолжительность и качество жизни населения). Результаты борьбы с этими заболеваниями могут служить показателем успеха или неуспеха всей нашей научно-практической деятельности.

По данным официальной медицинской статистики, показатели смертности от болезней системы кровообращения в регионе остаются высокими и в ряде административных территорий превышают среднероссийский уровень. Наиболее неблагоприятная ситуация складывается в большинстве административных образований на Дальнем Востоке, в Восточной Сибири и в Кемеровской области (Западная Сибирь).

К настоящему времени в Сибири сложился коллектив исследователей-кардиологов с очень широкой географией. Лидером этого научного направления является единственный в регионе Институт кардиологии (Томск) с его филиалами в Тюмени и Владивостоке. Изучение этих проблем постоянно проводят также ученые НИИ терапии СО РАМН (Новосибирск), НИИ патологии кровообращения МЗ РФ

(Новосибирск), НИИ медицинских проблем Севера (Красноярск), Кемеровского кардиологического научного центра (Кемерово) и др. Помимо научно-исследовательских учреждений, этими проблемами занимаются кафедры кардиологии в вузах и ГИДУВах региона: Новокузнецке, Барнауле, Иркутске, Благовещенске и др. В регионе функционируют 6 кардиологических диспансеров.

Вместе с тем в ряде административных территорий проведение таких исследований затруднено или совсем невозможно из-за отсутствия соответствующей научной и медицинской инфраструктуры.

Социально-экономическое развитие региона основано на привлечении большого числа производительных сил (мигрантов) из других территорий РФ. Многоукладное население Сибири (аборигенное, коренное и пришлое) представляет уникальную модель для изучения атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на популяционном уровне.

Эпидемиологические исследования позволили установить:

- помимо общеизвестных (конвенционных) факторов риска высокую значимость для пришлого населения региона имеют специфические детерминанты, определяющие высокую сердечно-сосудистую заболеваемость;

- для малочисленного аборигенного населения принципиальное значение приобретают интенсивное вовлечение его в процессы урбанизации региона и отказ от традиционного образа жизни, что влечет

за собой поистине драматический рост ССЗ и их факторов риска.

Работами академика РАМН Ю.П. Никитина и его учеников ходе реализации крупномасштабного международного эпидемиологического проекта «МОНИКА» было установлено, что, во-первых, смертность от ССЗ в сибирской городской популяции (на примере Новосибирска) является одной из самых высоких по сравнению с другими центрами МОНИКИ и, во-вторых, несмотря на снижение распространенности за 10-летний период наблюдения таких факторов риска атеросклероза, как ожирение (у женщин) и гиперхолестеринемия, произошло более чем двукратное увеличение смертности от ССЗ.

К специфическим условиям проживания человека в Сибири и на Дальнем Востоке следует отнести также суровый климат и крайне низкую плотность населения на огромных труднодоступных территориях. В связи с этим учеными региона проведены комплексные научные исследования по разработке новых организационных форм оказания кардиологической помощи.

В НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН была разработана и внедрена в практическое здравоохранение Томской области мобильная автоматизированная система специализированной помощи (МАССКАП) рассредоточенно проживающему населению, базирующаяся на водном транспорте – теплоходе «Кардиолог».

Развитие мобильных систем оказания высокотехнологичной кардиологической помощи получило свое продолжение в Кемеровской (Кардиологический диспансер на колесах) и Новосибирской областях.

Значительная распространенность ишемической болезни сердца, высокий процент ее атипичных форм и внезапной сердечной смерти среди населения региона обусловили необходимость разработки новых методов диагностики, лечения и профилактики этой патологии.

Диагностика хронической ИБС, как известно, сводится к выявлению коронарной недостаточности. Интересным подходом к решению этой проблемы явился разработанный в Томске метод перфузионной сцинтиграфии миокарда с короткоживущим нуклидом таллием-199. Стоимость этого радиофармпрепарата более чем на порядок ниже известных аналогов, а лучевая нагрузка на пациента при его использовании – в 4 раза меньше. Простая безотходная технология производства таллия-199 на низкоэнергетическом ускорителе была создана в НИИ ядерной физики при Томском политехническом университете. Полученный радиофармпрепарат обеспечивает качественные сцинтиграфические изображения миокарда (рис. 1). Благодаря своему короткому периоду полураспада таллий-199 может быть использован

для мониторингового наблюдения за перфузией миокарда в динамике антиангинальной терапии ИБС.

В Томске впервые в мировой практике было установлено, что антагонисты кальция короткого действия в 25–30% случаев ухудшают коронарную перфузию. Это может быть одной из причин повышения смертности у больных ИБС, принимавших указанные препараты, что позднее было установлено в ряде многоцентровых исследований.

Кроме того, с помощью таллия-199 удалось обнаружить и объективно доказать, что под влиянием цитопротектора триметазидина улучшается миокардиальная перфузия у больных ИБС тяжелых функциональных классов. Этот эффект, выявленный нами впервые, интересен тем, что до сих пор представления о механизме действия этого препарата ограничивались его влиянием на метаболические процессы в кардиомиоцитах.

В настоящее время в Томске на базе НИИ ядерной физики создан региональный центр, выпускающий радиодиагностические препараты на основе **технеция-99т, таллия-199 и йода-123**. Благодаря этому полностью удовлетворены потребности в указанных видах продукции федеральных медицинских учреждений Томска – НИИ кардиологии, НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН и Сибирского медицинского университета.

Сотрудники НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН доказали, что применение импульсно-волнового тканевого доплеровского исследования достоверно повышает чувствительность и специфичность выявления коронарной недостаточности при стресс-пробах по сравнению с ЭхоКГ и ЭКГ-критериями. Было установлено, что показатели тканевого доплеровского исследования тесно взаимосвязаны с факторами риска ИБС.

Этой же группой исследователей впервые было показано обратное развитие структурных измене-

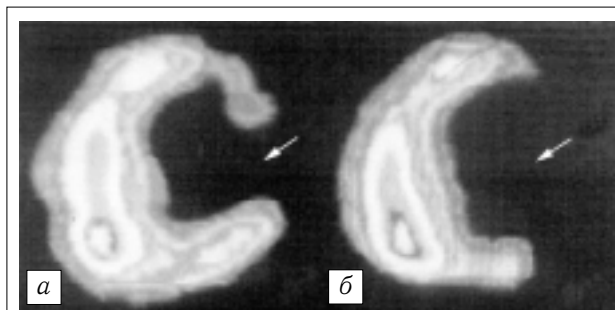


Рис. 1. Сцинтиграммы миокарда, выполненные после инъекции  $^{199}\text{Tl}$  на пике нагрузочной пробы (а) и через 4 ч после нее (б) у больного с постинфарктным кардиосклерозом. Визуализируется обширный стабильный дефект перфузии в заднебоковых отделах левого желудочка (обозначен стрелками).

ний малых коронарных артерий на фоне длительной терапии ингибиторами АПФ у больных ИБС. В зарубежных работах подобные наблюдения проводились только при изучении биоптатов ягодичной мышцы у больных с АГ без атеросклероза коронарных артерий.

В нашем институте уже в течение ряда лет изучаются особенности сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом типа 2 и ее эволюции при длительном наблюдении. С помощью современной УЗ-технологии – доплерографии кровотока в проксимальном сегменте переднениходящей коронарной артерии из чреспищеводного доступа – была проведена количественная оценка резерва коронарной вазодилатации у больных сахарным диабетом. Если в норме скорость кровотока в переднениходящей коронарной артерии увеличивается по отношению к исходной не менее чем в 2,5–3 раза, то у больных сахарным диабетом без достоверного коронарного атеросклероза скорость кровотока повышается незначительно – всего в 1,15 раза. Было показано также, что снижение резерва коронарной вазодилатации у больных диабетом определяется в значительной степени независимо от наличия коронарной недостаточности и артериальной гипертензии (АГ).

Еще одной важной проблемой у больных сахарным диабетом является адекватная оценка кровоснабжения почек. В течение нескольких лет для динамического наблюдения таких пациентов мы применяем дуплексное сканирование почек с цветным доплеровским картированием потока на уровне магистральных и внутрипочечных артерий. С помощью этого метода мы изучили влияние длительной (от 1,5 до 2 лет) антигипертензивной терапии каптоприлом на состояние ренальной гемодинамики у больных сахарным диабетом без клинических признаков нефроангиопатии. Динамика экскреции альбумина у этих больных, так же как и изменения артериального давления под влиянием каптоприла, были тесно связаны с исходным уровнем внутрипочечного сосудистого сопротивления: при наличии ренальной вазоконстрикции во всех случаях достигалась полная нормализация уровня АД, улучшались показатели внутрипочечного кровотока, а также значительно уменьшалась суточная экскреция альбумина, в том числе и у больных с микроальбуминурией, вплоть до нормальных значений. При исходно невысоких значениях резистивности почечных артерий и артериол влияние каптоприла на ренальную гемодинамику и АД было выражено уже менее отчетливо: у больных с микроальбуминурией уровень АД хотя и снижался, но не достигал нормальных значений, а экскреция альбумина за время лечения значительно не изменялась. При нормальных значениях индексов резистивности и нормоальбуминурии ингибиторы АПФ не изменяли ренальную

гемодинамику и экскрецию альбумина и не оказывали антигипертензивного действия.

В результате фундаментальных исследований, проведенных в НИИ биохимии СО РАМН, были получены новые данные о том, что проникновение атерогенных и антиатерогенных липопротеидов в ткань сердца всецело зависит от их рецепторно-опосредованного эндо- и трансцитоза клетками сосудистого эндотелия. В прекапиллярном пространстве липопротеиды активно захватываются резидентными макрофагами, что, безусловно, играет защитную роль, так как позволяет избежать массивного влияния липопротеидов непосредственно на кардиомиоциты.

Научные коллективы региона большое внимание уделяют изучению острых коронарных катастроф в связи с высокой остротой этой проблемы и ее социальной значимостью. Наиболее активно такие исследования проводятся в Томске, Новосибирске, Тюмени, Кемерове, Красноярске, Новокузнецке и Барнауле. В Томске на базе кардиологического диспансера уже более 15 лет действует «Регистр острого инфаркта миокарда», по данным которого уровень заболеваемости этой формой патологии за анализируемый период вырос с 2,18 до 2,74 случая на 1000 жителей. Параллельно заболеваемости увеличилась и смертность (с 77,4 до 96,1 случая на 100 тыс. населения).

В последние годы достигнуты большие успехи в лечении больных инфарктом миокарда (ИМ). В отделении неотложной кардиологии все больные острым инфарктом миокарда, поступающие в первые 12 ч от начала болевого синдрома, получают системную тромболитическую терапию (ТЛТ). НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН имеет 20-летний уникальный опыт такого лечения. При совместной работе с бригадами скорой медицинской помощи удалось достигнуть применения ранней ТЛТ у 38% больных ИМ, что позволило снизить госпитальную летальность с 21% в 1983 г. до 11,3% в 2002 г. В то же время основной причиной смерти больных при ИМ остается кардиогенный шок. При осложнении ИМ истинным кардиогенным шоком (ИКШ) летальность достигает 90%, при этом проводимая системная ТЛТ не всегда эффективна.

В НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН было изучено влияние ранней системной ТЛТ на исход заболевания у больных ИМ с ИКШ. Госпитальная летальность после тромболитического лечения оказалась на 11% ниже, чем у больных, леченных по традиционной методике, а в тех случаях, когда нам удавалось добиться реканализации, летальность снижалась почти в 3 раза.

Другим важным подходом к лечению кардиогенного шока является экстренная ангиопластика коронарных артерий, применяемая нами в последние годы. При успешной реканализации коронарной артерии



госпитальная летальность от кардиогенного шока снизилась с 88 до 40% (то есть более чем в 2 раза).

Фундаментальные исследования ученых Томского института кардиологии сосредоточены на исследовании кардиопротекторных свойств опиоидов и антиоксидантов в условиях ишемии и реперфузии сердца. В эксперименте было установлено, что внутривенное введение некоторых опиоидных пептидов (DALDA, DPDPE и др.) способно предотвратить развитие ишемических и реперфузионных аритмий. В опытах, выполненных на изолированном сердце (модель перфузии по Лангендорфу), установлено, что опиоиды уменьшают сократительную дисфункцию сердца при реперфузии. Оказалось, что по антиаритмической и кардиопротекторной активности опиоиды в 20 раз превосходят такие препараты, как пропранолол и верапамил. В настоящее время прилагаются усилия для того, чтобы найти необходимое финансирование с целью внедрения этих разработок в клинику.

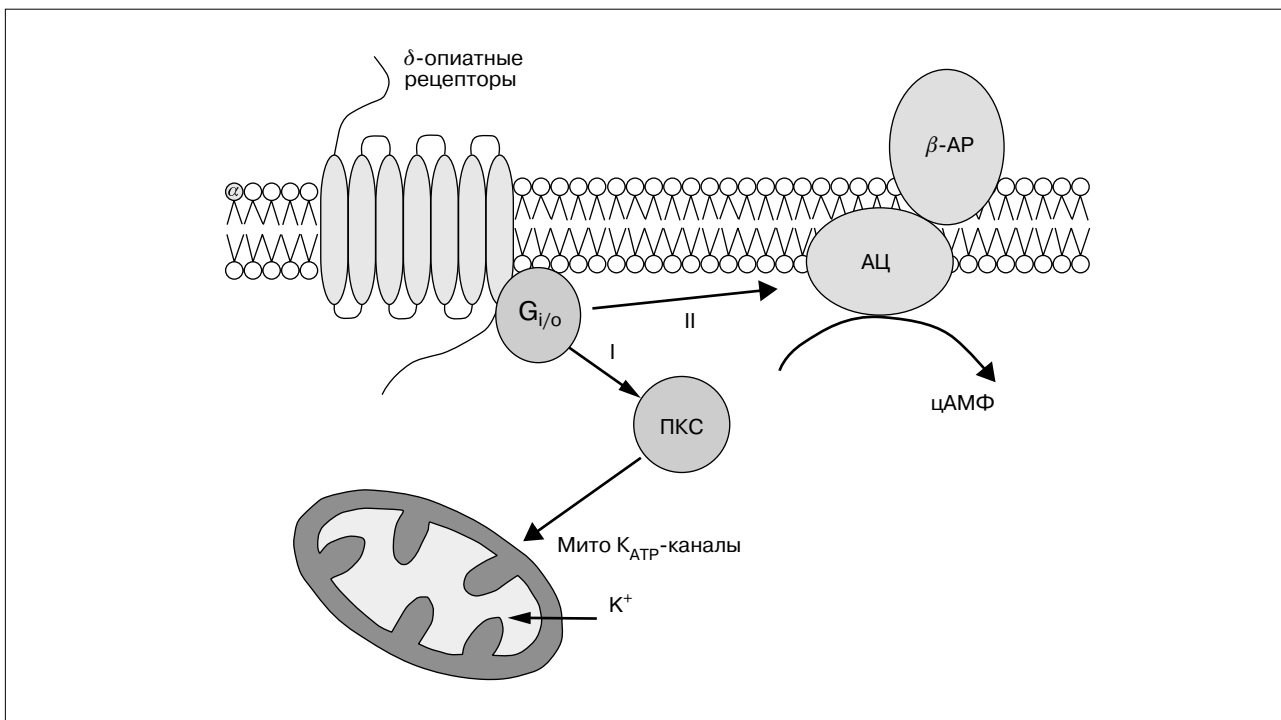
Исследования, выполненные под руководством проф. Л.Н. Маслова совместно с коллегами из США (проф. Гаррет Гросс), увенчались разработкой гипотезы, объясняющей механизм кардиопротекторного и антиаритмического действия опиоидов. Суть этой гипотезы состоит в том, что стимуляция опиатных рецепторов, расположенных на сарколемме кардиомиоцитов, приводит к активации АТФ-зависимых

K<sup>+</sup>-каналов митохондрий. «Открытие» этих каналов в конечном итоге способствует повышению устойчивости митохондрий, сохранению высокого уровня АТФ и улучшению работы внутриклеточных ионных насосов. В результате восстанавливается сократимость сердца и снижается вероятность развития реперфузионных аритмий. При этом в передаче сигнала от опиатного рецептора к калиевому каналу принимают участие Джи-белки и протеинкиназа Си (рис. 2).

В экспериментальном отделе нашего института было также установлено, что отечественные антиоксиданты (эмоксипин и гистохром) уменьшают степень ишемических и реперфузионных повреждений сердца, о чем можно судить по снижению уровня МБ-КФК в крови. Кроме того, при исследовании мышечных трабекул, выделенных из предсердия больных ИБС, было показано, что по мере прогрессирования коронарной недостаточности уровень жирорастворимых антиоксидантов в миокарде снижается.

Таким образом, есть основания считать, что механизм кардиопротекторного действия эмоксипина и гистохрома напрямую связан с их основными антиоксидантными свойствами.

В 1986 г. группой американских кардиологов во главе с Дженнингсом был обнаружен так называемый феномен адаптации сердца к ишемии. Суть его заключается в том, что после серии сеансов кратко-



**Рис. 2.** Механизмы антиаритмического и кардиопротекторного действия агонистов опиоидных рецепторов в условиях острой ишемии и реперфузии.

временной ишемии сердце приобретает устойчивость к повреждающему действию длительной коронароокклюзии. Исследователям из Тюмени и Кемерова удалось подобрать оптимальный режим такой адаптации. В настоящее время они пытаются применить результаты экспериментальных исследований в клинической практике.

Можно смело сказать, что одним из важных достижений в области лечения ИБС явилось активное использование хирургических методов реваскуляризации миокарда. Аортокоронарное шунтирование (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) и кардиopleгии находит широкое применение в кардиохирургии уже более 30 лет. Применение ИК и кардиopleгии чревато, однако, рядом осложнений, избежать которые удалось за счет внедрения в клиническую практику технологии коронарного шунтирования на работающем сердце с использованием специального вакуумного стабилизатора миокарда.

Анализ 168 операций, проведенных таким способом в Томске, показывает, что применение вакуумного стабилизатора позволяет:

- уменьшить операционную кровопотерю и потребность в препаратах крови;
- сократить число повторных операций;
- снизить инфекционные осложнения операционной раны;
- уменьшить риск развития нарушений мозгового кровообращения и почечной недостаточности;
- снизить уровень периоперационного инфаркта миокарда и вероятность послеоперационной дисфункции левого желудочка;
- сократить продолжительность пребывания больного в отделении интенсивной терапии.

Высокая специфичность и чувствительность сердечных тропонинов в определении некроза кардиомиоцитов обусловили их широкое применение в кардиологии и кардиохирургии. Динамика уровня тропонина I в крови свидетельствует о том, что отказ от ИК и кардиopleгии позволяет существенно уменьшить степень ишемического и реперфузионного повреждения миокарда во время операции.

Интересные данные получены томскими кардиохирургами при выполнении АКШ в подострой стадии инфаркта миокарда. У пациентов этой группы было выявлено достоверное уменьшение средней величины стабильных дефектов перфузии в раннем послеоперационном периоде и спустя 12 мес после АКШ. У больных, оперированных в более поздние сроки после ОИМ, подобные изменения отсутствовали. Приведенный факт дает основания полагать, что в зоне острого ишемического повреждения на фоне окклюзии коронарной артерии сохраняется высокий процент жизнеспособных кардиомиоцитов (гибернированный миокард). Именно поэтому мик-

роциркуляция в стабильных дефектах перфузии после реваскуляризации, выполненной в подостром периоде ОИМ, восстанавливается эффективнее, чем при аналогичном вмешательстве на фоне завершеного постинфарктного кардиосклероза.

Отдельно следует остановиться на кардиомиопластике – новом способе хирургической коррекции сердечной недостаточности у больных тяжелых функциональных классов. Эта операция в последние годы стала, по существу, альтернативой пересадке сердца. Суть ее заключается в создании электростимулируемого ассистора левого желудочка за счет мобилизации волокон широчайшей мышцы спины. С помощью оригинальной радионуклидной методики было доказано, что одним из механизмов позитивного эффекта операции является непрямая реваскуляризация миокарда за счет прорастания капилляров широчайшей мышцы спины в сердечную стенку.

В НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН совместно с Институтом оптики атмосферы СО РАН, а также с кафедрой морфологии СГМУ разрабатываются современные специально адаптированные к клиническому применению лазерные технологии для эффективного лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Начиная с 1998 г. проводятся экспериментальные исследования по использованию различных типов лазеров для не прямой реваскуляризации миокарда. Отмечена эффективность лазерной системы на основе твердотельного Nd-YAG (ЭН-ДЭ-ЯГ)-лазера для не прямой реваскуляризации миокарда. Как показала морфологические исследования, лазерное воздействие способствует неоваскулогенезу в сердечной мышце. Излучение этого лазера вызывало значительно меньшие (до 0,05 мм) по сравнению с CO<sub>2</sub>-лазером коагуляционные изменения в стенках лазерных каналов и не приводило к образованию зоны обугливания тканей.

Воздействие лазерного излучения на миокард *in vivo* вызывает фазовые изменения в сердечной мышце, напоминающие картину воспаления в ранние сроки после лазерной реваскуляризации (до 3 нед) и активного васкулогенеза в отдаленные сроки после операции (1–3 мес). По данным экспериментальных исследований, уже через месяц после операции ЛРМ плотность капилляров вблизи каналов увеличивается в 7 раз по сравнению с участком миокарда, не подвергнутым лазерному воздействию, что должно послужить значительному улучшению перфузии облученного Nd-YAG-лазером участка миокарда.

С целью усиления эффективности непрямого эффекта реваскуляризации разработана методика проведения сочетанной операции ЛРМ и оментокардиопексии (ОКП) в эксперименте. Дана оценка морфологическим изменениям в миокарде экспериментальных животных в различные сроки после опера-

ции ЛРМ, а также после сочетанной операции. Установлено, что лазерное воздействие в сочетании с ОКП способствует неоваскулогенезу в сердечной мышце.

Важнейшей кардиологической проблемой в Сибирском регионе остается артериальная гипертензия. Практически все исследователи указывают на следующие особенности клинического течения АГ в экологических условиях Западной Сибири:

- манифестация в более молодом возрасте;
- более тяжелое течение, особенно у пришлового населения;
- быстрое прогрессирование;
- высокая частота осложнений.

Согласно результатам многоцентровых рандомизированных исследований по АГ снижение систолического и диастолического давления соответственно на 10–12 и 5–6 мм рт. ст. приводит к снижению риска инсульта на 38%, а ИБС – на 16%. При этом основной целью гипотензивной терапии при ГБ является протекция органов-мишеней.

Работы с использованием суточного мониторирования АД показали:

- структурные изменения головного мозга выявлялись более чем у 50% больных при клинически бессимптомном течении ГБ;
- у пациентов с преобладанием ночного АД над дневным (найтпикеры) МРТ-признаки гипертензивной энцефалопатии отмечались достоверно чаще, чем у лиц с незначительным снижением ночного АД (нондипперы) и его нормальным циркадным ритмом (дипперы).

При этом наиболее часто обнаруживались фокальные повреждения белого вещества мозга (61%), внутричерепная гипертензия (48%), проявлявшаяся перивентрикулярным отеком и расширением желудочков мозга, нарушение ликвородинамики в виде расширения субарахноидального пространства, лакунарные поражения мозга (20%),

Социально значимой кардиологической проблемой региона остается высокая распространенность аритмий. Частота и структура нарушений ритма и проводимости сердца были изучены на примере Томска как типичного представителя городов Сибири благодаря внедрению одноименного «Регистра».

В структуре аритмий у населения Томска наиболее широко распространены экстрасистолия и фибрилляция предсердий, а среди пациентов, страдающих аритмиями, преобладают лица пожилого и старческого возраста. На основе данных «Регистра» была выявлена частота нарушений ритма сердца в зависимости от экологического загрязнения свинцом. Функционирование «Регистра» послужило основой для улучшения и рационального планирования специализированной медицинской помощи таким больным, а в дальнейшем – организации регионального

аритмологического центра на базе НИИ кардиологии.

Наряду с организационно-методической и клинической работой сотрудники центра отдают много сил разработке и внедрению новой медицинской техники для диагностики и лечения аритмий.

Совместно с инженерами предприятия «Электропульс» ими были созданы уникальные приборы для интервенционной аритмологии, одобренные МЗ РФ и разрешенные для широкого клинического использования. Внедрение этой аппаратуры во многом определило прогресс в расширении географии использования внутрисердечного ЭФИ и лечения тахикардий с помощью радиочастотной абляции проводящих путей. Электрофизиологический комплекс «Элкарт» в настоящее время сертифицируется в США в системе FDA.

Впервые в России изучены электрофизиологические предикторы эффективного предупреждения фибрилляции предсердий с помощью временной биатриальной электростимуляции. Впервые в Сибири имплантированы стимуляторы фирмы «Biotronik» для предупреждения пароксизмов фибрилляции предсердий.

Разработаны оригинальная методика и аппаратура для эпикардиальной радиочастотной фрагментации предсердий (модификация операции MAZE-III) с целью предупреждения фибрилляции у пациентов с митральными пороками сердца. Эффективность сохранения синусового ритма до 2 лет составляет 85%. Нами накоплен большой опыт работы с радиочастотным «Лабиринтом III».

Обсуждая такую серьезную проблему современной медицинской науки и практики, как сердечно-сосудистая патология, мы не можем не коснуться научных задач, стоящих перед детской кардиологией.

Сегодня уже ни у кого не вызывает сомнения то, что атеросклероз начинает формироваться уже в детском возрасте. Так, была установлена тесная взаимосвязь показателей липидного спектра сыворотки крови у лиц мужского пола из группы риска, с одной стороны, и выраженностью атеросклероза у их отцов – с другой. Более 80% обследованных мужчин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью имеют дисфункцию эндотелия, которая наиболее выражена у лиц с сочетанием нескольких факторов риска атеросклероза.

Для мужчин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью характерным явилось нарастание констрикторного компонента периферической сосудистой реактивности.

Большое внимание в Томске уделяется разработке и внедрению новых методов рентгеноэндоваскулярной хирургии. В институте проводят практически все виды эндоваскулярных операций на сердце и сосудах у детей, в том числе баллонная ангиопласти-

ка в лечении врожденного стеноза легочной артерии и аорты, эндоваскулярное закрытие открытого артериального протока, коронарных и легочных фистул с помощью спиралей типа Gianturco.

В 1998 г. в регионе была внедрена уникальная методика эндоваскулярного закрытия дефектов межпредсердной перегородки, а также открытого артериального протока большого диаметра с помощью специального двухдискового устройства профессора Сидериса.

На базе двух институтов ТНЦ СО РАМН – НИИ медицинской генетики и НИИ кардиологии – проводятся исследования в области генетики сердечно-сосудистых заболеваний. Это касается изучения молекулярно-генетической предрасположенности к клиническим проявлениям гипертонической болезни и идиопатической гипертрофической кардиомиопатии.

Установлено, что отдельные полиморфные локусы гена ангиотензинконвертирующего фермента и эндотелиальной синтазы окиси азота можно считать молекулярно-генетическими маркерами высокого риска подверженности к гипертрофии миокарда левого желудочка у лиц, страдающих гипертонической болезнью, а также к высоким значениям массы миокарда левого желудочка при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии. Полученные результаты наводят на мысль, что природа формирования гипертрофии левого желудочка при различных заболеваниях может иметь общие молекулярно-генетические пути.

Обнаружена связь между полиморфными вариантами генов и клинико-функциональными, а также иммунобиохимическими показателями у больных с атеросклерозом и их родственников. Это свидетельствует о роли исследованных генов в формировании предрасположенности к сосудистой патологии.

Аритмологический аспект генетической кардиологии представлен совместным исследованием с Красноярской государственной медицинской академией. Доказано, что идиопатические нарушения ритма сердца имеют наследственную предрасположенность и характеризуются полигенным типом наследования, при этом определенную роль играет как ядерный (ген ангиотензинконвертирующего фермента), так и митохондриальный геном человека.

Исследования, несомненно, требуют продолжения и развития. Это позволит создать цепь высокоинформативных этапов диагностики и прогноза развития сердечно-сосудистой патологии, определить комплекс превентивных мероприятий и целесообразность назначения генотипспецифической терапии.

Эпидемическое распространение атеросклероза, ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии, омоложение этих заболеваний – реальность

не только века минувшего – это проблемы уже XXI века. К сожалению, мы вынуждены констатировать факт высокой распространенности ССЗ и смертности в связи с этим среди населения региона, в том числе трудоспособного возраста.

Что необходимо сделать, чтобы переломить ситуацию в благоприятную сторону? В каком направлении следует развивать научные исследования по кардиологии в Сибирском регионе?

Решение проблемы борьбы с ССЗ невозможно без глубокого научного изучения основных вопросов их этиопатогенеза, особенностей клинического течения, профилактики, лечения и реабилитации в специфических условиях Сибири.

В этой связи в первую очередь получают дальнейшее развитие фундаментальные исследования в области генетики, иммунологии и биохимии атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний. Несомненно, возрастет удельный вес работ, посвященных раскрытию генетической структуры предрасположенности к ССЗ и разработке на этой основе индивидуальных подходов к их лечению и профилактике.

Большое внимание будет уделено такому направлению, как разработка и совершенствование методов ранней диагностики и эффективного лечения сердечно-сосудистых заболеваний. При этом в области клинических исследований существенно увеличится доля работ, проводимых на основе принципов доказательной медицины и направленных на строгую верификацию эффективности существующих и новых диагностических, профилактических и лечебных средств.

Среди перспективных направлений интенсивное развитие получат новые технологии в области сердечно-сосудистой хирургии.

Существенное смещение демографической структуры в сторону старших возрастов, снижение доли людей трудоспособного возраста в общей структуре населения обусловят активное развитие геронтологического направления в кардиологии.

Будут продолжены широкомасштабные эпидемиологические наблюдения за состоянием здоровья различных категорий населения региона с акцентом на изучение новых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Успешное решение проблемы ССЗ в Сибирском регионе невозможно без приоритетного развития и внедрения профилактических технологий в регионе. В этом отношении большие перспективы открываются в рамках сотрудничества международной программы интегральной профилактики хронических неинфекционных заболеваний CINDI (национальный директор Российской программы CINDI – академик РАМН Р.Г. Оганов, директор ГНИЦ ПМЗ РФ). Участниками этой программы являются

города Новосибирск, Томск, Бийск, Мирный (Якутия).

Мы также полагаем, что изменить неблагоприятные медико-демографические показатели в отноше-

нии ССЗ в Сибири позволит реализация Федеральной программы по борьбе с АГ в административных территориях региона.

**SUMMARY**

**The present state and perspectives of cardiological scientific investigations at Siberia**

*Karpov R.S., Lishmanov Yu.B.*

The results of Siberian scientific centers and clinics in studying of the most urgent problems of diagnostics and treatment of heart diseases, first of all IHD and systemic hypertension are presented. The evaluation of the cardiosurgeons activity is given. Cardioprotective properties of opioids and antioxidants in ischemic state and heart reperfusion are studied. The basic directions of scientific research in cardiology at Siberian region are resulted.

**Keywords:** cardiology, ischemic heart disease, hypertension, cardiosurgery.

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2«5»

## Влияние антигипертензивных препаратов на повышение артериального давления в утренние часы

А.М. Шилов, М.В. Чубаров, М.В. Мельник, Т.Е. Рыбкина

(Кафедра «Неотложные состояния в клинике внутренних болезней» ФГПО, ММА им И.М. Сеченова)

**РЕЗЮМЕ**

Работа посвящена вопросам использования метода суточного мониторирования АД в клинической практике для оценки риска осложнений гипертонической болезни, подбора антигипертензивных препаратов. Приведены данные о влиянии гипотензивных средств на профиль АД в разное время суток, сравнение различных классов гипотензивных средств с целью оптимизации терапии гипертонической болезни.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, антигипертензивные средства.

Гипертоническая болезнь (ГБ) – одна из ведущих проблем современной кардиологии в связи с ее широкой распространенностью и значимостью как основного фактора риска атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН) и сосудистых поражений головного мозга.

Среди главных задач гипотензивной терапии – не только снижение повышенных цифр артериального давления (АД), но и предупреждение сердечно-сосудистых осложнений – нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, злокачественных сердечных аритмий, которые могут стать причиной внезапной смерти у больных гипертонией даже без клинических проявлений ишемической болезни сердца [18].

В последнее время в клинической практике широко используется метод суточного мониторирования артериального давления (СМАД), имеющий ряд преимуществ в сравнении с традиционным способом измерения АД. Он позволяет определять АД вне стен медицинского учреждения, анализировать серию измерений АД в различное время суток, применять на основе полученных данных принцип хроно-

терапии для дифференцированного выбора антигипертензивного средства, кратности и времени его приема, оценивать состояние больных и прогнозировать течение заболевания.

По данным ряда исследований, наиболее часто сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда, ОНМК, отек легких, внезапная смерть) при АГ возникают в утренние часы. Это связано, по-видимому, с резким подъемом АД утром, в момент пробуждения, сопряженного с фазой БДГ-сна (сон с быстрым движением глаз). БДГ-сон – последняя стадия в цикле сна. Он характеризуется быстрым низкоамплитудным ритмом ЭЭГ, мощной активацией вегетативной нервной системы и проявляется частыми фасцикуляциями отдельных групп мышц, резким изменением ЧСС (от тахикардии к брадикардии) и дыхания (серия частых вдохов – выдохов и затем пауза), повышением АД. При пробуждении активируются нейрогуморальные системы – симпатoadреновая, ренин-ангиотензиновая, глюкокортикоидная.

Как систолическое (САД), так и диастолическое артериальное давление (ДАД) у человека может колебаться в течение суток. Это происходит по многим причинам. Существуют закономерные суточные

ритмы изменения АД, которые состоят в следующем: в типичных случаях в дневное время устанавливается плато АД с первым пиком между 9 и 11 ч и вторым пиком – около 18 ч; в вечернее время АД снижается и достигает минимума ночью – обычно в период между 2 и 5 ч. В предутренние часы АД вновь начинает повышаться по сравнению с ночным уровнем. Описанный типичный суточный ритм АД свойствен как здоровым лицам, так и большинству больных артериальной гипертензией (АГ) [20].

Утреннее повышение (УП) АД характеризуется величиной и скоростью. Величину утреннего повышения (ВУП) АД определяют в период с 4 до 10 ч утра по разнице между максимальным (max) (САД<sub>max</sub> / ДАД<sub>max</sub>) и минимальным (min) (САД<sub>min</sub> / ДАД<sub>min</sub>) значениями АД. Скорость утреннего повышения (СУП) рассчитывают по формулам:

$$\frac{САД_{max} - САД_{min}}{t_{max} - t_{min}} \text{ (мм рт.ст./ч)} - \text{для САД,}$$

где  $t_{max}$  – время САД<sub>max</sub>,  $t_{min}$  – время САД<sub>min</sub>;

$$\frac{ДАД_{max} - ДАД_{min}}{t_{max} - t_{min}} \text{ (мм рт.ст./ч)} - \text{для ДАД,}$$

где  $t_{max}$  – время ДАД<sub>max</sub>,  $t_{min}$  – время ДАД<sub>min</sub> [3].

СУП АД дает полное представление об утреннем пике, особенно у пациентов с монотонным суточным ритмом.

Для оценки утренней динамики АД рассчитывают также комбинированный индекс: индекс утренних часов (ИУЧ), который представляет собой тройное произведение – АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и скорости изменения АД. Наиболее специфическими характеристиками утреннего подъема АД у больных ГБ являются максимальное значение САД и ДАД, скорость САД и ИУЧ. В литературе нет единого мнения ни о показателях, наиболее полностью характеризующих УП АД, ни о возможностях коррекции при проведении гипотензивной терапии у больных с АГ.

УП АД при просыпании не является обязательной величиной/точкой (point), когда АД достигает своего наивысшего уровня, но представляет время, при котором скорость повышения давления (СПД) является наибольшей [18]. Установлено, что АД в утренние часы у больных АГ выше, чем в остальное время суток. Одновременное измерение АД и определение секреции некоторых биологически активных веществ в крови позволили выявить корреляцию между уровнем АД, активностью ренина в плазме крови, уровнем норадреналина и ангиотензина. Несомненно, что уровень вазоактивных гормонов имеет значение для повышения АД в ранние утрен-

ние часы, однако повышение АД является только одним из числа физиологических изменений, происходящих в это время суток. Другие изменения включают увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), агрегацию тромбоцитов, уровень циркулирующих катехоламинов и снижение тромболитической активности, а также повышение тонуса артерий, в том числе коронарных, увеличение общего сосудистого периферического сопротивления (ОПСС), снижение чувствительности барорефлекса. D.J. Otter и соавт. [44] высказали гипотезу, согласно которой в развитии утренней гиперреактивности тромбоцитов играет роль УП АД. Предполагается, что резкий УП АД может приводить к разрыву атеросклеротических бляшек с последующим развитием тромбоза.

В комплексе все эти изменения потенциально присутствуют у пациентов с заболеванием сердечно-сосудистой системы и могут провоцировать сердечно-сосудистые осложнения в это время суток у пациентов, входящих в группу риска. Установлено, что для больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) характерны большая ВУП и СУП АД по сравнению со здоровыми лицами.

ВУП САД и ДАД в большей степени коррелирует с полом больных. У женщин ВУП САД достоверно выше, чем у мужчин, ВУП ДАД – тоже выше, но без достоверных различий. Величина СУП САД зависит от формы и выраженности АГ: чем тяжелее протекает АГ, тем выше показатели САД<sub>max</sub> и ДАД<sub>max</sub>. Установлена также зависимость ВУП и СУП АД от возраста. Эти параметры в какой-то степени отражают равномерность действия антигипертензивных препаратов, так как с их помощью можно попытаться оценить «сохранность» антигипертензивного эффекта в последние часы перед приемом следующей дозы.

Патогенез и патофизиология сердечно-сосудистого заболевания позволяют предположить, что оптимальное антигипертензивное лечение должно привести к снижению повышенного АД в ранние утренние часы. Нормализации АД в это время можно добиться, применяя препараты пролонгированного действия, так как ни один препарат короткого действия не обеспечивает такого эффекта.

Как же влияют различные гипотензивные препараты на повышение артериального давления в ранние утренние часы? Оценка влияния **диуретиков** на уровень АД представлена лишь в единичных исследованиях. Арифон у пациентов с изолированной систолической АГ (ИСАГ) достоверно снижает (на 36,7%) скорость роста САД в ранние утренние часы, в то время как величина его подъема достоверно не изменяется.

Получены данные, касающиеся влияния **бета-адреноблокаторов** на ритм АД.

Б.И. Гельцер и соавт. [7] оценивали влияние карведилола (дилатренд) в дозе 25 мг/сут в двух груп-

пах пациентов с АГ (27 человек) и ИСАГ (20 человек). После 3 нед лечения была отмечена отчетливая тенденция к уменьшению ВУП и СУП САД у больных с ИСАГ (исходно –  $67,4 \pm 2,7$  мм рт. ст. и  $16,2 \pm 2,1$  мм рт. ст./ч, после лечения –  $59,8 \pm 3,1$  мм рт. ст. и  $12,2 \pm 1,8$  мм рт. ст./ч). Аналогичные показатели при АГ изменялись менее четко.

Данные о влиянии бетаксолола на АД в ранние утренние часы противоречивы. Так, у 22 больных в возрасте  $48 \pm 11$  лет после 3-недельной терапии локреном в дозе 20 мг/сут не было повышения САД и снижения ДАД в ранние утренние часы. М.А. Гургуева [8] после 3-недельной терапии бетаксололом по 20 мг/сут отмечала его влияние на СУП САД, снижение которой составило  $6,3$  мм рт. ст./ч. Наблюдалась также тенденция к снижению СУП среднего АД. J. Mc Lenahan и соавт. [39] не наблюдали повышения АД в ранние утренние часы на фоне лечения этим препаратом, однако Л.И. Ольбинская и соавт. [24] у 4 больных (11%) из 45, получавших бетаксолол, через 24 ч отметили тенденцию к повышению АД в предутренние часы, а у 1 больного (3%) к утру АД достигало исходных значений, что было связано с особенностями циркадного ритма.

И.В. Погонченкова и соавт. [27] при применении метопролола по 50–100 мг/сут у 20 больных в течение 2 мес наблюдали уменьшение АД в ранние утренние часы: ВУП АД исходно не превышала допустимых значений и мало изменялась на фоне лечения. На СУП САД оказывал положительное влияние беталок: она уменьшалась на 48%, не достигая, однако, к концу 8-й недели лечения нормальных значений ( $24,4 \pm 11,0$  до  $12,7 \pm 5,3$  мм рт. ст./ч). Скорость утреннего повышения ДАД уменьшилась на 52% ( $13,9 \pm 7,4$  до  $6,7 \pm 4,2$  мм рт. ст./ч). В работе Г.Г. Арабидзе и Гр.Г. Арабидзе [2] метопролол в дозе 100 мг/сут также нивелировал утренний подъем АД.

В.С. Задюнченко и соавт. [10] оценивали влияние небиволола в дозе 5–10 мг/сут у 28 пациентов в течение 24 нед. На фоне проводимой терапии произошло выраженное снижение показателей ВУП АД и СУП АД: величина УП САД уменьшилась на 49%, ДАД – на 51,4% при снижении СУП САД на 67% и ДАД – на 62%. При одинаковой продолжительности лечения небиволол достоверно снижал САД тах в утренние часы со  $160,9 \pm 4,6$  до  $144,5 \pm 4,9$  мм рт. ст., скорость роста САД в утренние часы – с  $11,1 \pm 1,8$  до  $6,9 \pm 1,0$  мм рт. ст. W. McNeely и K.L. Goa [40] в своем исследовании установили, что небиволол в дозе 5 мг/сут имел тенденцию предотвращать повышение АД в утренние часы лучше, чем нифедипин.

В. Vaisse и соавт. [47] оценивали эффект лабетолола, назначаемого по 200–400 мг/сут у 19 пациентов с АГ. Через 28 дней лечения снижение АД за

3 ч до и после пробуждения в ранний утренний период было значительным как для САД, так и для ДАД.

I. Weigmann и соавт. [49] при оценке дозозависимого эффекта талинолола в дозе 100–200 мг/сут у 97 больных мягкой и умеренной АГ после 4 нед лечения отметили значительное снижение АД, включая ранний утренний период.

Несмотря на положительное влияние  $\beta$ -блокаторов на снижение АД в ранние утренние часы, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов эффективны только в дневное время, когда пациенты активны, и оказывают незначительный эффект на раннее утреннее повышение АД при наибольшей активности симпатической нервной системы.

Широко исследовалось влияние антагонистов кальция на величину АД. В основе классификации антагонистов кальция лежит их химическая структура:

- фенилалкиламиновые производные (верапамил, галопамил и др.);
- дигидропиридиновые производные (нифедипин, нитрендипин, амлодипин, никардипин и др.);
- бензотиазепиновые производные (дилтиазем и др.).

Для лечения АГ чаще используют препараты второй группы. Из них на коронарные сосуды в большей степени влияет нисолдипин, на сосуды головного мозга – нимодипин, на периферические сосуды и коронарные артерии – фелодипин.

Блокаторы кальциевых каналов длительного действия могут предотвращать внезапный утренний подъем АД.

По данным D.N. Smith и соавт. [46], новая форма верапамила – chronotherapeutic oral drug absorption system (CODAS – amil) в дозе 200–400 мг/сут исследовалась у 257 пациентов с мягкой и умеренной формой АГ. После 8 нед лечения повышенное АД в ранние утренние часы снижалось. Схожие данные получены Г.Г. Арабидзе и Гр.Г. Арабидзе [2]. Медленно высвобождающаяся форма верапамила уменьшала повышение АД в ранние утренние часы. При оценке эффективности пролонгированных форм антагонистов кальция – фелодипина и верапамила – у больных ГБ после 4 нед лечения было выявлено, что у 30 пациентов на фоне приема изоптина 240 SR уменьшалась скорость роста АД в ранние утренние часы с  $7,1 \pm 3,5$  до  $4,8 \pm 2,4$  мм рт. ст./ч, а на фоне фелодипина – с  $6,9 \pm 3,3$  до  $4,6 \pm 2,2$  мм рт. ст./ч [14].

В исследовании Л.И. Ольбинской и соавт. [23] у 19 больных в возрасте от 39 до 70 лет после 4 нед терапии дилтеном в дозе 300 мг/сут однократно антигипертензивная эффективность этого препарата оказалась более выраженной в ранние утренние часы. По данным А.С. Аметова и Е.В. Губиной [1], у 20 больных с АГ и инсулиннезависимым сахарным



диабетом (ИНЗСД), средний возраст которых составил  $46 \pm 5$  лет, после 3 мес терапии алтиаземом РР в дозе 180–360 мг/сут утренний пик АД снижался, но существенно не менялись (или снижались на 2–3%) величина и скорость повышения АД в ранние утренние часы.

Медленно высвобождающаяся форма дилтиазема, назначенная по 120, 180, 240 мг/сут, обеспечивала снижение АД в течение всего 24-часового периода суточного мониторирования АД у больных с мягкой и умеренной АГ после 6 нед лечения [47].

При оценке клинической эффективности нифедипина ГИТС (осмо-адалат) у 20 больных после 12 нед лечения достоверно снижались как ДАД, так и САД в утренние часы (6–12 ч). Б.И. Гельцер и соавт. [6] оценивали влияние осмо-адалата в дозе 30 мг/сут у пожилых больных с изолированной систолической АГ (ИСАГ) и систолиастолической АГ в течение 3 нед. Отмечено достоверное уменьшение ВУП САД и СУП САД, однако более заметными эти изменения были у пациентов с ИСАГ. Аналогичная динамика ДАД была характерна только для ГБ.

Снижение СУП АД и ИУЧ АД свидетельствует о наиболее выраженном влиянии препарата на утреннюю динамику АД. Так, Н.В. Лазарева [16] на фоне 4-недельной терапии амлодипином в средней суточной дозе 8,2 мг/сут наблюдала достоверно положительную динамику ИУЧ САД и ДАД, максимальных значений САД, снижение СУП САД. Другие авторы [18] после приема амлодипина отмечали уменьшение СУП и ДАД САД (с  $8,71 \pm 0,63$  до  $6,4 \pm 0,69$  мм рт. ст.) и для ДАД (с  $6,86 \pm 0,52$  до  $5,41 \pm 0,69$  мм рт. ст.).

По данным С.И. Ефименко и Я.А. Бабиновой [9], норваск в дозе 5 мг/сут у мужчин с АГ уменьшал среднее ДАД во время просыпания. У 9 мужчин и 13 женщин (средний возраст  $61 \pm 2$  года) оценивали действие амлодипина или нитрендипина. Препараты можно было также комбинировать с лекарствами других гипотензивных групп. Через 12–16 нед АД в утренние часы (05.30 – 09.00) в группе пациентов, принимавших нитрендипин, было выше, чем у принимавших амлодипин, на 6,4 мм рт. ст. при монотерапии и на 7,5 мм рт. ст. при комбинированной терапии, хотя артериальное давление в конечной части 24-часового периода не различалось между двумя периодами лечения. Эти результаты свидетельствуют о том, что амлодипин обеспечивает преимущество в контроле утреннего повышения АД и смягчает рефлекторную активацию симпатической нервной системы.

Однако при сравнительной оценке  $\beta$ -блокаторов, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ингибитора АПФ) и антагонистов кальция было выявлено, что в отличие от других препаратов нитрендипин не оказывал влияния на снижение повышенного АД в ранние утренние часы [34].

В работе J.R. Viskoper и соавт. [48] через 8 нед лечения исрадипином по 1,25–2,5 мг дважды в сутки у 28 пациентов с мягкой и умеренной АГ отмечена стойкая стабилизация АД в течение суток, особенно в ранние утренние часы. М.Ф. Magliano и соавт. [38] выявили снижение УП АД после 6 нед лечения исрадипином в дозе 5 мг/сут у 87 пациентов независимо от времени приема препарата (08.00; 20.00). СУП АД снижалась также у 14 пациентов после 6 мес терапии исрадипином. По данным Р.М. Арамисовой и А.А. Эльгарова [4], после 6 нед лечения исрадипином в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки частота утренних гипертонических пиков сокращалась на фоне плавного снижения АД.

Р.А. Broadhurst и соавт. [34] изучали действие исрадипина, назначаемого по 60 мг/сут дважды в день, у 16 пациентов с АГ. После 4–6 нед лечения ВУП АД снижалась.

Лацидипин может достоверно снижать ВУП и СУП АД. Применение плендила (фелодипина) в дозе 5–10 мг/сут у 20 женщин с АГ и метаболическими нарушениями в течение 2 мес привело к достоверному снижению ВУП и СУП АД [11].

Ряд авторов прослеживал достоверную антигипертензивную эффективность в ранние утренние часы при применении логимакса (фелодипин или метопролол 5–10/50 – 100 мг/сут). У 15 больных с АГ после 10 нед лечения ВУП САД была снижена на 78% и ДАД – на 70%, СУП САД – на 79% и ДАД – на 71% [25].

Таким образом, по мнению большинства авторов, блокаторы медленных кальциевых каналов оказывают положительное влияние на уровень АД в ранние утренние часы.

При исследовании гипотензивного влияния **ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)** на изучаемые показатели получены противоречивые результаты. В работе Е.Н. Семухиной [31] оценивали эффективность эналаприла (эднит по 5–20 мг/сут) и каптоприла у больных АГ. Пациенты в каждой группе подразделялись на лиц с нормальной и повышенной ВУП АД в контрольных точках. К 12-й неделе терапии эналаприлом увеличились нормальные показатели ВУП только САД на 29,5%, что было статистически достоверным. Достоверных изменений ВУП ДАД в обеих группах в контрольных точках не наблюдалось. Статистически достоверных изменений показателей СУП САД и ДАД в ходе исследования также не было.

По данным Л.И. Ольбинской и А.А. Белова [22], у 50 больных с АГ и хроническими obstructивными заболеваниями легких (средний возраст  $65 \pm 1,3$  года) после 4 нед лечения с включением эднита отмечено достоверное снижение СУП САД, что свидетельствует о нормализующем влиянии комплексной терапии с включением эднита на симпатическую ре-

гуляцию у больных с сочетанной патологией.

В исследованиях ряда авторов эналаприл снижал повышенное АД в ранние утренние часы. На фоне терапии эднитом в дозе 5–40 мг/сут у 35 пациентов с АГ отмечено снижение ВУП САД на 54%, ДАД – на 51% после 3 мес лечения. Выявлено также уменьшение СУП САД на 63% и ДАД на 58%. После 12 нед лечения эднитом в дозе 10–40 мг/сут предутренний пик увеличения АД достоверно снижался [12].

В.Ю. Новиков и С.Н. Свиридов [21] у 21 больного после лечения каптоприлом в дозе 25–75 мг/сут в течение  $17,5 \pm 2,3$  дня провели анализ ИУЧ. Динамика ИУЧ АД в среднем по группе больных была недостоверной и направленной в сторону повышения его исходных значений. ИУЧ САД увеличился на 17,2%, ИУЧ ДАД – на 55,4%. У 8 пациентов отмечено достоверное снижение индекса неблагополучия для САД на 43,45% от исходного значения и такое же достоверное, но более выраженное его повышение у 13 больных – на 65,31%. ИУЧ ДАД снизился на 35,74% у 11 человек, а его увеличение почти в 3 раза по сравнению с исходным наблюдалось у 10 человек. Подъем ИУЧ как для САД, так и для ДАД происходил у лиц с более высокими значениями исходного ночного САД ( $143,38 \pm 2,53$  мм рт. ст.) и ночного ДАД ( $92,4 \pm 2,96$  мм рт. ст.) с выраженным увеличением степени ночного снижения (СНС) АД от минимально низких значений до повышенных (от 2,78 до 12,79% для САД и от 7,01 до 17,36% для ДАД); соответственно отмечено падение ночного САД на 17,43% и ДАД на 21%. ИУЧ снижался у больных, у которых были более мягкие цифры исходного САД ( $138,38 \pm 2,1$  мм рт. ст.) и ДАД ( $80,46 \pm 1,78$  мм рт. ст.), с недостоверным и слабо выраженным приростом СНС АД: для АСД – от 10,5 до 11,78%, для ДАД – от 10,86 до 12,02%. Увеличение (прежде всего для САД) ИУЧ под влиянием продолжительной монотерапии каптоприлом можно объяснить резкой динамикой СНС АД. Зависимость роста ИУЧ от увеличения СНС АД подтверждена наличием прямой и достоверной корреляционной связи.

Одно из исследований было посвящено изучению антигипертензивного действия каптоприла (25–50 мг дважды в сутки) и лозартана (50–100 мг/сут) на уровень СУП АД и ИУЧ у мужчин в возрасте от 30 до 65 лет. Исследование продолжалось в течение 4 нед. Статистически достоверного влияния антигипертензивных препаратов на эти показатели выявить не удалось [14].

По данным Р.С. Богачева и соавт. [5], у 30 больных с АГ II стадии на фоне лечения лизиноприлом по 10–20 мг/сут после 12-го дня терапии была выявлена тенденция к снижению СУП САД и достоверно снизилась СУП ДАД.

В нескольких работах была оценена эффективность периндоприла. По данным ряда авторов, дейст-

вие периндоприла сохраняется в ранние утренние часы у всех пациентов с умеренной АГ. Более выраженное снижение ДАД в ночные часы и САД в дневные выявляют у больных с исходно низкой степенью ночного его снижения (до 10%); при мягкой АГ – более выраженное снижение САД и ДАД в дневные часы, чем при умеренной АГ; выявлено преимущественное влияние препарата на дневную фазу суточного ритма АД [61]. Действие престариума в дозе 2–4 мг/сут у 28 больных с явлениями сердечной недостаточности с АГ (первая группа) или без нее (вторая группа) исследовалось С.Н. Терещенко и соавт. Через 3 мес лечения была отмечена тенденция к уменьшению ВУП АД в обеих группах. При сравнительном исследовании престариума (4–8 мг/сут) и энапа (5–10 мг/сут) у 30 больных выявлено уменьшение ВУП САД и ДАД на 15 и 17,3% на фоне престариума и на 15,2 и 14,8% – на фоне энапа. Таким образом, более выраженное влияние было у престариума [32].

В ряде работ при изучении влияния антагонистов кальция и ингибиторов АПФ на исследуемые показатели получены противоречивые данные. Так, при сравнительной оценке эффективности моэксиприла и кордипина ретарда у больных АГ и сахарным диабетом (СД) ВУП САД снизилась на 24% при использовании моэксиприла и на 22% при применении кордипина ретарда [17]. После 12 нед лечения у больных с АГ пожилого возраста ингибитором АПФ эналаприлом (5–40 мг/сут) СУП САД снизилась на 33,3%, в то время как лечение коринфаром-уно (50 мг/сут) и плендилем (5–10 мг/сут) привело к снижению СУП САД на 30,5–30% [20].

М.А. Гуртуева [8], проводившая в течение 3 нед анализ утренней динамики АД (с 07.00 до 11.00) на фоне 4 видов терапии – бетаксолола, эналаприла, амлодипина и комбинации атенолол + эналаприл, установила, что наиболее выражено снижает максимальные значения САД, ДАД и АД среднее в первую очередь комбинированная терапия, затем  $\beta$ -блокаторы и менее эффективен эналаприл. Корригирование УП АД оказалось малоэффективным при всех типах монотерапии. Эналаприл не оказал статистически значимого эффекта на СУП САД. Отмечалась лишь тенденция к снижению СУП ДАД. По данным В.С. Задионченко и С.Б. Хруленко [11], у 75 больных с АГ и метаболическим синдромом после 2 мес лечения эналаприлом, феллодипином и логимаксом ВУП САД снизилась на 46, 54 и 78% соответственно, ВУП ДАД – на 43, 51 и 70%, СУП САД уменьшилась на 71, 63 и 79%, СУП ДАД – на 63, 58 и 71% соответственно.

В ряде работ отмечено положительное влияние трандолаприла на уровень АД в ранние утренние часы. Т.В. Ренскова и соавт. [29] у 34 пациентов с АГ после 4 нед терапии трандолаприлом (гоптен) отме-

тили снижение СУП САД на 31,8%, ДАД – на 22,7%. На 25,2 и 14,8% сократились ВУП для САД и ДАД соответственно. В исследовании G. Bobgie и соавт. [33] при сравнительной терапии трандолаприлом (2 мг/сут) и периндоприлом (4 мг/сут) у 128 пациентов с АГ после 4 нед лечения уровень утреннего АД был выше в группе периндоприла ( $143,1 \pm 6,3 / 93,8 \pm 9,6$  и  $137,4 \pm 6,7 / 90,3 \pm 9,7$  мм рт. ст.).

D. Pall и соавт. [45] у 14 пациентов с АГ исследовали эффективность беназеприла, назначаемого по 10–20 мг/сут. После 12 нед лечения уровень АД в ранние утренние часы снизился со  $148,6 \pm 4,1 / 98,5 \pm 1,7$  до  $135,2 \pm 3,5 / 93,4 \pm 1,2$  мм рт. ст.

**Блокаторы рецепторов АТ II 1-го типа** и особенно их новое поколение, характеризующееся избирательным и длительным действием, сохраняют свою эффективность во время высокого риска в период ранних утренних часов. О.М. Милюкова и соавт. [19] у 100 больных с АГ (средний возраст  $74,7 \pm 6,6$  года) в течение 12 нед оценивали влияние валсартана (80–160 мг/сут), ирбесартана (150–300 мг/сут), эпросартана (600–800 мг/сут), кандесартана (8–16 мг/сут), телмисартана (40–80 мг/сут). Как показало суточное мониторирование артериального давления (СМАД) антагонисты рецепторов АТ II при однократном приеме предотвращали повышение АД в ранние утренние часы.

В.С. Задюченко и соавт. [19] исследовали эффективность ирбесартана в дозе 150–300 мг/сут у женщин с АГ в климатическом периоде. После 6 мес лечения произошло выраженное снижение показателей ВУП и СУП АД. ВУП САД уменьшилась на 42%, ДАД – на 49,2% при снижении СУП САД на 64% и ДАД на 58%.

Е.В. Ощепкова и соавт. [26], изучавшие ВУП АД на фоне терапии лозартаном по 50 мг/сут, после 8 нед лечения у 28 больных АГ выявили значимое снижение СУП ДАД. Для ВУП и СУП САД достоверной динамики не отмечено.

При сравнительной терапии телмисартана (40–12 мг/сут) и амлодипина (5–10 мг/сут) J.M. Neutel [42] установил, что телмисартан после 12 нед лечения оказывал более выраженное влияние на ДАД в утренний период по сравнению с амлодипином.

Исследовалось влияние **блокаторов  $\alpha$ -1-адренорецепторов** на показатели АД. По данным Л.Б. Лазебник и соавт. [15], стабильность гипотензивного эффекта, обеспечивающего снижение АД в утренние часы, была зарегистрирована у 33 больных с АГ после 11 нед терапии тонокардином в дозе 2–8 мг/сут. Сходные данные получены Y. Kawano и соавт. [36], которые на фоне лечения доксазозином по 1–4 мг/сут в течение 6 нед у 10 нелеченых пациентов с АГ отметили значительное снижение УП АД

(для САД – с 17,5 до 12,1 мм рт. ст., для ДАД – с 12,5 до 8,3 мм рт. ст.). Авторы установили также, что доксазозин может снижать УП АД в связи со снижением активности симпатoadренальной системы. Однако, по данным Н.В. Лазаревой [16], под влиянием доксазозина в средней суточной дозе 3,2 мг/сут после 4 нед лечения достоверно снижались максимальные показатели САД и ДАД, но повышалась СУП АД и отмечалась некоторая тенденция к увеличению ЧСС, что можно расценивать как неблагоприятный фактор.

В ряде исследований изучалось влияние **антигипертензивных препаратов центрального действия** на показатели АД. При гипертонии с высоким подъемом АД в утренние часы предпочтителен цинт, который может предупреждать УП АД, что отмечено в ряде исследований. По сообщениям А.Н. Сереброва и С.Б. Маличенко [30], цинт предотвращал подъемы АД в утренние часы у 30 пациентов с АГ после 6 мес терапии. В работе В.И. Подзолкова и А.Е. Брагиной [28] оценивалась 4-недельная терапия цинтом у 59 женщин с АГ в постменопаузе на фоне заместительной гормональной терапии. В конце лечения отмечалась тенденция к уменьшению СУП АД.

Р.М. Заславская и соавт. [13] при использовании моксонидина по 40 мг/сут и комбинации данного препарата с мелатонином в дозе 3 мг/сут у 50 больных с АГ после 2 нед лечения наблюдали уменьшение УП АД в обеих группах пациентов. Однако в исследовании Р.М. Арамисовой и А.А. Эльгарова [4] у 50 леченных эстуликом (1 мг 2 раза в день) пациентов с АГ после 6 нед терапии УП АД сохранялось.

Активация симпатoadренальной системы лежит в основе патогенеза АГ и, в частности, повышения АД в ранние утренние часы. Стимуляция центральных и периферических имидазолиновых рецепторов приводит к вазодилатации, снижению ОПСС, секреции ренина, адреналина, норадреналина, дезагрегационному эффекту.

**Комбинацию различных антигипертензивных препаратов** широко используют для коррекции повышенного АД. Наиболее благоприятное действие эта комбинация оказывает на резкое повышение АД в ранние утренние часы. По данным N.M. Kaplan [35], комбинированная терапия ингибиторами АПФ и БКК в низких дозах рационально обеспечивает ее действие в ранние утренние часы. Комбинированная терапия верапамила SR и трандолаприла может быть средством выбора у пациентов с мягкой и умеренной АГ, у которых имеется тенденция к повышению АД в ранние утренние часы [37]. В исследовании М.А. Гуртуевой [8] комбинированная терапия амлодипином и эналаприлом у 22 больных с АГ заметно снижала в ранние утренние часы максимальные значения САД, ДАД и АД сред-

нее; выявлен также статистически значимый эффект в виде снижения УП САД, УП ДАД и УП АД среднего. Однако, по данным С.А. Кудрявцевой и соавт. [14] (динамика АД в утренние часы в этом исследовании анализировалась по ИУЧ), комбинированная терапия нифедипином ГИТС и рамиприлом после 1 мес лечения у больных с АГ не привела к статистически значимому изменению ИУЧ, в то время как на фоне комбинированной терапии рамиприлом + карведилолом и карведилолом + нифедипином ГИТС произошло достоверное снижение этого показателя, максимально выраженное на фоне лечения комбинацией карведилол + нифедипин ГИТС ( $\Delta$  изменений составила соответственно  $421,7 \pm 149,6$  и  $657,5 \pm 177,7$  усл. ед.).

В исследовании W. Oigman и соавт. [43] после 8 нед лечения эналаприлом и гидрохлортиазидом подъемов АД в ранние утренние часы не отмечалось, хотя N. Milon и A. Baleidier [41], оценивавшие эффективность комбинаций лизиноприла (20 мг/сут) с гидрохлортиазидом (12,5 мг/сут) и каптоприла (50 мг/сут) с гидрохлортиазидом (50 мг/сут) у 188 пациентов, после 6 нед лечения пришли к выводу о том, что комбинация лизиноприла (20 мг/сут) с ги-

дрохлортиазидом (12,5 мг/сут) была более эффективной.

Комбинированная терапия индапамидом (2,5 мг/сут) и медленно высвобождающейся формой дилтиазема (120, 180, 240 мг/сут) обеспечивала снижение АД в течение всего 24-часового суточного мониторирования АД у больных с мягкой и умеренной АГ после 6 нед лечения [46].

Е.В. Ощепкова и соавт. [26] при комбинированной терапии лозартаном в дозе 50 мг/сут и гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг/сут у 16 больных с АГ через 4 нед лечения наблюдали увеличение СУП САД с  $9,8 \pm 2,2$  до  $21,4 \pm 4,6$  мм рт. ст./ч. Комбинированная терапия антагонистом кальция длительного действия и  $\alpha$ -адреноблокаторами, назначаемыми в вечернее время, значительно эффективнее снижала повышенное АД в ранние утренние часы.

Таким образом, в лечении АГ нужно учитывать хронотерапевтический подход. Он наиболее приемлем при длительной терапии больных АГ с учетом данных повторных СМАД, что позволяет выявить индивидуальные циркадные ритмы АД и, зная фармакокинетические свойства препаратов, оптимизировать терапию АГ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А.С., Губина Е.В. Эффективность применения алтиазема РР у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом в сочетании с мягкой и умеренной артериальной гипертензией по данным суточного мониторирования артериального давления // Пробл. эндокринологии. – 1999. № 4. – С. 15–18.
2. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Фармакотерапия артериальной гипертензии // Тер. арх. – 1997. – № 8. – С. 80–85.
3. Арабидзе Г.Г., Дмитриев В.В., Рогоза А.Н. Антагонист кальция нифедипин ГИТС (осмо-адалат) в терапии артериальной гипертензии // Труды первого международного форума «Кардиология 1999». – М., 1999. – С. 54–57.
4. Арамисова Р.М., Эльгаров А.А. Исрадипин, эстулик и клофелин у водителей с артериальной гипертензией: эффективность и безопасность. Лечение и профилактика артериальной гипертензии: Сборник тезисов // Кардиология. – 2000. – С. 28–29.
5. Богачев Р.С., Базина И.Б., Долгинцева С.А. Эффективность и безопасность применения лизиноприла в лечении больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 2002. – № 6. – С. 55–57.
6. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Варнина М.В. Осмо-адалат в лечении изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертензии у пожилых больных // Тер. арх. – 2000. – № 9. – С. 17–20.
7. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Волконская О.В. и др. Клинико-функциональная оценка гипотензивного эффекта карведилола у лиц пожилого возраста с мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Тер. арх. – 2001. – № 9. – С. 13–17.
8. Гуртуева М.А. Патогенетическая характеристика влияния амлодипина, бетаксолола и эналаприла на динамику суточного профиля артериального давления у больных мягкой и умеренной формой эссенциальной артериальной гипертензии: Автореф. дис. ... канд. – М., 2000. – 25 с.
9. Ефименко С.И., Бабинова Я.А. Монотерапия норваском у мужчин с артериальной гипертензией в условиях Крайнего Севера // Человек и лекарство: Тезисы докладов. – М., 2000. – С. 37.
10. Задюнченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. и др. Влияние небиволола на суточный профиль артериального давления и морфофункциональные показатели сердца у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 12–15.
11. Задюнченко В.С., Хруленко С.Б. Применение плендила у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями: Лечение и профилактика артериальной гипертензии: Сборник тезисов // Кардиология. – 2000. – С. 80–81.
12. Закирова А.Н., Шамаев А.Г., Хомякова Н.Г. и др. Эффективность эднита у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией по данным суточного мониторирования артериального давления // Здравоохран. Башкорт. – 2000. – № 2. – С. 52–55.
13. Заславская Р.М., Комаров Ф.И., Шакирова А.Н. и др. Влияние монотерапии моксонидином и мелатонином на показатели гемодинамики у больных артериальной гипертензией // Клин. мед. – 2000. – № 4. – С. 41–44.
14. Кудрявцева С.А., Ощепкова Е.В., Повх М.Е. и др. Сравнительная эффективность разных типов антигипертензивной комбинированной терапии в лечении больных гипертензивной болезнью мягкой и умерен-

- ной формы // Кардиология. – 2001. – № 7. – С. 45–49.
15. Лазебник Л.Б., Меличенко С.Б., Серебров А.Н. Антигипертензивная терапия доксазозином у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом // Тер. арх. – 1998. – № 2. – С. 50–54.
  16. Лазарева Н.В. Особенности динамики артериального давления в утренние часы у больных гипертонической болезнью и возможности коррекции разными классами гипотензивных препаратов: Автореф. дис. ... канд. – М., 2001. – 25 с.
  17. Максютова Л.Ф., Максютова С.С., Каневская Н.П. и др. Сравнительная эффективность мозексиприла и кордипин-ретарда у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом // Человек и лекарство: Тезисы докладов. – М., 2000. – С. 57.
  18. Маналакий Е.В., Кижватова Н.В. Оценка эффективности терапии амлодипином и рамиприлом по данным суточного мониторирования артериального давления // Сборник научных трудов. – СПб, 2000. – С. 66–67.
  19. Милюкова О.М., Комисаренко И.А., Лазебник Л.Б. Использование суточного мониторирования артериального давления для оценки эффективности антагонистов рецепторов ангиотензина II при артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста // Клин. геронтол. – 2001. – № 1–2. – С. 12–16.
  20. Никитина Е.А. Показатели суточного мониторирования артериального давления у больных систолической артериальной гипертензией пожилого возраста и их динамика под влиянием лечения: Автореф. дис. ... канд. – 2001. – 24 с.
  21. Новиков В.Ю., Свиридов С.Н. Влияние каптоприла на суточный профиль артериального давления у больных эссенциальной артериальной гипертензией // Вестн. аритмол. – 2000. – № 16. – С. 47–49.
  22. Ольбинская Л.И., Белов А.А. Динамика суточного профиля АД при хронических obstructивных болезнях легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне лечения эналаприлом // Тер. арх. – 2002. – № 4. – С. 59–62.
  23. Ольбинская Л.И., Вартанова О.А., Хапаев Б.А. Антигипертензивная и антиангинальная активность дилтрена – антагониста кальция пролонгированного действия // Тер. арх. – 1994. – № 12. – С. 13–16.
  24. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Томова Ф.А. Кардиоселективный бета-адреноблокатор пролонгированного действия бетаксолол в лечении артериальной гипертензии // Кардиология. – 1995. – № 7. – С. 24–28.
  25. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А., Железных Е.А. Перспективы применения комбинированного препарата логимакса у больных с эссенциальной артериальной гипертензией // Тер. арх. – 2002. – № 1. – С. 61–63.
  26. Ощепкова Е.В., Толпыгина С.Н., Епифанова О.Н. и др. Эффективность 8-недельной терапии лозартаном и его комбинации с гидрохлортиазидом у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 2001. – № 6. – С. 18–24.
  27. Погонченкова И.В., Задионченко В.С., Ли Е.Д. Опыт применения пролонгированного препарата метопролола в лечении артериальной гипертензии // Кардиология. – 2000. – № 5. – С. 36–38.
  28. Подзолков В.И., Брагина А.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе // Человек и лекарство: Тезисы докладов. – М., 2000. – С. 71.
  29. Ренскова Т.В., Маколкин В.И., Подзолков В.И. Изменение показателей нагрузки давлением под влиянием терапии трандолаприлом // Человек и лекарство: Тезисы докладов. – М., 2000. – С. 74.
  30. Серебров А.Н., Меличенко С.Б. Влияние цинта (моксонидина) на суточный профиль артериального давления у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом с мягкой и умеренной артериальной гипертензией по данным 24-часового мониторирования артериального давления: Медицинские и социальные вопросы в геронтологии. – М., 1998. – С. 77–79.
  31. Семухина Е.Н. Сравнительная эффективность эналаприла и каптоприла по данным суточного мониторирования у больных артериальной гипертензией: Автореф. дис. ... канд. – Тюмень, 2001. – 22 с.
  32. Терещенко С.Н., Кобалава Ж.Д., Демидова И.В., Моисеев В.С. Изменение суточного профиля артериального давления у больных с застойной сердечной недостаточностью при терапии периндоприлом // Тер. арх. – 1997. – № 12. – С. 40–43.
  33. Bobrie G., Dutrey-Dupagne C., Vaur L. et al. Demonstration of differences in the effect of 2 antihypertensive agents by self blood pressure measurement: comparison of trandolapril and perindopril // Therapie. – 1997 – Vol. 52(3). – P. 187–193.
  34. Broadhurst P.A., Brigden G., Heber M. et al. Twenty – four hour ambulatory blood pressure profile of a new, sustained – release preparation of nisardipine // Cardiovasc. Drugs. Ther. – 1990. – Vol. 4(2). – P. 435–438.
  35. Kaplan N.M. Low – dose combination therapy: the rationalisation for an ACE inhibitor and a calcium channel blocker in higher risk patients // Amer. J. Hypertens. – 2001. – Vol. 14(5 Pt 2). – P. 8–11.
  36. Kawano Y., Tochikubo O., Watanabe Y. et al. Doxazosin suppresses the morning increase in blood pressure and sympathetic nervous activity in patients with essential hypertension // Hypertens. Res. – 1997. – Vol. 20(3). – P. 149–156.
  37. Kuriyama S.; Tomonari H., Abe A. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive CAPD patients // Nippon Jinzo Gakkai Shi. – 2000. – Vol. 42(8). – P. 625–631.
  38. Magliano M.F., Amodeo C., Mion Junior D. et al. Brazilian multicenter study to evaluate the clinical effectiveness and tolerance of isradipine SRO using ambulatory monitoring of arterial pressure in the treatment of mild and moderate arterial hypertension // Arq. Bras. Cardiol. – 1993. – Vol. 61(5). – P. 311–318.
  39. Mc Lenachan J., Findlay J., Reid J. et al. 24 hour beta – blockade, a study of betaxolol and atenolol // Europ. Heart. J. – 1985. – Vol. 6. – P. 1–12.
  40. McNeely W., Goa K.L. Nebivolol in the management of essential hypertension: a review // Drugs. – 1999. – Vol. 57(4). – P. 633–651.
  41. Milon N., Baleidier A. Comparison of antihypertensive and metabolic effects of lisinopril 20 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg fixed combination and captopril 50 mg/hydrochlorothiazide 25 mg fixed combination // Therapie. – 1997. – Vol. 52(3). – P. 195–205.
  42. Neutel J.M. Use of ambulatory blood pressure monitoring to evaluate the selective angiotensin II receptor antagonist, telmisartan, and other antihypertensive drugs // Blood Press Monit. – 2000. – Vol. 5. – Suppl 1. – P. 35–40.
  43. Oigman W., Nebre F.F. Evaluation and efficacy of the enalapril – hydrochlorothiazide combination by ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertensive patients // Advanc. Ther. – 1995. – Vol. 12(2). – P. 102–110.

44. *Otter D.J., Austin C.E., Williams R.* Adrenergic receptor modulation of platelet aggregation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabet. Med. Abstr. Pap. Med. and Sci. Sec. Autumn Meet., Harrogate, 5-6 Oct., 1995.*
45. *Pall D., Juhasz A., Karanyi Z.* Efficacy of benazepril monotherapy in moderate essential hypertension studied by automatic ambulatory blood pressure monitoring // *Orv. Hetil.* – 1996. – Vol. 137(36). – P. 1973–1978.
46. *Smith D.N., Neutel J.M., Weber M.A.* A new chronotherapeutic oral drug absorption system for verapamil optimizes blood pressure control in the morning // *Amer. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14(1). – P. 14–19.
47. *Vaisse B., Gaudemaris R., Asmar R.* et al. Non – invasive ambulatory blood pressure measurement over 24 hours: effects of labetalol on the rise of blood pressure in the early morning // *Ann. Cardiol. Angiol.* – 1988. – Vol. 37(10). – P. 621–626.
48. *Viskoper J.R., Laszt A., Farragi D.* The antihypertensive action of isradipine in mild essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 18.– Suppl 3. – P. 9–11.
49. *Weigmann I., Terhaag B., Wierich W., Herrmann W.M.* Antihypertensive action of various talinolol dosages after four week's treatment in comparison with placebo // *Arsneimittelforschung.* – 1998. – Vol. 48(3). – P. 240–244.
50. *Widimsky J.* The fixed combination of verapamil SR/trandolapril // *Expert. Opin. Pharmacoter.* – 2000. – Vol. 1(3). – P. 515–535.

## SUMMARY

**Action of antihypertensive drugs on the blood pressure elevation at the morning time.***Shilov A.M., Chubarov M.V., Melnik M.V., Rybkina T.Ye.*

The method of 24-hour monitoring of blood pressure is studied in clinical practice for assessment of risk of hypertension complications, selection of antihypertensive preparations. Effect of antihypertensives on the profile of the blood pressure in the different daytime, matching of various classes of antihypertensives for optimization of therapy of hypertension is presented.

**Keywords:** systemic hypertension, antihypertensive drugs.

УДК 616.24-073.431.19

## Диагностические возможности трансторакального ультразвукового исследования легких

Д.В. Сафонов, Б.Е. Шахов

(Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород)

### РЕЗЮМЕ

В статье приведены результаты 3-летней работы по изучению диагностических возможностей УЗИ легких. Представлены методика исследования, условия ультразвуковой визуализации внутрилегочных образований, достоинства и недостатки метода. Заболевания легких объединены в два ультразвуковых синдрома, в рамках которых предложена ультразвуковая классификация периферического рака, абсцессов и пневмоний, основанная на патоморфологической картине. Подробно изложена эхоскопическая семиотика очаговых (периферический рак и абсцессы) и диффузных (пневмония, обтурационный и компрессионный ателектазы) патологических изменений легких, на основании которой разработана система ультразвуковой дифференциальной диагностики.

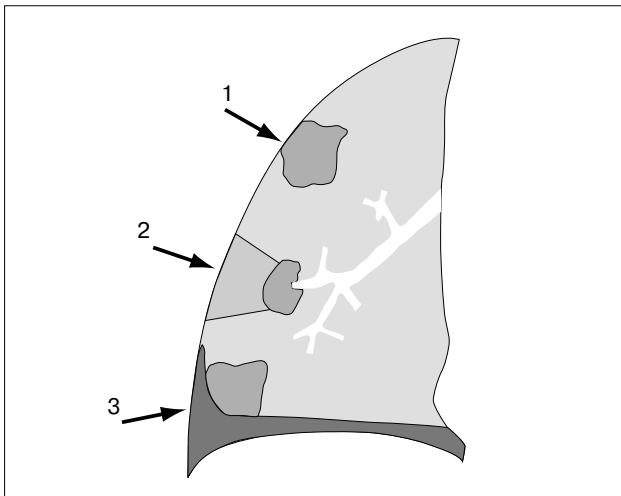
**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование, болезни легких, диагностика.

Основным методом лучевой диагностики в пульмонологии и торакальной хирургии является рентгенологический. Компьютерная обработка полученного изображения позволила создать новый способ визуализации легочной патологии – компьютерную томографию, но она пока остается малодоступным и дорогостоящим методом исследования. На этом фоне трансторакальное ультразвуковое исследование (ТТУЗИ) легких, несмотря на распространенность эхоскопической аппаратуры и ряд преимуществ, не используется совсем или применяется только для выявления плевральных выпотов.

Основное преимущество ТТУЗИ перед рентгенологическими методами обусловлено способом получения изображения, которое формируется не как теневая картина с эффектом суммации изображения, а в виде двухмерных сечений с соответствующей эхоструктурой [1]. Высокая чувствительность и пространственная разрешающая способность эхоскопии позволяют дифференцировать различные по плотности ткани и выявлять изменения в глубине безвоз-

душной легочной ткани или при сопутствующем плевральном выпоте. ТТУЗИ не связано с воздействием на организм ионизирующего излучения и может использоваться как радиологически безопасная альтернатива рентгенологическим методам для диагностики и динамического наблюдения. Несомненным преимуществом ТТУЗИ являются дешевизна и мобильность метода.

Главный недостаток ТТУЗИ связан с невозможностью распространения генерируемых сканером ультразвуковых волн в газообразной среде. Они полностью отражаются на границе с воздухом, не проникая в глубже лежащие отделы. Экранирование может происходить на уровне поверхности воздушного легкого, плевральной полости (при пневмотораксе) или подкожной клетчатки (при эмфиземе). Для успешной эхолокации между объектом исследования и датчиком не должно быть даже минимальной по толщине прослойки воздуха, превышающей по площади его размеры. Таким образом, ультразвуковой визуализации доступны только те внутрилегочные образования, которые непосредственно прилегают к груд-



**Рис. 1.** Условия ультразвуковой визуализации внутрилегочных объектов. 1 – пристеночное расположение; 2 – сканирование через безвоздушную легочную ткань; 3 – сканирование через плевральный выпот.

ной стенке или соприкасаются с ней через безвоздушную легочную ткань или плевральный выпот, а также сама легочная ткань, частично или полностью потерявшая воздушность в результате различных патологических процессов (рис. 1).

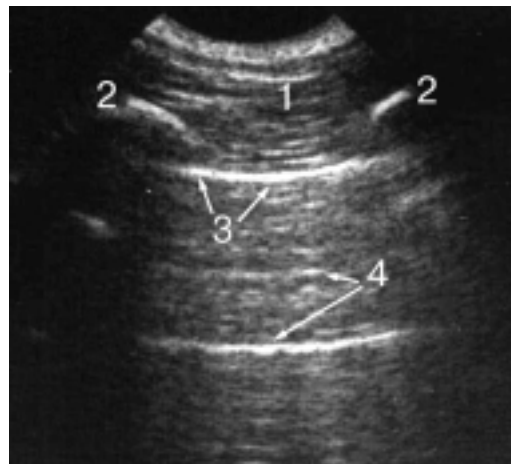
Отечественные публикации по ультразвуковой диагностике заболеваний легких единичны, в зарубежной литературе этому вопросу уделяется больше внимания [3, 4, 5]. Однако еще не изучены многие проблемы, касающиеся эхоскопической семиотики и дифференциальной диагностики злокачественных новообразований легких, гнойно-деструктивных процессов и пневмоний, нет целостной системы ультразвуковой диагностики заболеваний легких.

Цель нашего исследования – изучение и классификация эхоскопической картины воспалительных и опухолевых заболеваний легких для определения критериев их ультразвуковой дифференциальной диагностики и создания на этой основе систематизированного диагностического процесса.

С 1999 по 2002 г. в отделениях торакальной хирургии Первой Градской клинической больницы им. Н.Л. Пятницкого ТТУЗИ выполнено у 450 больных с очаговыми и диффузными заболеваниями легких опухолевой и неспецифической воспалительной этиологии, среди которых у 125 пациентов диагностирован периферический рак легкого, у 108 – центральный рак легкого, у 114 – абсцесс легкого, у 103 – пневмония, в том числе у 71 – абсцедирующая. Исследования выполняли в поисковом или прицельном режиме на сканере SIM 7000 CFM Challenge механическими секторными датчиками 3,5; 5,0; 7,5 МГц и верифицированы результатами операционных вмешательств, данными цитологического, гистологичес-

кого или микробиологического исследования пункционного либо операционного материала. Поисковый режим проводили без предварительного изучения рентгенологической картины и применяли при исследовании больных с клиническими симптомами плеврального выпота, пневмонии или обтурационно-ателектаза легкого, когда патологические изменения широко соприкасались с грудной стенкой. Очаговые образования легких имели значительно меньшую зону соприкосновения, поиск которой требовал больших усилий и затрат времени. Более эргономичным в таких случаях являлось прицельное сканирование, проводимое с учетом данных предварительного рентгенологического исследования.

ТТУЗИ проводили в положении больного стоя или лежа на стороне поражения по разработанной в клинике методике, которая позволяет максимально полно осмотреть всю поверхность легкого и оценить патологические изменения. Сканирование выполняли из межреберий в продольной и поперечной плоскостях. Нижние отделы легких и диафрагму обследовали из субкостальной позиции с использованием в качестве акустического окна печени или селезенки. Парамедиастинальные отделы лоцировали из межреберий спереди по парастернальным, а сзади – по паравертебральным линиям, паракардиальные – из стандартных эхокардиоскопических сечений с отклонением плоскости сканирования в сторону легочной ткани. Верхние отделы легких сканировали спереди из второго–третьего межреберий, латерально – из аксиллярной ямки с поднятой за голову рукой и сзади – из межреберий с отведением лопаток. Вер-



**Рис. 2.** Ультразвуковая картина нормальной грудной клетки при продольном межреберном сканировании. 1 – мягкие ткани грудной стенки; 2 – ребра; 3 – пристеночная гиперэхогенная линия поверхности воздушного легкого; 4 – артефакты «хвоста кометы» и «повторного эха».



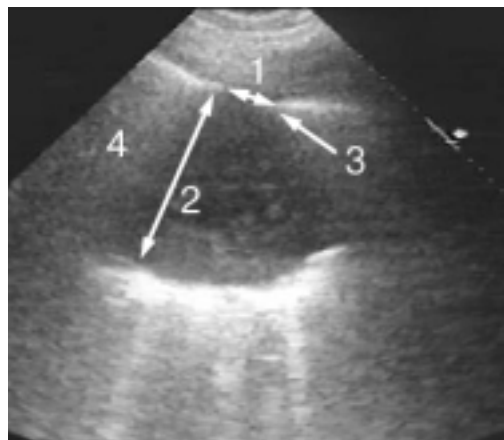
хушки легких визуализировали спереди из над- и подключичных позиций датчика и сзади – через трапециевидные мышцы. Медиальную поверхность вершины лоцировали супрастернально.

Нормальная поверхность воздушного легкого имела вид тонкой пристеночной гиперэхогенной линии с последующими реверберациями «повторного эха» и артефактами «хвоста кометы» (рис. 2). Она вплотную прилежала к межреберным мышцам и при сканировании смещалась вдоль грудной стенки синхронно с дыханием. Возникновение этой линии обусловлено отражением ультразвука в первую очередь от воздуха в альвеолах субплеврального слоя легких, поэтому встречающийся в литературе термин «плевральная линия», на наш взгляд, не совсем точно соответствует своей морфологической основе.

По принципу общности эхоскопической картины все выявленные при ТТУЗИ патологические изменения легких разделены на два ультразвуковых синдрома, названных по общему для каждого их них признаку, – синдром пристеночного образования и синдром снижения воздушности легочной ткани.

Патоморфологической основой и объединяющим ультразвуковым признаком синдрома пристеночного образования является наличие патологического очага, расположенного в легком, плевре, средостении или исходящего из грудной стенки и распространяющегося внутрь грудной полости. Оно может иметь опухолевое или воспалительное происхождение или быть врожденным пороком развития. В задачи исследования входило определение симптомов внутри- или внелегочной локализации пристеночных очагов, изучение и сравнительный анализ ультразвуковой семиотики опухолевых и воспалительных внутрилегочных образований.

ТТУЗИ с высокой степенью достоверности позволяло определить внутри- или внелегочную локализацию пристеночного образования независимо от его эхоструктуры при сохранении воздушности легочной ткани вокруг очага. Для этого прицельно исследовали границы образования с воздушной паренхимой легкого. В соответствии с разработанным оригинальным комплексом ультразвуковых симптомов для внутрилегочной локализации пристеночного образования характерны симптомы перерыва пристеночной гиперэхогенной линии, перерыва гиперэхогенной линии по глубине сканирования, перекрывания краевыми реверберациями периферических отделов образования, дыхательной подвижности образования (рис. 3) [2]. При внелегочном расположении патологического очага симптомы перерыва пристеночной гиперэхогенной линии, перерыва гиперэхогенной линии по глубине сканирования, перекрывания краевыми реверберациями периферических отде-



**Рис. 3.** Ультразвуковые симптомы внутрилегочной локализации пристеночного образования (типичная форма периферического рака легкого). 1 – перерыв пристеночной гиперэхогенной линии; 2 – перерыв гиперэхогенной линии по глубине сканирования; 3 – острый пристеночный угол; 4 – перекрывание краевыми реверберациями периферических отделов образования.



**Рис. 4.** Ультразвуковые симптомы внелегочной локализации пристеночного образования (межреберная невринома). 1 – внелегочное образование; 2 – пристеночная гиперэхогенная линия; 3 – внутренняя гиперэхогенная линия; 4 – плавный переход пристеночной гиперэхогенной линии во внутреннюю без участков перерыва, тупой пристеночный угол.

лов образования и дыхательной подвижности отсутствовали и наблюдался симптом тупого или прямого пристеночного угла (рис. 4). Характер этих симптомов определялся расположением максимального диаметра образования относительно пристеночной гиперэхогенной линии и отношением его к диаметру зоны соприкосновения. При распрост-

ранении внутрилегочного образования за пределы легкого (прорастание периферического рака в грудную стенку) оно приобретало симптомы внелегочной локализации.

При изучении ультразвуковой семиотики периферического рака легкого выделены три эхоскопические формы, соответствующие патоморфологической структуре опухоли: типичная, с распадом и кортико-плевральная. Для типичной формы характерны однородная гипоэхогенная эхоструктура и четкие ровные или волнистые контуры (см. рис. 3), для кортико-плевральной — обширная зона прорастания опухоли в мягкие ткани грудной стенки с типичной локализацией в верхушечном сегменте легкого и неровные, местами нечеткие, «рваные» контуры.

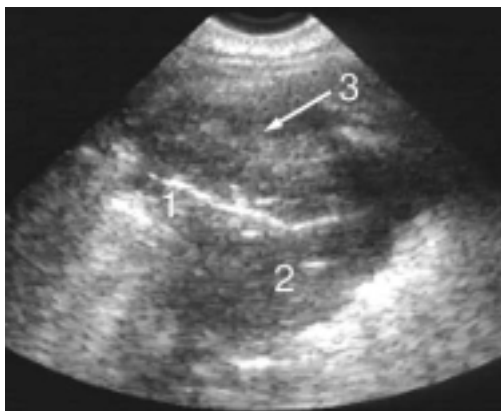
Наиболее разнообразна ультразвуковая картина периферического рака с распадом, имевшего значительную неоднородность эхоструктуры опухоли. В зависимости от содержимого в полости распада он подразделяется на три варианта: с жидкостным содержимым, с воздушной полостью и абсцессоподобный (с жидкостным содержимым и воздухом). Они представляют собой последовательные стадии деструктивного процесса: многофокусный распад с жидкостным некротическим содержимым, последующее слияние отдельных полостей в одну, дренирование ее через бронхи с постепенным замещением детрита и жидкостного содержимого воздухом, полное очищение с формированием единой воздушной полости.

При полостной форме периферического рака с жидкостным содержимым в центральной части опухоли лоцировались несколько отдельных анэхогенных участков с неровными нечеткими контурами, соответствовавших зонам некроза опухоли с жидкой консистенцией (рис. 5). Окружавшая их опухолевая ткань превышала по эхогенности основной фон опухоли, что свидетельствовало о происходящих в ней некротических изменениях. Для периферического рака с воздушной полостью распада характерно наличие одного или нескольких длинных гиперэхогенных линейных эхосигналов на фоне гипоэхогенной опухолевой ткани (рис. 6). Они обусловлены отражением ультразвука от воздуха в полости распада и соответствуют ее размерам и расположению. При абсцессоподобной форме в полости деструкции на фоне различного количества анэхогенного жидкостного содержимого определялись множественные гиперэхогенные сигналы от воздушных включений и неоднородная взвесь. Ее появление вызвано отражением ультразвука от крошковидного опухолевого детрита, а при вторичном инфицировании — от гнойно-некротического содержимого в полости.

ТТУЗИ в большинстве случаев позволяло диагностировать прорастание периферического рака легкого в окружающие органы и ткани, чаще всего в кос-



**Рис. 5.** Периферический рак легкого с жидкостным содержимым в полостях распада. 1 — анэхогенные участки жидкой консистенции с неровными нечеткими контурами; 2 — некротически измененная опухолевая ткань повышенной эхогенности.



**Рис. 6.** Периферический рак легкого с воздушной полостью распада, прорастающий в грудную стенку. 1 — длинный гиперэхогенный линейный эхосигнал от воздуха в полости распада; 2 — окружающая гипоэхогенная ткань опухоли; 3 — зона прорастания опухоли в грудную стенку.

тельную плевру и мягкие ткани грудной стенки, реже — в диафрагму, перикард, ребра, печень, средостение (см. рис. 6). Основными ультразвуковыми признаками прорастания являлись замещение нормальной эхоструктуры органа патологической опухолевой тканью и отсутствие дыхательной подвижности опухоли.

Благодаря двумерному плоскостному изображению ТТУЗИ предоставляет принципиально новые возможности диагностики абсцессов легкого с определением стадии развития, гнойного или гангренозного характера и степени дренирования через брон-

хи. Выделено 4 эхоскопических варианта абсцесса легкого, соответствующих его стадиям развития:

- блокированный абсцесс;
- абсцесс с недостаточным дренированием через бронхи;
- абсцесс с адекватным дренированием через бронхи;
- абсцесс в стадии ложной кисты.

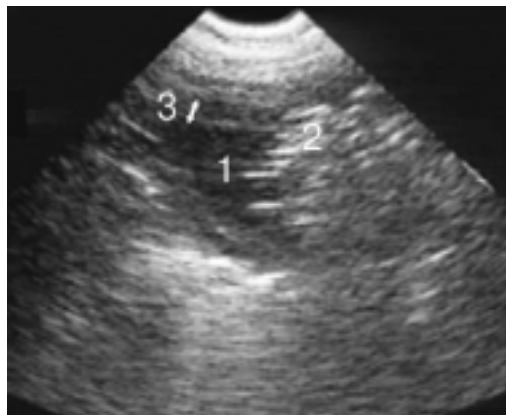
Характерный ультразвуковой признак абсцесса – неоднородная эхоструктура, представленная множественными гиперэхогенными короткими эхосигналами с артефактами «хвоста кометы» от воздушных включений на фоне ан- или гипоэхогенного жидкостного содержимого с неоднородной взвесью. Гиперэхогенные эхосигналы от воздуха отсутствовали только в структуре блокированных абсцессов, содержащих крупнодисперсную взвесь на анэхогенном фоне.

Распределение воздушных включений в полости и количество жидкости зависели от степени дренирования абсцесса через бронхи. При недостаточном дренировании в полости деструкции лоцировалось большое количество неоднородного жидкостного содержимого в сочетании с диффузно распределенными в нем гиперэхогенными пузырьками воздуха. При адекватном дренировании содержимое абсцесса четко разделялось на газообразный и жидкостный слои: в верхних и средних отделах преобладали множественные гиперэхогенные сигналы от воздуха с выраженными артефактами «хвоста кометы», а гипоэхогенная жидкость со взвесью скапливалась на дне полости (рис. 7), что соответствовало рентгенологической картине полостного образования с горизонтальным уровнем жидкости.

Хронический абсцесс в стадии воздушной ложной кисты при субплевральном расположении лоцировался в виде пристеночного дугообразного гиперэхогенного сигнала с неровной зазубренной поверхностью, по толщине значительно превышавшего толщину нормальной гиперэхогенной линии поверхности воздушного легкого. Позади него возникали только интенсивные артефакты «хвоста кометы», а реверберации «повторного эха» отсутствовали.

Стенки гнойной полости лоцировались только у хронических абсцессов. Они имели однородную структуру низкой эхогенности, равномерную толщину до 1 см и четкие наружные и нечеткие внутренние контуры (см. рис. 7). Для гангренозных абсцессов характерны большие размеры, значительная неоднородность эхоструктуры с диффузным распределением гиперэхогенных воздушных включений на фоне большого количества жидкого гипоэхогенного содержимого и неровные, местами нечеткие контуры без видимых эхоскопически стенок.

При проведении дифференциальной ультразвуковой диагностики опухолей и абсцессов легкого ос-



**Рис. 7.** Хронический абсцесс легкого с адекватным дренированием через бронхи при продольном сканировании. 1 – анэхогенное жидкостное содержимое со взвесью в нижних отделах полости абсцесса; 2 – множественные короткие гиперэхогенные сигналы от воздуха в верхних отделах полости абсцесса; 3 – гипоэхогенная равномерная по толщине стенка абсцесса.

новым критерием служила эхоструктура образования. Абсцессы в подавляющем большинстве имели неоднородную структуру, зависящую от дренажной функции бронхов и представленную различными сочетаниями коротких гиперэхогенных сигналов от воздуха и гипоэхогенного жидкостного содержимого. Для наиболее частой типичной формы периферического рака характерна однородная гипоэхогенная структура, неоднородность которой появлялась лишь при распаде опухоли. Только при периферическом раке выявлялись средняя эхогенность образования, четкие бугристые контуры и распространение за пределы легочной ткани. Для абсцесса характерна анэхогенная структура образования на фоне частично безвоздушной, гипоэхогенной в результате воспалительной инфильтрации легочной ткани. При динамическом наблюдении абсцессы легкого имели значительно более изменчивую эхоструктуру, чем периферический рак.

У больных периферическим раком с жидкостным содержимым отдельные анэхогенные участки занимали относительно небольшую площадь в центральной части образования и были окружены более эхогенной некротизирующейся опухолевой тканью. В отличие от них при блокированных абсцессах ан- или гипоэхогенное гнойное содержимое занимало весь объем образования без повышения эхогенности окружающей ткани. При периферическом раке легкого с одной или несколькими воздушными полостями распада воздух в них лоцировался в виде стабильных во времени длинных гиперэхогенных отрезков на фоне гипо- или среднеэхогенной опухолевой тка-

ни. У абсцессов гиперэхогенные сигналы от воздуха имели значительно меньшую длину, диффузное распределение на фоне ан- или гипозоногенного неоднородного жидкостного содержимого со взвесью и изменчивую при динамическом наблюдении эхоскопическую картину.

Наибольшие сложности возникали при дифференцировании абсцесса легкого и абсцессоподобной формы периферического рака, имевших аналогичную эхоструктуру содержимого в полости распада. В таких случаях диагностика основывалась на оценке стенок полостного образования. При хроническом абсцессе стенки на всем протяжении имели примерно равномерную толщину до 5–7 мм и нечеткие внутренние контуры, а при остром абсцессе полость распада ограничивалась окружающей гиперэхогенной легочной тканью. При абсцессоподобной форме периферического рака опухолевые стенки отличались неравномерной толщиной до 20 мм, четкими, но неровными, с выростами, внутренними контурами и стабильностью эхокартины.

Патоморфологической основой и объединяющим ультразвуковым признаком синдрома снижения воздушности легочной ткани является наличие зоны безвоздушной паренхимы легкого, лоцируемой на всю глубину патологических изменений и обусловленной воспалительной инфильтрацией или ателектазом. В число больных с этим синдромом включены пациенты с пневмониями, обтурационными ателектазами на почве центрального рака легкого, циррозом доли легкого в результате туберкулеза или бронхоэктатической болезни.

В зависимости от степени выраженности воспалительной инфильтрации легочной ткани выделено три ультразвуковых варианта пневмонии: распространенный, субплевральный и промежуточный. При распространенном варианте воспалительный инфильтрат лоцировался на всю глубину в виде гипозоногенного участка с нечеткими контурами и неоднородной эхоструктурой за счет множественных линейных гиперэхогенных эхосигналов различной длины, обусловленных отражением ультразвука от воздуха в просвете бронхов (рис. 8). При повороте датчика и его легком покачивании удавалось проследить увеличение длины гиперэхогенных отрезков или соединение их между собой в соответствии с разворачиванием плоскости сканирования параллельно просвету бронха. Это характерно для пневмонии воздушная эхобронхограмма. Она не определялась только в субплевральном слое на глубине не более 1 см, где при выраженной воспалительной инфильтрации легочная ткань имела однородную гипозоногенную структуру.

При субплевральном варианте основная часть альвеол и терминальных бронхов сохраняли свою воздушность, поэтому ультразвук проникал очень



**Рис. 8.** Распространенный ультразвуковой вариант пневмонии: на гипозоногенном фоне воспалительной инфильтрации легочной ткани лоцируются множественные гиперэхогенные сигналы от воздуха в бронхах.

неглубоко лишь в субплевральный слой легочной ткани. При этом вместо нормальной пристеночной гиперэхогенной линии лоцировалась более широкая высокоэхогенная субплевральная полоса толщиной несколько миллиметров с неровной зазубренной поверхностью и множественными артефактами «хвоста кометы». Реверберации «повторного эха» позади нее не наблюдались.

Промежуточный вариант пневмонии представлял собой переходный этап от распространенной формы к субплевральной и сочетал в себе их ультразвуковые признаки. Умеренно выраженная воспалительная инфильтрация прослеживалась не на всю глубину измененной ткани, а только на несколько сантиметров в глубь кортикального слоя легкого. Зона пневмонии имела неоднородную мозаичную эхоструктуру за счет наличия на гипозоногенном фоне множественных коротких линейных и мелких очаговых гиперэхогенных сигналов от бронхов и сохранивших воздушность участков паренхимы. Возникавшие позади них интенсивные артефакты «хвоста кометы», сливаясь, перекрывали глубже лежащие отделы воспалительного инфильтрата.

Ультразвуковая картина абсцедирующей пневмонии зависела от наличия у очага деструкции дренирующего бронха. До прорыва в бронх фокусы гнойного расплавления легочной ткани имели вид анэхогенных участков округлой или неправильной формы с неровными, местами нечеткими контурами. После отхождения некротизированного содержимого в полость деструкции попадал воздух, и она лоцировалась в виде гиперэхогенных дугообразных или крупнопятнистых эхосигналов различного размера с не-



**Рис. 9.** Обтурационный ателектаз нижней доли правого легкого при центральном раке правого нижнедолевого бронха в сочетании с умеренным плевральным выпотом. 1 – обтурационный ателектаз нижней доли; 2 – гиперэхогенная поверхность воздушной верхней доли с последующими артефактами; 3 – печень; 4 – расширенные бронхи с анэхогенным жидкостным содержимым (жидкостная эхобронхограмма); 5 – умеренный анэхогенный плевральный выпот, по количеству жидкости не соответствующий объему ателектаза.

ровной зазубренной поверхностью и артефактами «хвоста кометы».

Принципиальным отличием экоструктуры обтурационного ателектаза от пневмонической инфильтрации являлось отсутствие на фоне безвоздушной легочной ткани линейных гиперэхогенных включений от воздуха в бронхах. Ателектаз чаще занимал всю долю легкого, имел однородную гипоехогенную экоструктуру и нечеткие границы с воздушной легочной тканью, за исключением участков, проходящих по междолевой плевре. Часто на его фоне лоцировались прямые или извитые анэхогенные трубчатые структуры шириной 3–8 мм, иногда ветвящиеся, без доплерографических признаков кровотока (рис. 9). Их появление вызвано отражением ультразвука от цилиндрически расширенных бронхов, заполненных жидким секретом. Подобная картина получила название жидкостной эхобронхограммы. Она появляется при полной обтурации просвета долевого бронха опухолью и характерна только для обтурационных ателектазов. В ряде случаев безвоз-

душная доля служила акустическим окном для визуализации достаточно больших по размерам экзофитных опухолей в корне легкого, имевших вид однородного гипоехогенного образования с неровными, кое-где нечеткими контурами.

Основным отличием экоструктуры компрессионного ателектаза от обтурационного являлось обязательное наличие плеврального выпота, который всегда соответствовал объему безвоздушной легочной ткани. Объем обтурационного ателектаза, как правило, не соответствовал объему выпота, а значительно превышал его. При невозможности сразу установить причину долевого ателектаза на фоне массивного выпота его характер определялся при повторном ТТУЗИ после плевральной пункции. Сохранение безвоздушной легочной ткани в прежнем объеме свидетельствовало об обтурационном характере, исчезновение или уменьшение – о компрессионном. Компрессионный ателектаз имел вид треугольного однородного среднеэхогенного участка с четкими ровными или слегка вогнутыми контурами, переходившего в основании без четких границ в воздушное легкое. При больших выпотах ателектаз распространялся на всю нижнюю долю, придавая ей «двурогую» форму, или на целое легкое. Экоструктура самой безвоздушной легочной ткани не зависела от этиологии ателектаза.

Таким образом, ТТУЗИ является дополнительным информативным радиологически безопасным методом лучевой диагностики заболеваний легких. Ультразвуковая семиотика патологических изменений в легких определяется патоморфологической картиной заболевания и может быть объединена в два синдрома – пристеночного образования и снижения воздушности легочной ткани. На основании анализа эхоскопической картины очаговых и диффузных заболеваний легких предложена ультразвуковая классификация периферического рака легкого, абсцессов легкого, пневмоний и ателектазов, основанная на морфологической структуре патологических изменений. Подробно изучены различные ультразвуковые варианты этих заболеваний и разработана система их ультразвуковой дифференциальной диагностики. Внедрение ТТУЗИ в широкую клиническую практику позволит улучшить диагностику заболеваний легких и повысить эффективность лечения, сократить сроки обследования больного, уменьшить лучевую нагрузку на пациента и персонал.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Осипов Л.В.* Ультразвуковые диагностические приборы: Практическое руководство для пользователей. – М.: Видар, 1999.
2. Пат. № 2150890, Россия, «Способ определения внут-

ри- или внелёгочной локализации пристеночного образования грудной клетки» / Шахов Б.Е., Белюсов Ю.В., Сафонов Д.В. Изобретения, полезные модели. Официальный бюллетень Российского агентства по патентам и товарным знакам. – 2000. – № 17 (II часть). – С. 301.

3. *Реник В.И.* Ультразвуковая диагностика заболеваний лёгких и плевры / Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева: Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Видар, 1997. – Т. 3. – С. 242–270.
4. *Kroegel C., Reisig A., Hengst U.* Diagnostik parenchy-  
matoser Lungenerkrankungen // Dtsch. med. Wschr. – 1999. – В. 124. – S. 765–772.
5. *Mathis G.* Lungen- und Pleurasonographie. – Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1996.

## SUMMARY

**Diagnostic options of transthoracic ultrasound investigation of the lungs**

*Safonov D.W., Shakhov B. E.*

The paper reviews results of transthoracic ultrasonic examination (TTUS) in patients with different lung pathology. Authors describe methods of investigation, conditions for successful visualization of intrapulmonary lesions, advantages and disadvantages of TTUS. Authors propose sonographic classification of peripheral lung cancer, lung abscesses and pneumonia, based on patho-morphological changes.

*Keywords:* ultrasonic research, illness mild, diagnostics.

# Клинико-диагностические аспекты остеопатии при сахарном диабете

К.Ф. Вартамян

(Российская медицинская академия последиplomного образования, кафедра эндокринологии и диабетологии, Москва)

## РЕЗЮМЕ

В статье излагаются современные представления о механизмах патогенеза диабетической остеопатии. Представлены данные о снижении минеральной плотности костной ткани у пациентов с сахарным диабетом типов 1 и 2 и состоянии фосфорно-кальциевого обмена. Отдельный раздел посвящен роли костных маркеров в метаболизме костной ткани при сахарном диабете. Рассматривается вопрос о наиболее совершенных методах диагностики остеопатии при данном заболевании. Изложены возможные подходы к терапии диабетической остеопатии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, остеопатия, минеральная плотность костной ткани, денситометрия, терапия.

Сахарный диабет – одна из важнейших проблем клинической эндокринологии, о чем свидетельствуют его распространенность и изменения во всех органах и системах. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения количество больных сахарным диабетом к 2025 г. в развитых странах увеличится на 41% (с 51 до 72 млн человек). В глобальном масштабе рост числа больных СД составит 122% – со 135 до 300 млн человек [31].

Среди всех смертных случаев в мире на долю СД приходится 1,4% [30]. Госпитализация больных диабетом, как правило, более продолжительна и требует особенно интенсивного лечения сопутствующих состояний по сравнению с лицами, толерантность к глюкозе у которых нормальная [30].

Совершенствование методов лечения больных сахарным диабетом способствовало увеличению продолжительности их жизни и, следовательно, повышению частоты поздних осложнений. Именно они определяют качество жизни, а нередко и жизненный прогноз у таких пациентов [3].

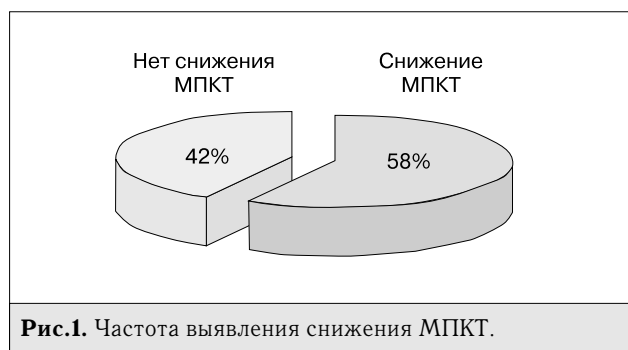
Сахарный диабет характеризуется появлением острых и хронических осложнений, различающихся по скорости развития и тяжести. Как правило, они неблагоприятно влияют на качество жизни больного и приводят к значительно более ранним инвалидности и смерти. В последнее время в группу хронических осложнений сахарного диабета включают патологическое изменение костной ткани. Одним из са-

мых грозных осложнений является поражение стопы, что подтверждается данными о том, что 40–70% всех ампутаций нижних конечностей связано с сахарным диабетом [46].

Довольно часто у пациентов с СД поражается не только костная система, но и суставной аппарат, особенно нижних конечностей, т.е. развивается диабетическая остеоартропатия (артропатия Шарко). Частота патологического процесса при данной патологии колеблется от 1 до 55% [38, 44]. Противоречивость результатов, по-видимому, обусловлена различной трактовкой изменений костной ткани, а также использованием неравнозначных по информативности методов исследования.

По опубликованным данным, костно-суставные изменения у лиц с нарушенным углеводным обменом в 90% случаев локализуются в плюсневых и предплюсневых костях, в 10% – в голеностопных суставах [1]. Другие локализации встречаются исключительно редко [23]. В то же время ряд авторов сообщают о снижении минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных СД типов 1 и 2 [3, 7, 9, 17]. В наших наблюдениях снижение МПКТ у больных СД отмечено в 58% случаев (рис. 1).

У большинства пациентов патологический процесс в нижних конечностях односторонний; по данным литературы, двустороннее поражение встречается в 9–25% случаев. У 73% больных предшествующей травмы до развития деформации не выявлено.



В ряде исследований костно-суставные изменения, характерные для остеоартропатии, были обнаружены у 29% пациентов с периферической нейропатией [9, 38].

Высокая частота развития остеоартропатии выявлена у пациентов с длительностью СД более 12 лет независимо от возраста и пола [3, 10, 22]. Прогноз остеоартропатии и остеоартропатии во многом зависит от степени деструкции костно-суставного аппарата нижней конечности. Неблагоприятным исходом в этом случае являются значительная деформация и формирование нестабильных ложных суставов [24].

Некоторые исследователи выдвигают гипотезу о ведущей роли первичного снижения костной плотности в остеоартропатической конечности [35], в то время как в других работах ведущая роль остеопении в патогенезе остеоартропатии или локальной остеопатии не подтверждается [28, 38]. Ряд исследователей считает, что формирование остеоартропатии имеет прямую связь с нейропатией и травмой [11].

#### СОСТОЯНИЕ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена возможны на разных этапах развития этого заболевания [32, 38], однако сведения о характере и степени выраженности этих нарушений немногочисленны и противоречивы. Ряд авторов, в том числе Н. Heath и Р. McNaig, сообщают о нормокальциемии при сахарном диабете [34, 40], но другие исследователи отме-

тили повышение уровня кальция в крови у таких больных [32]. J. Auwergh и соавт. в клинических исследованиях наблюдали снижение уровня биологически активного иона кальция [18]. Установлены также зависимость кальциемии от уровня гликемического контроля и нормализация показателя при адекватной инсулинотерапии [40]. Результаты наших исследований представлены в табл. 1.

Сведения об уровне неорганического фосфора в крови больных сахарным диабетом также разноречивы. Сообщается о нормофосфатемии [1, 34], гиперфосфатемии [45] и даже о гипофосфатемии при диабете [18]. Лишь в единичных исследованиях предприняты попытки анализировать зависимость уровня кальциемии и фосфатемии от длительности и тяжести сахарного диабета, типа сахароснижающей терапии и степени выраженности диабетических осложнений, но при этом корреляционных связей установлено не было [9].

#### ОСНОВНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Наиболее информативным параметром костеобразования в настоящее время признается определение уровня остеокальцина (ОК) в крови. ОК – наиболее важный неколлагеновый белок матрикса кости (3%), метаболизм которого зависит от витамина К [6, 7]. При образовании новой кости ОК синтезируется остеобластами, причем этот процесс зависит от витамина К и стимулируется витамином D. ОК прямо влияет на гормоны, регулирующие обмен кальция (кальцитонин, паратиреоидный гормон и витамин D) [37]. Более 90% синтезируемого остеокальцина у молодых людей и около 70% – у взрослых включается в костный матрикс, а остальная часть попадает в кровоток [25]. Уровень ОК в крови повышается при болезнях, характеризующихся увеличением костного обмена. Уровень остеокальцина снижается при гипопаратиреозе, при длительном лечении глюкокортикоидными препаратами, первичном билиарном циррозе, беременности, дефиците соматотропина [7].

Опубликованы данные как о снижении содержания ОК в сыворотке больных СД типа 1, возможно,

**Таблица 1**

**Средние значения уровня кальциемии и фосфатемии у пациентов с сахарным диабетом типов 1 и 2 и в группе контроля**

Изучаемый показатель	СД типа 1 (n=76)	СД типа 2 (n=58)	Группа контроля (n=40)
Ca <sup>2+</sup> общий, ммоль/л	2,46±0,03	2,44±0,02	2,47±0,03
Ca <sup>2+</sup> ионизированный, ммоль/л	1,12±0,01	1,1±0,01	1,12±0,02
Фосфор общий, ммоль/л	1,08±0,02	1,09±0,01	1,12±0,02



Таблица 2

**Среднее значение уровня остеокальцина в сыворотке крови больных сахарным диабетом и лиц группы контроля**

Изучаемый показатель	СД типа 1 (n=76)	СД типа 2 (n=58)	Группа контроля (n=40)
Остеокальцин, нг/мл	23,56±1,72	30,18±2,1*	22,5±1,75
Норма, нг/мл	16,72-48,12	18,21-68,17	6,1-68,96

\*p<0,05 по сравнению с группой контроля.

Таблица 3

**Среднее значение уровня паратиреоидного гормона в крови больных сахарным диабетом типов 1 и 2 и у лиц группы контроля**

Изучаемый показатель	СД типа 1 (n=76)	СД типа 2 (n=58)	Группа контроля (n=40)
Паратгормон, пг/мл	39,63±2,6	40,05±2,7	35,41±2,1
Норма, пг/мл	11,09-65,05	17,05-63,12	13,99-62,04

обусловленном гипергликемией, так и о его повышении [41, 43]. Чрезвычайно мало работ посвящено данной проблеме при СД типа 2. В исследовании Т. Miazgowski сообщается о снижении содержания ОК у 28 пациентов с плохо контролируемым СД типа 2, у которых после достижения нормогликемии наблюдалось статистически достоверное повышение этого показателя, не выходящее, однако, за пределы нормальных колебаний [41]. В собственных наблюдениях (134 больных СД) средний уровень ОК не превышал нормативных значений (табл. 2).

Несмотря на повышенную секрецию ПТГ, процесс костеобразования у больных с плохо контролируемым СД типа 2 подавлен. Вместе с тем имеются данные о снижении уровня ОК при улучшении метаболического контроля СД типа 2. В ряде случаев удалось выявить связь между минеральной плотностью костной ткани и концентрацией ОК в крови больных СД типа 2 [42].

О состоянии костного метаболизма и фосфорно-кальциевого обмена свидетельствует щелочная фосфатаза (ЩФ), которая представляет собой смесь 4 изоферментов – кишечного, печеночного, костного и плацентарного происхождения [4]. Наиболее значимые изоферменты – печеночный и костный. При исключении заболеваний печени повышение активности ЩФ служит маркером изменения в костной ткани и повышенной активности остеобластов, однако ее чувствительность значительно ниже других биохимических маркеров костного метаболизма [3, 9]. При СД, особенно типа 1, чаще всего обнаруживается повышение активности общей ЩФ [9, 45], что может являться отражением функционального состояния печени.

Таким образом, литературные данные о механизме развития диабетической остеопатии остаются противоречивыми. С одной стороны, они свидетельствуют о снижении активности остеобластов, что приводит к разобщению процессов ремоделирования в сторону замедления костного метаболизма, а с другой – об усилении активности остеокластов и вследствие этого – преобладании процессов резорбции [3, 9, 17, 42].

Большая роль в регуляции гомеостаза кальция и фосфора принадлежит паратиреоидному гормону (ПТГ) [45]. Приведенные в литературе данные, полученные при изучении ПТГ при СД, крайне противоречивы. Имеются сообщения о повышенной концентрации ПТГ у больных СД, нормализующейся, по мнению ряда исследователей, при адекватной инсулинотерапии [1, 9, 10, 45]. Это обстоятельство можно объяснить ингибированием ц-АМФ инсулином, так как ц-АМФ является мощным стимулятором функции паращитовидных желез и ингибитором С-клеток щитовидной железы. При СД вследствие дефицита инсулина или резистентности тканей к нему синтез и секреция ц-АМФ увеличиваются, что приводит к гиперсекреции ПТГ [10]. Ряд исследователей отметили как снижение уровня ПТГ при СД, так и нормальное содержание гормона в крови [3, 18, 40]. Данные, полученные автором, представлены в табл. 3.

#### СОСТОЯНИЕ КОСТНО-СУСТАВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В последнее десятилетие в ряде клинических и экспериментальных исследований наблюдались изменения костной ткани при сахарном диабете [3, 10,

15, 18, 19]. Сообщения о частоте обнаружения патологических изменений костной ткани различны – от 2 до 79% [10, 13, 14, 15, 16, 22]. По данным M. Levin, потеря минерального содержания костной ткани более 10% отмечена у 50% больных СД типа 1 и у 60% больных СД типа 2 [38].

Исследователями выделены семь основных разновидностей патологических изменений костной ткани у больных сахарным диабетом: остеомиелит, остеоартропатия, потеря массы кости, локальный гиперостоз, остеопороз, самопроизвольный вывих, патологический перелом. Среди неостеомиелитических проявлений остеопороз составляет около 8%, но он может быть основой других костно-суставных изменений – остеоартропатии, переломов [10, 26, 49].

Сообщается также о таких изменениях костной системы при сахарном диабете, как остеохондроз и деформирующий спондилез, пяточная шпора и эндокраниоз [1, 10], деформирующие артрозы нижних конечностей [9], анкилозы суставов [33].

Связь костных поражений при СД с основным заболеванием подтверждается исследованиями в популяции детей, страдающих диабетом: выявлены дистрофические изменения в трубчатых и плоских костях, в большинстве случаев отмечено отставание костного возраста, наиболее выраженное у детей с тяжелым течением заболевания. Особый интерес представляют большие синдромом Мориака, который наряду с гепатомегалией, избыточным неравномерным отложением подкожного жира, склонностью к кетоацидозу и частыми гипогликемическими состояниями характеризуется задержкой физического и полового развития, запоздалой оссификацией костей и остеопорозом [13]. Вместе с тем в некоторых исследованиях патологические изменения костной системы при сахарном диабете отрицаются [50].

Состояние минеральной плотности костной ткани является одним из важнейших признаков, определяющих прочность костной ткани и соответственно ее подверженность переломам. Как известно, снижение МПКТ бедренной кости на 1 стандартное отклонение повышает риск перелома шейки бедра в 2–2,5 раза. Кроме того, скорость потери костной массы после перелома бедренной кости и риск повторного перелома также находятся в обратной зависимости от уровня МПКТ [4].

Лишь единичные исследования, включающие определение плотности костной ткани, были проведены в популяции больных сахарным диабетом. Необходимо отметить, что применение количественных методов исследования костной ткани повысило выявляемость ее патологических изменений у больных этой категории. Так, в крупном проспективном исследовании под руководством Н. Neath были учтены все случаи переломов у больных СД типов 1 и 2, частоту которых сравнивали с частотой переломов в

контрольной группе здоровых лиц с учетом возраста и пола [34]. Частота переломов у пациентов с диабетом до установления диагноза оказалась не выше, чем в контрольной группе. Риск переломов у страдающих диабетом был практически одинаковым для любых локализаций, за исключением переломов голени и лодыжек. При исследовании МПКТ позвоночника и проксимального отдела бедра с помощью двухэнергетической абсорбциометрии у больных СД типа 2 с синдромом диабетической стопы были выявлены остеопороз и остеопения соответственно в 20 и 53% случаев [26].

По мнению большинства исследователей, наиболее ранним признаком поражения костной ткани является остеопения [33, 34, 44], которая может быть умеренно выраженной и носить локальный характер, а при адекватной инсулинотерапии подвергаться обратному развитию [38]. Описаны случаи тяжелого генерализованного остеопороза с поражением нескольких отделов скелета и выраженным болевым синдромом. При этом наблюдаются спонтанные переломы трубчатых костей и тел позвонков при минимальной травме [33]. Это, как правило, пациенты молодого возраста, у которых рекальцификация скелета протекает значительно медленнее, чем у их здоровых сверстников [38].

Сообщения о влиянии степени тяжести и продолжительности сахарного диабета на частоту и распространенность диабетической остеопении противоречивы. Большинство исследователей считает, что степень выраженности костных изменений определяется тяжестью и длительностью сахарного диабета, а в  $2/3$  случаев диабетической остеопении длительность заболевания составляет 10 лет и более [3, 9, 15, 17, 33].

S. Forgacs и соавт. рассматривают диабетическую остеопению как позднее осложнение сахарного диабета [33]. По мнению M. Levin и P. McNair, возникновение остеопении совпадает с началом клинических проявлений диабета, и наибольшая потеря минерального содержания костной ткани наблюдается в первые годы болезни. С увеличением длительности заболевания потеря минерального вещества уменьшается и показатели плотности костной ткани стабилизируются на уровне 93–95% от нормы [38, 40].

Данные литературы о влиянии возраста и пола на частоту диабетической остеопатии неоднозначны. Одни авторы считают, что развитие костных изменений при сахарном диабете не зависит от этих факторов, другие поддерживают противоположную точку зрения [17, 32]. В некоторых исследованиях отмечена более тяжелая степень остеопатии у лиц, заболевших сахарным диабетом в возрасте до 20 лет, когда минерализация костной ткани не завершена [13].

Единого мнения о патогенетических механизмах диабетической остеопатии нет. Большинство исследователей

дователей полагают, что причиной диабетической остеопатии являются абсолютный или относительный дефицит инсулина и связанные с этим метаболические нарушения [1, 34]. Известно, что инсулин стимулирует биосинтез белка, транспорт аминокислот, рост клеток в различных тканях, обладает анаболическим эффектом на метаболизм костной ткани и прямым стимулирующим влиянием на синтез коллагена и гиалуроната [1, 17]. Инсулин усиливает всасывание аминокислот и кальция в кишечнике, способствует увеличению захвата аминокислот и включению их в костную ткань, повышает количество остеобластов [9]. Инсулин необходим для поддержания и обеспечения процессов дифференцировки остеобластов и их способности отвечать на другие гормональные влияния [4].

Недостаток инсулина может привести к нарушению формирования костной ткани и ее деминерализации. Чаще всего больные сахарным диабетом с костными нарушениями – это пациенты с неудовлетворительным уровнем гликемического контроля. На взаимосвязь степени компенсации метаболических процессов и выраженности процессов деминерализации костной ткани указывают многие авторы [9, 21]. Имеется предположение, что в основе остеопении при сахарном диабете лежит снижение новообразования костной ткани [18]. У больных сахарным диабетом при нормальных размерах остеонов скорость их образования снижена на 36–40% [41].

Несмотря на то что гормональный дисбаланс при сахарном диабете может быть причиной развития костной патологии, все большее внимание уделяется генетическим предпосылкам нарушения образования и перестройки скелета. В пользу генетической природы недостаточности остеогенеза при сахарном диабете свидетельствует возникновение остеопении в ряде случаев до появления признаков диабета [2, 28]. Однако S. Forgacs и J. Auwerx полагают, что зависимость выраженности костных нарушений от уровня компенсации сахарного диабета указывает на приобретенный характер нарушения костеобразования при диабете [18, 33].

M. Levin и соавт. связывают развитие патологических изменений костной ткани при сахарном диабете с увеличением образования ц-АМФ. Инсулин подавляет аденилатциклазу и образование ц-АМФ в различных тканях. В условиях дефицита инсулина уровень ц-АМФ повышается, а костная резорбция усиливается [38]. Кроме того, инсулинопения сопровождается снижением активности остеобластов, отрицательным азотистым балансом, увеличением секреции глюкокортикоидов, приводящим к уменьшению белковой костной матрицы, и диабетическим ацидозом, увеличивающим активность остеокластов [33]. В этой ситуации инсулинотерапия способствует улучшению состояния костной ткани.

Часть авторов высказывает мнение о невропатической природе костных изменений при сахарном диабете [23, 33, 39], другие, учитывая преимущественное поражение костно-суставного аппарата конечностей, предполагают важную роль сосудистых осложнений диабета [8, 27, 29, 46].

Несмотря на достижения в исследовании механизмов и проявлений патологических изменений костной ткани при сахарном диабете, отсутствует единое мнение о характере, частоте и причинах изменений скелета в условиях контролируемой гипергликемии. Наиболее вероятным объяснением разногласий в оценке частоты костных поражений при сахарном диабете являются неоднородность и немногочисленность обследуемого контингента больных, использование различных методов оценки состояния костной ткани.

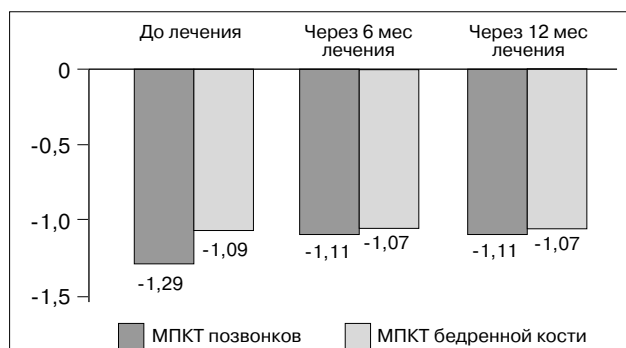
## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

До недавнего времени самым распространенным методом исследования костной системы был рентгенологический. Но он позволяет выявить остеопороз при потере костью 20–30% минеральных веществ, а кроме того, в оценке рентгенограмм имеется определенная доля субъективизма [4].

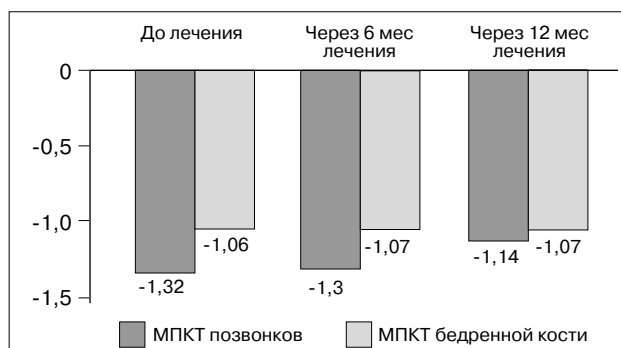
В настоящее время широко используют методы оценки плотности костной ткани, позволяющие качественно и количественно установить степень минерализации кости. К ним относятся двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), позвоночная и периферическая количественная компьютерная томография (QCT/pQCT) и количественное ультразвуковое исследование [4].

Метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), используемый в диагностике патологии костной ткани, дает возможность определить содержание гидроксиапатита на единицу поверхности кости, т.е. костную минеральную плотность [5]. При отклонении от среднестатистической пиковой костной плотности на  $-2,5$  стандартных отклонений и более можно диагностировать остеопороз. В тех случаях, когда это отклонение находится в пределах от  $-1,0$  до  $-2,5$ , ставят диагноз остеопении [5]. Очевидно, данный метод может быть использован как «золотой стандарт» в определении МПКТ [21].

Создание совершенной регистрирующей аппаратуры и получение ряда новых остеотропных радиофармпрепаратов (РФП) с заданными свойствами позволило радиоизотопным исследовательским тестам заметно потеснить классические рутинные методы диагностики, а во многих случаях стать уникальными методами получения объективной информации [12, 47, 48]. Применение методов радионук-



**Рис. 2.** Динамика МПКТ по данным денситометрии на фоне терапии эргокальциферолом и карбонатом кальция ( $n=20$ ).



**Рис. 3.** Динамика МПКТ по данным денситометрии на фоне терапии ксидифоном и карбонатом кальция ( $n=20$ ).

лидной остеосцинтиграфии с фосфатными комплексами, обладающих высокой остеоувствительностью, вполне оправдано у больных сахарным диабетом типов 1 и 2 [20, 36].

#### ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ОСТЕОПАТИИ

Достижение и поддержание стабильной компенсации СД является важнейшим условием предупреждения и лечения диабетической остеопатии (ДО). По данным литературы, специфической антирезорбтивной терапии у пациентов с ДО не существует. В опубликованных исследованиях использовались антирезорбтивные средства, широко применяемые в общей популяции. В исследовании на фоне лечения витамином  $D_3$  – рокалтролом показатели МПКТ улучшались [9]. Применение комбинированной терапии рокалтролом (1,5 мкг/сут) и остеонином (600 мг) в течение 7–8 мес позволило добиться положительной динамики всех показателей фосфорно-кальциевого обмена и увеличения МПКТ [9].

Одним из наиболее эффективных антирезорбтивных средств является алендронат [4]. В исследовании, проведенном с участием 30 пациентов, страдающих сахарным диабетом типов 1 и 2, применяли алендронат в дозе 10 мг/сут с добавлением 1000 мг карбоната кальция в течение 6 мес. После проведенного лечения МПКТ у всех пациентов увеличилась на  $2,0 \pm 0,4\%$  [3].

С учетом сложной экономической ситуации в России было проведено исследование влияния отечественных антирезорбтивных препаратов для лечения остеопатий при СД. Препаратами выбора были

ксидифон (этидроновая кислота) и эргокальциферол (витамин  $D_2$ ). Терапию проводили в 2 группах по 20 пациентов с сахарным диабетом типов 1 и 2. Применяли следующую схему: больные первой группы получали ксидифон (2% водный раствор) по 2 столовые ложки в день в течение 12 мес с перерывом на 2 нед каждые 2 мес. Пациенты второй группы принимали эргокальциферол в дозе 1000 МЕ в день в течение 12 мес. Всем больным рекомендована диета, обогащенная кальцием.

Эффективность терапии оценивали с помощью двухэнергетической абсорбциометрии. Через 12 мес был достигнут достоверный ( $p < 0,001$ ) антирезорбтивный эффект [3]. Результаты исследования представлены на рис. 2 и 3.

Учитывая, что стоимость курса лечения указанных препаратов в несколько раз ниже по сравнению с зарубежными аналогами, не вызывает сомнений целесообразность применения отечественных фармакопрепаратов. Предложенный рациональный терапевтический подход позволяет осуществлять лечебные мероприятия при остеопатиях диабетического генеза. Эту группу препаратов можно назвать «старыми-новыми» медикаментозными средствами, обладающими высокой терапевтической эффективностью.

Таким образом, проблема оптимизации диагностики и терапии костной патологии при СД несомненно требует самого пристального внимания. Биомедицинские исследования, направленные на выявление этиологии и патогенеза диабетической остеопатии, будут способствовать созданию более эффективных методов профилактики и терапии данного осложнения сахарного диабета.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М.И., Хасанова Э.Р., Мкртумян А.М. О патогенезе диабетической остеопатии // *Клин. мед.* – 1988. – № 3. – С. 86–88.

2. Беневоленская Л.И., Финогенова С.А. Генетика остеопороза: II. Изучение роли гена рецептора витамина D // *Остеопороз и остеопатии.* – 2000. – № 3. – С. 28–32.  
3. Вартамян К.Ф. Состояние костной ткани при сахарном

- диабете // Диабетогрфия. – 1997. – № 10. – С. 18–20.
4. Дедов И.И., Марова Е.И., Рожинская Л.Я. Остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения // Методическое пособие для врачей. – М., 1999. – 63 с.
  5. Дедов И.И., Чернова Т.О., Григорян О.Р., Игнатков В.Я. Костная денситометрия в диагностике и мониторинге остеопатий // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 3. – С. 16–19.
  6. Ермакова И.П., Пронченко И.А. Современные биохимические маркеры в диагностике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 24–27.
  7. Марова Е.И. Классификация остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 8–12.
  8. Мелешкевич Т.А., Гурьева И.В., Аметов А.С. Клинико-функциональные корреляции синдрома диабетической стопы и диабетической ретинопатии // IV Всероссийский конгресс эндокринологов. – Актуальные проблемы современной эндокринологии: Сборник тезисов. – СПб, 2001. – С. 130.
  9. Мкртумян А.М. Особенности минерального обмена и костной системы при некоторых эндокринных заболеваниях: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2000. – 290 с.
  10. Мкртумян А.М. Оценка состояния костной ткани у больных сахарным диабетом // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 1. – С. 27–30.
  11. Новичков С.И., Обанина Н.Ф., Свешников Ф.Ф., Смотрова Л.А. Плотность минеральных веществ в костях скелета больных сахарным диабетом при лечении переломов методом чрескостного остеосинтеза // Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: Тезисы конференции. – М., 2000. – С. 115
  12. Поцыбина В.В., Касаткин Ю.Н. Остеосцинтиграфия: Учебное пособие // РМАПО. – М., 2002. – 75 с.
  13. Ремизов О.В. Поражение опорно-двигательной системы у детей, больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 22 с.
  14. Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Д. Остеопороз: Пер. с англ. – М.–СПб.: Бином, Невский диалект, 2000. – 560 с.
  15. Ульянова И.Н., Токмакова А.Ю., Чернова Т.О., Анциферов М.Б. Минеральная плотность костной ткани у больных с диабетической остеоартропатией // Остеопороз и остеопатии. – 2002. – № 2. – С. 13–18.
  16. Холодова Е.А., Шепелькевич А.П., Мохорт Т.В. и др. Факторы риска генерализованной и локальной остеопении у больных СД типа 1 // Остеопороз и остеопатии. – 2002. – № 2. – С. 18–22.
  17. Чечурин Р.Е., Аметов А.С. Сахарный диабет I типа и остеопороз // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 1. – С. 2–5.
  18. Auwerx J., Dequeker J., Bouillon R. Mineral metabolism and bone mass at peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus // Diabetes. – 1988. – Vol. 37, N 1. – P. 8–12.
  19. Barnett S.J., Shield J.P.H., Potter M.J., Baum J.D. Foot pathology in insulin dependent diabetes // Arch. Dis. Child. – 1995. – Vol. 73. – P. 151–153.
  20. Becker W. Imaging osteomyelitis and the diabetic foot // Quart. J. nucl. Med. – 1999. – Vol. 43, N 1. – P. 9–20.
  21. Bilezikian J.P., Morishima A., Bell J., Grumbach M.M. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 599–603.
  22. Borssen B., Bergenheim T., Lithner F. The epidemiology of foot lesion in diabetic patients aged 15–50 years // Diabetic Med. – 1990. – Vol. 7. – P. 438–444.
  23. Boulton A.M. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview // Diabetic. Med. – 1996. – Vol. 13 (suppl 1). – P. S12–S16.
  24. Bradshaw T.W. Aetiopathogenesis of the Charcot foot: an overview // Pract. Diabetes Int. – 1998. – Vol. 15. – P. 15(1).
  25. Calvo M.S., Eyre D.R., Gundberg C.M. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover // Endocr. Rev. – 1996. – Vol. 17. – P. 333–367.
  26. Caputo G.M., Ulbrecht J., Cavanagh P.R. et al. Assessment and management of foot disease in patient with diabetes // New Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 31, N 13. – P. 854–860.
  27. Cavanagh P.R., Ulbrecht J., Caputo G.M. Biomechanical aspects of diabetic foot disease: aetiology, treatment and prevention // Diabetic Med. – 1996. – Vol. 13 (suppl). – P. S17–S22.
  28. Childs M., Armstrong D.G., Edelson G.W. Is Charcot arthropathy a late sequela of osteoporosis in patients with diabetes mellitus? // J. Foot. Ankle Surg. – 1998. – Sep., 37:5, 437–439; discussion 449.
  29. Cohen H.N., Donnelly T., Fogelman I. et al. Assessment of skeletal metabolism in diabetes // In Proceedings of the International Symposium on Osteoporosis. – Jerusalem, Israel, 1981. – P. 105.
  30. Diabetes Atlas 2000 Editorial Committee // International Diabetes Federation, 2000. – 333 p.
  31. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group // WHO Technical Report Series, 1985. – N 727.
  32. Fogh-Andersen N., McNair P., Moller-Petersen J., Madsbad S. Lowered serum ionized calcium in insulin treated diabetic subjects // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1983. – Vol. 43. – P. 93–97.
  33. Forgacs S. Bones and joints in diabetes mellitus. – Budapest, 1982. – 188 p.
  34. Heath H., Lambert P.W., Service F.G., Arnaud S.B. Calcium homeostasis in diabetes mellitus // J. clin. Endocr. – 1979. – Vol. 49. – p. 462–466.
  35. Kanda T., Wada M., Kubota M. A study of osteopenia in elderly diabetic patients // Osaka General Hospital. – Nippon Ronen Igakkai Zasshi. – 1995. – Vol. 32. – P. 183–189.
  36. Knor J., Kroger E., Strizke P. Deconvolution analysis of <sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphonates kinetics in metabolic bone disease // Europ. J. Nucl. Med. – 1981. – Vol. 6. – P. 63–67.
  37. Kruse K., Kracht U. Evaluation of serum osteocalcin as an index of altered bone metabolism. // Europ. J. Pediatr. – 1986. – Vol. 145. – P. 27–33.
  38. Levin M.E., Boisseau V.C., Avioli L.V. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes // New Engl. J. Med. – 1976. – Vol. 294. – P. 241–245.
  39. Marks R., Myerson M. Neuroarthropathy // The Foot. – 1995. – Vol. 5, N 4. – P. 185–193.
  40. McNair P., Christiansen M.S., Madsbad S. et al. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus // Acta Endocrinol. – 1981. – Vol. 96. – P. 81–86.
  41. Miazgowski T., Andrysiak-Mamos E., Pynka S. et al. The evaluation of bone mineral density and selected markers of bone turnover in patients with insulin dependent diabetes mellitus // Przegł. Lek. – 1997. – Vol. 54, 37-8. – P. 533–539.
  42. Okazaki R., Totsuka Y., Hamano K. et al. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover // J. clin. Endocrin. – 1997. – Vol. 82, N 9. – P. 2915–2920.

43. *Orwoll E.S.* Osteoporosis in men // *Endocr. Rev.* – 1995. – Vol. 16. – P. 87–116.
44. *Purewal T.S.* Charcot's diabetic neuroarthropathy: pathogenesis, diagnosis and management // *Practical Diabetes International.* – 1996. – Vol. 13, N 3. – P. 88–91.
45. *Schaerstrom R., Hamfelt A., Soderhjelm L.* Parathyroid hormone and calcitonin in diabetes mellitus // *Upsala J. Med. Sci.* – 1986. – Vol. 91, N 1. – P. 99–101.
46. *Tomas M.B., Patel M., Marwin S.E., Palestro C.J.* The diabetic foot // *Brit. J. Radiol.* – 2000. – Vol. 73, N 868. – P. 443–450.
47. *Unal S.N., Baktiroglu S., Cantez S.* Comparison of Tc-99m methylen diphosphonate, Tc-99m human immune globulin, and Tc-99m-labeled white blood cell scintigraphy in the diabetic foot // *Clin. Nucl. Med.* – 2001. – Vol. 26, N 12. – P. 1016–1021.
48. *Vesco L., Boulahdour H., Hamissa S.* et al. The value of combined radionuclide and magnetic resonance imaging in the diagnosis and conservative management of minimal or localized osteomyelitis of the foot in diabetic patients // *Metabolism.* – 1999. – Jul, 48 (7). – P. 922–927.
49. *Wakasugi M., Wakao R., Tawata M.* et al. Bone mineral density measured by dual energy X – ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Bone.* – 1994. – Vol. 14. – P. 29–33.
50. *Young M.J., Selby P.L., Marshall A.* et al. Does osteoporosis increase the risk of Charcot neuroarthropathy? // *Diabet. Med.* – 1994. – Vol. 11 (suppl 1). – P. 30.

## SUMMARY

### Clinical and diagnostic aspects of osteopathy in diabetes mellitus

*Vartanyan K.F.*

The modern concept of pathogenesis of diabetic osteopathy is presented. The data on decrease of bone mineral density in diabetes mellitus of the 1 and 2 types and the state of phosphorus and calcium balance is represented. The separate section is devoted to the role of osteal markers in metabolism of an osteal tissue in diabetes mellitus. The issue of the most accurate method for diabetic osteopathy diagnostics is surveyed. The possible approaches to therapy of diabetic osteopathy are stated.

**Keywords:** diabetes mellitus, osteopathy, bone mineral density, densitometry, therapy.

# Трудности дифференциальной диагностики при неспецифических колитах

О.В. Головенко, Т.Л. Михайлова, В.В. Веселов, Л.Л. Капуллер,  
И.Л. Халиф, Н.В. Костенко

(Государственный научный центр колопроктологии Минздрава РФ, Москва)

**РЕЗЮМЕ**

Обследовано 1090 больных неспецифическими колитами, у 13% из которых не удалось провести дифференциальный диагноз между НЯК и БКТК из-за наличия синдрома «перехлеста» клинических, эндоскопических и морфологических признаков этих заболеваний. Трудности дифференциальной диагностики обусловлены однотипной клинической картиной, трансмуральным характером поражения стенки толстой кишки, противопоказаниями к использованию инструментальных методов исследований при тяжелых формах заболеваний, недостаточной информативностью результатов гистологического исследования биоптатов толстой кишки.

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит, болезнь Крона толстой кишки, недифференцируемый колит, дифференциальная диагностика.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Неспецифические колиты – воспалительные заболевания толстой кишки неизвестной этиологии, характеризующиеся гнойно-язвенным поражением толстой кишки и развитием разнообразных кишечных и внекишечных осложнений. Обычно к этой группе заболеваний относят неспецифический язвенный колит (НЯК) и один из клинических вариантов болезни Крона (БК) – болезнь Крона толстой кишки (БКТК).

НЯК – хроническое заболевание, при котором диффузное воспаление, локализованное в пределах слизистой оболочки, поражает только толстую кишку на разном протяжении, в то время как при БК в патологический процесс могут вовлекаться любые отделы пищеварительного тракта – от полости рта до анального канала [1, 2, 11, 16, 17, 18].

Течение, прогноз и лечебная тактика при НЯК и БКТК имеют существенные различия, которые определяют актуальность дифференциальной диагностики в группе неспецифических колитов. БКТК невозможно излечить ни консервативными, ни хирургическими методами, а больной НЯК после тотальной колэктомии считается излеченным. Рецидивирую-

щий характер течения болезни Крона толстой кишки, вероятность поражения других отделов ЖКТ вынуждают проводить длительную консервативную терапию, выполняя оперативные вмешательства только при развитии осложнений. Операции заключаются в экономных резекциях пораженных сегментов кишки или их хирургическом отключении. При НЯК, даже при ограниченном поражении толстой кишки, производят колпроктэктомии или субтотальную резекцию ободочной кишки [1, 2, 5, 9, 17, 18]. Восстановительно-реконструктивные операции с формированием илеоанального резервуарного анастомоза, которые часто выполняют при НЯК, противопоказаны при БКТК из-за высокой частоты поражения резервуара и необходимости его ликвидации при рецидивах [6, 4, 8]. Этиология НЯК и БК до сих пор неизвестна, поэтому диагноз этих заболеваний по-прежнему верифицируют на основании клинических симптомов и результатов эндоскопического, рентгенологического и морфологического исследований.

На первый взгляд, существует достаточное количество диагностических признаков, облегчающих дифференциальную диагностику между НЯК и БКТК (см. таблицу).

**Клинические, эндоскопические и морфологические признаки НЯК и БКТК**

Показатель	НЯК	БКТК
<b>Клинические признаки</b>		
Значительное количество крови в стуле	Да	Иногда
Слизь	Да	Иногда
Системные симптомы	Иногда	Часто
Узловатая эритема	Иногда	Часто
Гангренозная пиодермия	Иногда	Редко
Увеит /эписклерит	Иногда	Часто
Анкилозирующий спондилит	Иногда	Иногда
Боль	Иногда	Часто
Инфильтрат и абсцессы брюшной полости	Нет	Да
Выраженное перианальное поражение	Нет	Часто
Свищи (за исключением перианальных)	Нет	Часто
Ректовагинальные свищи	Иногда	Часто
Кишечная непроходимость	Редко	Часто
Ответ на антибиотики	Нет	Часто
Рецидивы после операции	Нет	Да
Пациенты курят в настоящее время	Редко	Часто
Пациенты курили в прошлом	Часто	Редко
Аппендэктомия в анамнезе	Редко	Иногда
<b>Эндоскопические признаки</b>		
Распространение поражений	Диффузное, в проксимальном направлении, концентрическое, поражение прямой кишки	Прерывистое, в дистальном направлении, эксцентрическое, поражение прямой кишки в 50% случаев
Слабо выраженное обострение	Гиперемия, исчезновение сосудистого рисунка, грануляции слизистой оболочки, повышенная ранимость, легкая кровоточивость	Афты, окруженные нормальной слизистой оболочкой, отсутствие кровоточивости
Выраженное обострение	Плоские, сливающиеся язвы, гнойный экссудат, гиперемия слизистой оболочки с диффузными спонтанными кровотечениями	Продольные щелевидные язвы, рельеф слизистой оболочки в виде «булыжной мостовой», гиперемия, спонтанные кровотечения, свищевые ходы
Ремиссия	Отсутствие гаустр, псевдополипы, сужение просвета, мостики из слизистой оболочки	Небольшое число псевдополипов, рубцовые деформации, стриктуры, стенозы
<b>Гистологические признаки</b>		
Воспалительная инфильтрация	В слизистой оболочке	Трансмуральная
Полнокровие	Значительное	Незначительное
Отек	Незначительный	Выраженный
Лимфоидная гиперплазия	Очаговая – в слизистой оболочке	Во всех слоях
Крипт-абсцессы	Часто	Редко
Щелевидные язвы	Нет	Да
Дисплазия эпителия	Часто	Редко
Саркоидные гранулемы	Нет	45–55%
Метаплазия панетовских клеток	Часто	Редко
Содержание муцина	Снижено	Нормальное



В связи с тем что реагирование слизистой оболочки толстой кишки на различные повреждающие воздействия строго ограничено, все клинические, эндоскопические, морфологические, биохимические и иммунологические признаки, обнаруживаемые при НЯК и БКТК, не являются специфическими, т.е. могут встречаться при колитах любой этиологии [2, 7, 13, 15].

Первым этапом дифференциальной диагностики при подозрении на НЯК или БКТК должно быть исключение у больного специфического колита (инфекционного, медикаментозного, токсического и т. д.), этиологию которого установить возможно. Успех правильной диагностики специфических колитов определяется тщательным анализом анамнеза заболевания.

Многие специалисты считают, что достоверно дифференцировать неспецифические колиты от инфекционных возможно не ранее чем через 8–12 нед после манифестации заболевания, так как даже в хорошо оснащенных клиниках невозможно выявить все потенциальные бактериальные, вирусные, протозойные агенты. Большинство инфекционных колитов самокупируются в эти сроки, но даже при длительности заболевания более 12 нед диагноз НЯК или БКТК не следует считать безусловным, так как у пациента возможно протозойное или туберкулезное поражение толстой кишки. Достоверность диагноза всегда должна ставиться под сомнение при первой атаке НЯК или БКТК [2, 13].

К сожалению, при остром течении заболеваний гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки малоинформативно в дифференциальной диагностике инфекционных колитов от НЯК, так как характерные для НЯК признаки (деформация крипт, уменьшение количества бокаловидных клеток) можно выявить не ранее чем через 6–8 нед от возникновения первых симптомов заболевания [3, 7, 12, 20].

Наиболее трудна дифференциальная диагностика у больных неспецифическими колитами. Клиническая картина при НЯК и БКТК во многом схожа и характеризуется диареей с примесью крови, абдоминальным болевым синдромом, интоксикацией, кишечными и внекишечными осложнениями. Однако у пациентов с БКТК из-за трансмурального и прерывистого поражения стенки толстой кишки болевой синдром и интоксикация, как правило, преобладают над диарейным синдромом.

Из-за отсутствия абсолютных диагностических критериев диагноза НЯК и БКТК устанавливают, основываясь на относительных диагностических критериях. Единых, официально утвержденных диагностических критериев НЯК и БК, аналогичных Римским критериям для функциональных заболеваний кишечника, не существует. Чаще всего в спе-

циальной литературе упоминаются критерии достоверных диагнозов этих заболеваний, разработанные английским гастроэнтерологом Lennard-Jones [11].

#### КРИТЕРИИ ДОСТОВЕРНОГО ДИАГНОЗА БОЛЕЗНИ КРОНА ПО LENNARD-JONES (1989):

- поражение участка от полости рта до анального канала: хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ или щек; пилородуоденальное поражение, поражение тонкой кишки, хроническое перианальное поражение;
- прерывистый характер поражения;
- трансмуральный характер поражения: язвы-трещины, абсцессы, свищи;
- фиброз, стриктуры;
- лимфоидная ткань (гистология): афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления;
- муцин (гистология): нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки;
- гранулемы.

*Достоверный диагноз БК ставят при наличии как минимум 3 относительных критериев (от 1 до 6), а при выявлении гранулемы – еще одного относительного критерия (от 1 до 6).*

#### КРИТЕРИИ ДОСТОВЕРНОГО ДИАГНОЗА НЯК ПО LENNARD-JONES (1989):

- поражение прямой кишки (эндоскопия) и части или всей толстой кишки (эндоскопия, ирригоскопия);
- непрерывный характер воспаления слизистой оболочки толстой кишки без гранул (гистология).

Несмотря на использование комплекса инструментальных и лабораторных методов исследований, у 10–15% больных неспецифическими колитами не удается провести дифференциальный диагноз между НЯК и БКТК. Зарубежные специалисты ставят в таких случаях диагноз *indeterminate colitis*, т.е. неопределенный, неуточненный колит [8, 21, 19, 14, 21]. Мы предлагаем русский эквивалент диагноза *indeterminate colitis* – недифференцируемый неспецифический колит (ННК). Это словосочетание, на наш взгляд, наиболее точно характеризует ситуацию, когда невозможно провести дифференциацию между НЯК и БКТК – очень близкими нозологическими формами в группе хронических язвенных поражений толстой кишки неизвестной этиологии.

Причины, вызывающие дифференциально-диагностические проблемы в группе неспецифических колитов, мало изучены не только отечественными, но и зарубежными гастроэнтерологами и колопроктологами.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить факторы, обуславливающие трудности дифференциальной диагностики у больных неспецифическими колитами.

## ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Под наблюдением находились 1162 пациента с язвенным поражением толстой кишки, которые проходили стационарное обследование и лечение в ГНЦ колопроктологии МЗ РФ в 1994–2001 гг. Всем больным проведено комплексное обследование, которое включало микробиологический, эндоскопический, рентгенологический, ультразвуковой, гистологический и иммунологический методы.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании анамнестических данных и результатов обследования 1162 больных с язвенным поражением толстой кишки 1090 из них (94%) были включены в группу неспецифических колитов. 722 больным (67%) из группы неспецифических колитов был поставлен диагноз «достоверный НЯК», 223 (20%) – «достоверная БКТК». Остальные 72 пациента (6%) составили группу «прочие колиты», в которую включены 17 больных с колитами установленной этиологии (ишемического, медикаментозного, токсического, инфекционного генеза и др.) и больные с диагнозами «вероятный НЯК» (35 человек) и «вероятная БКТК» (20 человек).

145 пациентам (13%) из группы неспецифических колитов не удалось провести дифференциальную диагностику между НЯК и БКТК. Им был поставлен диагноз ННК. С учетом разработанных нами диагностических критериев диагноз ННК правомочен при наличии непрерывного гнойно-язвенного поражения слизистой оболочки толстой кишки с обязательным вовлечением прямой кишки в сочетании с одним или двумя диагностическими критериями БК:

- трансмуральный характер поражения стенки толстой кишки (глубокие язвы, распространяющиеся за пределы слизистой оболочки, и/или стриктуры толстой кишки, и/или трансмуральная лимфо-плазмодитарная инфильтрация стенки толстой кишки без лимфоидных скоплений);
- хроническое поражение анального канала и перианальной области (параректальные свищи и трещины анального канала);
- поражение терминального отдела подвздошной кишки.

У больных категории ННК при проведении колоноскопии отмечен синдром «перехлеста» эндоскопи-

ческих признаков НЯК и БКТК. В 54 случаях (37%) на фоне типичной эндоскопической картины НЯК выявлялись глубокие щелевидные язвы, характерные для БКТК; у 36 пациентов (26%) развились перианальные осложнения, у 27 (18%) – язвенное поражение терминального отдела подвздошной кишки; у 28 (19%) больных отмечались два признака БКТК – глубокие язвенные дефекты, распространяющиеся за пределы слизистой оболочки толстой кишки и сочетающиеся с перианальными поражениями или терминальным илеитом.

Из 145 больных, которым был поставлен диагноз ННК, у большинства (56,6%) наблюдалась тяжелая форма заболевания. Сложность дифференциальной диагностики при тяжелых формах колитов любого генеза во многом обусловлена трудностями инструментального обследования пациентов. Ирригоскопия или полный осмотр толстой кишки при колоноскопии противопоказаны из-за опасности ее перфорации. Осмотр дистальных отделов толстой кишки возможен только опытным эндоскопистом. Во время исследования необходима постоянная аспирация воздуха из просвета кишки для профилактики развития токсической дилатации. Предварительная подготовка к колоноскопии с помощью слабительных средств или клизм при тяжелых формах колитов противопоказана.

У некоторых больных с тяжелыми формами НЯК на ранних стадиях заболевания выявляется «ложная» дискретность поражения слизистой оболочки толстой кишки. В такой ситуации возможна неправильная интерпретация эндоскопической картины как типичной для БКТК. Однако характерные признаки НЯК могут появляться в течение нескольких недель, поэтому в таких сложных диагностических случаях окончательный диагноз возможно поставить лишь при динамическом наблюдении, повторных эндоскопических исследованиях с обязательной биопсией из визуально не измененных участков толстой кишки.

При среднетяжелой атаке диагноз ННК верифицирован нами в 38,6%, а при легкой – лишь в 4,8% случаев. В то же время диагнозы «вероятный НЯК» и «вероятная БКТК» были характерны для больных с легкими формами колитов, так как в этих случаях «смазывались» типичные эндоскопическая и морфологическая картины НЯК или БКТК. Для окончательного уточнения нозологической формы колита у пациентов данной категории необходимы повторные эндоскопические и морфологические исследования, выполняемые в фазу обострения заболевания.

При проведении дифференциальной диагностики наиболее полезно патоморфологическое исследование препаратов толстой кишки, полученных при оперативных вмешательствах или на вскрытии.

Гистологическое же исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки во многих клинических ситуациях недостаточно информативно. Так, при обследовании 1162 больных с язвенным поражением толстой кишки гранулемы (высокоспецифичный маркер БК) не были выявлены ни в одном случае. У всех 145 пациентов с диагнозом ННК определялась лимфоплазмозитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. При хроническом течении заболевания отмечались также деформация крипт, снижение количества бокаловидных клеток. Выявленные гистологические изменения свидетельствовали о наличии хронического неспецифического воспаления, однако не позволяли провести дифференциацию между НЯК и БКТК. К сожалению, при биопсии, которую выполняют во время ректороманоскопии или колоноскопии, в срез редко попадает подслизистая основа и не всегда удается получить достаточное количество материала для того, чтобы патоморфолог смог выявить диагностически значимые признаки НЯК или БКТК. Как правило, в повседневной практике берут 1–2 биоптата, хотя при подозрении на НЯК или БКТК во всех случаях необходимо выполнять «ступенчатую» биопсию и забирать материал из различных сегментов кишечника, в том числе и визуально не измененных.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002. – 128 с.
2. Adler G. Morbus Crohn – Colitis ulcerosa. – Berlin, 1996. – 406 S.
3. D'Haens G., Geboes K., Peeters M. et al. Patchy inflammation associated with distal ulcerative colitis: A prospective endoscopic study // Amer. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 92. – P. 1275–1279.
4. Fazio V.W., Ziv Y., Curch J.M. et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients // Ann. Surgery. – Vol. 222, Number 2, August 1995. – P. 122–128.
5. Hanauer S.B. Therapeutic expectations: medical management of ulcerative colitis. P. 111–113. // Theodore M. Bayless, Stephen B. Hanauer, editors. Advanced therapy of inflammatory bowel disease. – Hamilton/London: B.C. Decker Inc., 2001.
6. Handelsman J.C., Gottlieb L.M., Hamilton S.R. Crohn's disease as a contraindication to Kock pouch (continent ileostomy) // Dis. Colon. Rectum. – 1993. – Vol. 36. – P. 840–843.
7. Jenkins D., Balsitis M., Gallivan S. et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative // J. Clin. Pathol. – 1997. – Vol. 50. – P. 93–105.
8. Kanas E., Matikainen M., Mattila J. Is “indefinite colitis” Crohn's disease in the long-term follow-up? // Int Surg. – 1994. – Apr-Jun. – Vol. 79(2). – P. 120–123.

#### ВЫВОДЫ

1. У 13% больных неспецифическими колитами не удается провести дифференциальную диагностику между НЯК и БКТК из-за наличия синдрома «перехлеста» клинических, эндоскопических и морфологических признаков НЯК и БКТК. Этим пациентам целесообразно ставить клинический диагноз неспецифического недифференцируемого колита.

2. Дифференциально-диагностические трудности, как правило, возникают при первой атаке и тяжелых формах неспецифических колитов.

3. Трудности дифференциальной диагностики между НЯК и БКТК обусловлены однотипной клинической картиной, трансмуральным характером поражения стенки толстой кишки, противопоказаниями к использованию инструментальных методов исследований при тяжелых формах заболеваний; недостаточной информативностью результатов гистологического исследования биоптатов толстой кишки.

4. У пациентов с острым течением НЯК дифференциально-диагностические проблемы могут быть обусловлены «ложной» дискретностью поражения слизистой оболочки толстой кишки, так как типичная эндоскопическая картина НЯК обычно формируется в течение 8–12 нед от начала заболевания.

9. Kelly K.A. Therapeutic expectations: surgical management of ulcerative colitis. – P. 171–178 // Theodore M. Bayless, Stephen B. Hanauer, editors. Advanced therapy of inflammatory bowel disease. – Hamilton/London: B.C. Decker Inc., 2001.
10. Lee K.S., Medline A., Shockey S. Indeterminate colitis in the spectrum of inflammatory bowel disease // Arch. Pathol. Labor. Med. – 1979. – Vol. 103. – P. 173–176.
11. Lennard-Jones J.E. Classification of inflammatory bowel disease // Scand. J. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 24 (suppl 170). – P. 2–6.
12. Levine T.S., Tzardi M., Mitchell S. et al. Diagnostic difficulty arising from rectal recovery in ulcerative colitis // J. Clin. Pathol. – 1996. – Vol. 49. – P. 319–323.
13. Marion J.F., Rubin P.H., Present D.H. Differential diagnosis of chronic ulcerative colitis and Crohn's disease // Kirsner J.B., Shorter R.G., eds. Inflammatory bowel disease, 5th ed. – Baltimore: Williams a. Wilkins, 2000. – P. 315–325.
14. Marcello P.W., Schoetz D.J., Roberts P.L. et al. Evolutionary changes in the pathologic diagnosis after the ileoanal pouch procedure // Dis. Colon. Rectum. – 1997. – Vol. 40. – P. 263.
15. Morson B.C., Dawson I.M.P. Gastrointestinal Pathology. 2nd ed. – Oxford, Blackwell, 1979. – P. 732
16. Riddel R.H. Pathology of idiopathic inflammatory bowel disease // Kirsner J.B., Shorter R.G., editors. Inflammatory Bowel Disease, 5th edn. – Baltimore: Williams and Wilkins, 2000. – P. 427–450.
17. Saunders M.D., Surawicz C.M. Crohn's disease of the colon // Lawrence J. Brandt, editor-in-chief. Clinical practice of gastroenterology. – Vol. 1. – Philadelphia:

- Churchill Livingstone, 1999. – P. 685–695.
18. *Sninsky C.A.* Ulcerative colitis // Lawrence J. Brandt, editor-in-chief, Clinical practice of gastroenterology. – Vol. 1. – Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999. – P. 673–684.
19. *Stewenius J., Adnerhill I., Ekelund G.R.* et al. Risk of relapse in new cases of ulcerative colitis and indeterminate colitis // Dis. Colon. Rectum. – 1996. – Vol. 39. – P. 1019–1025.
20. *Tanaka M., Riddell R.H.* The pathological diagnosis and differential diagnosis of Crohn's disease // Hepatogastroenterology. – 1990. – Vol. 37. – P. 18–31.
21. *Yu C.S., Pemberton J.H., Larson D.* Ileal pouch-anal anastomosis in patients with indeterminate colitis: long-term results // Dis. Colon. Rectum. – 2000. – Vol. 43. – P. 1487–1496.

## SUMMARY

**Difficulties of differential diagnostics at nonspecific colitis**

*Golovenko O.V., Mikhaylova T.L., Veselov V.V., Kapuller L.L.,  
Khalif I.L., Kostenko N.V.*

1090 patients with nonspecific colitis were inspected. In 13% of them it was impossible to differentiate UC and CDLI because of "overlap" of clinical, endoscopic and morphological features of these diseases. The difficulties of differential diagnostics are determined by similar clinical presentation, transmural involvement of the large intestine wall, contraindications for instrumental methods of diagnostics in severe forms of diseases; equivocal data of histological investigation of large intestine biopsies.

**Keywords:** ulcerative colitis, Crohn's disease of large intestine, indeterminate colitis, differential diagnostics.

УДК 616.24-002-053.8

## Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике\*

### ВВЕДЕНИЕ

**В**небольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым заболеваниям человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. Накоплено достаточно данных для выработки национальных рекомендаций по ведению больных ВП. Основная цель клинических рекомендаций – улучшение диагностики и качества лечения больных ВП в амбулаторной практике и стационаре.

Рекомендации адресованы прежде всего терапевтам и пульмонологам поликлиник и стационаров, реаниматологам, клиническим фармакологам, преподавателям медицинских вузов, а также могут представлять интерес для врачей других специальностей.

Клинические рекомендации могут послужить основой разработки стандартов оказания медицинской помощи на федеральном и региональном уровнях.

В практических рекомендациях основное внимание уделено вопросам диагностики и антибактериальной терапии ВП у взрослых. В то же время за рамками рекомендаций оказались такие важные проблемы, как ВП у пациентов с тяжелыми дефектами иммунитета (ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания и др.), восстановительное лечение и реабилитация больных, перенесших ВП, и другие, которые, по мнению авторов, должны быть предметом отдельного обсуждения.

Эксперты попытались критически оценить обоснованность различных подходов к диагностике и лечению ВП с позиций доказательной медицины. С этой целью представленные рекомендации классифицированы в соответствии с уровнем доказательности. Данный подход выглядит строго обоснованным для разработки алгоритма диагностики и обследования пациентов с ВП.

Вместе с тем возникли некоторые проблемы с определением уровней доказательности рекомендаций по антибактериальной терапии. Очень сложно корректно применить деление на уровни доказательности в отношении выбора антибиотиков. Это связано с тем, что большинство рандомизированных клинических исследований антибиотиков проводится до начала их широкого применения, когда уровень резистентности к ним минимальный.

Кроме того, следует учитывать региональные особенности резистентности микроорганизмов. Поэтому не всегда возможно распространять на Россию данные исследований, проведенных в других странах.

Авторам представляется, что рекомендации по выбору антибиотиков должны основываться на мнении экспертов – *категория доказательств D* (табл. 1), но учитывать локальные данные об

\* Коллектив авторов:

**Чучалин А.Г.**, академик РАМН, профессор, директор НИИ пульмонологии Министерства здравоохранения РФ;

**Синопальников А.И.**, профессор, начальник кафедры пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, главный пульмонолог МО РФ;

**Яковлев С.В.**, профессор кафедры внутренних болезней № 4 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова;

**Страчунский Л.С.**, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии;

**Козлов Р.С.**, заместитель директора НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии;

**Рачина С.А.**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии.

Таблица 1

## Категории доказательств для обоснования применения в клинических рекомендациях

Категория доказательства	Источник доказательства	Определение
A	Рандомизированные контролируемые исследования	Доказательства основаны на хорошо спланированных рандомизированных исследованиях, проведенных на достаточном количестве пациентов, необходимом для получения достоверных результатов. Могут быть обоснованно рекомендованы для широкого применения
B	Рандомизированные контролируемые исследования	Доказательства основаны на рандомизированных контролируемых исследованиях, однако количество включенных пациентов недостаточно для достоверного статистического анализа. Рекомендации могут быть распространены на ограниченную популяцию
C	Нерандомизированные клинические исследования	Доказательства основаны на нерандомизированных клинических исследованиях или исследованиях, проведенных на ограниченном количестве пациентов
D	Мнение экспертов	Доказательства основаны на выработанном группой экспертов консенсусе по определенной проблеме

уровне антибиотикорезистентности.

Настоящие рекомендации – результат согласованного мнения экспертов, выработанного на основании тщательного анализа всех опубликованных в последние 10 лет исследований в этой области, включая многочисленные зарубежные рекомендации по ведению взрослых пациентов с ВП, – рекомендации Британского торакального общества (BTS, 2001), Европейского респираторного общества (ERS, 1998), Американского общества инфекционных болезней (IDSA, 2000), Американского торакального общества (ATS, 2001), Канадского общества инфекционных болезней/Канадского торакального общества (CIDS/CTS, 2000), Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2001).

Практические рекомендации для врачей «Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике» открывает серию документов, цель которых – улучшить диагностику, лечение и профилактику инфекций нижних отделов дыха-

тельных путей (в частности, планируется подготовка пособий «Нозокомиальная пневмония», «Гнойно-деструктивные заболевания легких и плевры» и др.).

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ВП относятся к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний. Согласно официальной статистике Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, в 1999 г. в России среди лиц в возрасте 18 лет и старше было зарегистрировано 440 049 случаев ВП (3,9‰). Очевидно, однако, что эти показатели не отражают истинной заболеваемости. Так, согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, заболеваемость ВП у взрослых (> 18 лет) колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста – 1,0–11,6‰, в старших возрастных группах – 25–44‰.

В США ежегодно диагностируются 3–4 млн случаев ВП, из которых более 900 000 (22,5–30,0%) требуют госпитализации.

Из числа последних непосредственно от ВП умирают более 60 000 человек. В течение года общее число взрослых больных (> 18 лет) ВП в 5 европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 млн.

Летальность при ВП оказывается наименьшей (1–3%) у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний. Напротив, у пациентов старше 60 лет при таких сопутствующих заболеваниях, как *хроническая обструктивная болезнь легких*, (ХОБЛ), злокачественные новообразования, алкоголизм, сахарный диабет, заболевания почек и печени, сердечно-сосудистые заболевания, а также в случаях тяжелого течения ВП (мультилобарная инфильтрация, вторичная бактериемия, тахипноэ > 30/мин, гипотензия, острая почечная недостаточность) этот показатель достигает 15–30%.

Существуют доказательства вероятности летального исхода больных ВП в зависимости от данных анамнеза, физического и лабораторного исследований (табл. 2).

Таблица 2

**Вероятность летального исхода больных ВП в зависимости от данных анамнеза, физического исследования и лабораторных показателей (обобщенные данные, J.P. Metlay, M.J. Fine, 2003)**

Исследуемый критерий	Отношение шансов
Демография:	
мужской пол	1,3 (1,2–1,4)
История настоящего заболевания:	
переохлаждение	0,4 (0,2–0,7)
изменение психического статуса	2,0 (1,7–2,3)
одышка	2,9 (1,9–3,8)
Сопутствующие заболевания:	
сердечная недостаточность	2,4 (2,2–2,5)
иммунодефицитные состояния	1,6 (1,3–1,8)
сахарный диабет	1,2 (1,1–1,4)
поражение коронарных сосудов	1,5 (1,3–1,6)
онкологические заболевания	2,7 (2,5–2,9)
неврологические заболевания	4,4 (3,8–4,9)
заболевания почек	2,7 (2,5–2,9)
Физическое исследование:	
тахипноэ (частота дыхательных движений $\geq 28$ в минуту)	2,5 (2,2–2,8)
гипотермия (температура тела $\leq 37^\circ\text{C}$ )	2,6 (2,1–3,2)
гипотензия (систолическое давление $\leq 100$ мм рт. ст.)	5,4 (5,0–5,9)
Лабораторные исследования:	
азот мочевины крови $\geq 7,14$ ммоль/л	2,7 (2,3–3,0)
лейкопения $\leq 4 \times 10^9$ /л	5,1 (3,8–6,4)
лейкоцитоз $\geq 10 \times 10^9$ /л	4,1 (3,5–4,8)
гипоксемия, $pO_2 \leq 50$ мм рт. ст.	2,2 (1,8–2,7)
мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме	3,1 (1,9–5,1)

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) болезней, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

Поскольку ВП – острое инфекционное заболевание, то определение «острая» перед диагнозом «пневмония» является излишним, тем более, что диагноз «хроническая пневмония» патогенетически не обоснован, а соответствующий термин устарел.

В Международной классификации болезней, травм и причин

смерти X пересмотра (МКБ-Х, 1992) ВП четко обособлены от других очаговых воспалительных заболеваний легких неинфекционного происхождения. Так, из рубрики «Пневмония» исключены заболевания, вызываемые физическими (*лучевой пневмонит*) или химическими («бензиновая пневмония») факторами, а также имеющие аллергическое («эозинофильная пневмония») или сосудистое (*инфаркт легкого вследствие тромбоза ветвей легочной артерии*) происхождения.

Воспалительные процессы в легких, вызываемые облигатными патогенами бактериальной или вирусной природы, рассматриваются в рамках соответствующих нозологических форм (*Ку-лихорадка, чума, брюшной тиф,*

*корь, краснуха, грипп* и др.) и также исключены из рубрики «Пневмония».

Не вызывает сомнений, что классификация, наиболее полно отражающая особенности течения пневмонии и позволяющая обосновать этиотропную терапию, должна быть построена по этиологическому принципу. Этот принцип положен в основу классификации пневмонии, представленной в МКБ-Х (табл. 3).

Однако недостаточная информативность и значительная продолжительность традиционных микробиологических исследований (отсутствие у 20–30% пациентов продуктивного кашля, невозможность выделения внутриклеточных возбудителей при использовании стандартных диагностических подходов, выделение

Таблица 3

**Классификация пневмонии в соответствии с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти X пересмотра (1992)**

Рубрика	Нозологическая форма
J13	Пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i>
J14	Пневмония, вызванная <i>Haemophilus influenzae</i>
J15	Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках (исключены: пневмония, вызванная <i>Chlamydia</i> spp. – J16.0 и «болезнь легионеров» – A48.1)
J15.0	Пневмония, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i>
J15.1	Пневмония, вызванная <i>Pseudomonas</i> spp.
J15.2	Пневмония, вызванная <i>Staphylococcus</i> spp.
J15.3	Пневмония, вызванная стрептококками группы В
J15.4	Пневмония, вызванная другими стрептококками
J15.5	Пневмония, вызванная <i>Escherichia coli</i>
J15.6	Пневмония, вызванная другими аэробными грамотрицательными бактериями
J15.7	Пневмония, вызванная <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
J15.8	Другие бактериальные пневмонии
J15.9	Бактериальная пневмония неуточненной этиологии
J16	Пневмония, вызванная возбудителями, не классифицированными в других рубриках (исключены: орнитоз – A70, пневмоцистная пневмония – B59)
J16.0	Пневмония, вызванная <i>Chlamydia</i> spp.
J16.8	Пневмония, вызванная другими установленными возбудителями
J17*	Пневмония при заболеваниях, классифицированных в других рубриках
J17.0*	Пневмония при заболеваниях бактериальной природы, классифицированных в других рубриках (пневмония при: актиномикозе – A42.0, сибирской язве – A22.1, гонорее – A54.8, нокардиозе – A43.0, сальмонеллезе – A022.2, туляремии – A721.2, брюшном тифе – A031, коклюше – A37)
J17.1*	Пневмония при вирусных заболеваниях, классифицированных в других рубриках (пневмония при: цитомегаловирусной болезни – B25.0, кори – B05.2, краснухе – B06.8, ветряной оспе – B01.2)
J17.2*	Пневмония при микозах
J17.3*	Пневмония при паразитозах
J17.8*	Пневмония при заболеваниях, классифицированных в других рубриках (пневмония при: орнитозе – A70, Ку-лихорадке – A78, острой ревматической лихорадке – I00, спирохетозе – A69.8)
J18	Пневмония без уточнения возбудителя

\* Указаны пневмонии при заболеваниях, классифицированных в других рубриках и не входящих в рубрику «Пневмония».

возбудителя лишь спустя 48–72 ч с момента получения материала, трудности в разграничении «микроба-свидетеля» и «микроба-возбудителя», распространенная практика приема антибактериальных препаратов до обращения за медицинской помощью) являются причиной отсутствия этиологического диагноза у 50–70% пациентов, что обуславливает невозможность широкого практического использования этиологической классификации пневмонии.

В настоящее время наибольшее распространение получила классификация, учитывающая условия, в которых развилось заболевание, особенности инфицирования легочной ткани, а также состояние иммунологической реактивности организма пациента. Правильный учет перечисленных факторов позволяет со значительной долей вероятности предсказать этиологию заболевания. В соответствии с этой классификацией выделяют следующие виды пневмонии:

- 1) **внебольничная** (приобретенная вне лечебного учреждения) **пневмония** (синонимы: домашняя, амбулаторная);
- 2) **нозокомиальная** (приобретенная в лечебном учреждении) **пневмония** (синонимы: госпитальная, внутрибольничная);
- 3) **аспирационная пневмония**;
- 4) **пневмония у лиц с тяжелыми нарушениями иммунитета** (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия).



С практической точки зрения наиболее значимым является подразделение пневмоний на *внебольничные* и *нозокомиальные*. Следует подчеркнуть, что такое подразделение не связано с тяжестью течения болезни, а основным и единственным критерием разграничения является то окружение, в котором развилась пневмония.

Таким образом, под ВП следует понимать **острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.**

## ПАТОГЕНЕЗ

Противоинфекционная защита нижних отделов дыхательных путей осуществляется механическими факторами (аэродинамическая фильтрация, разветвление бронхов, надгортанник, кашель и чихание, колебательные движения ресничек мерцательного эпителия), а также механизмами неспецифического и специфического иммунитета. Причинами развития воспалительной реакции могут быть как снижение эффективности защитных механизмов макроорганизма, так и массивность дозы микроорганизмов и (или) их повышенная вирулентность.

Можно выделить четыре патогенетических механизма, с разной частотой обуславливающих развитие ВП:

- 1) аспирация секрета ротоглотки;
- 2) вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
- 3) гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (эндокар-

дит с поражением трикуспидального клапана, септический тромбоз флебит);

4) непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов (например, при абсцессе печени) или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки.

Необходимо отметить, что основными являются *первые два* из перечисленных механизмов.

Аспирация содержимого ротоглотки – главный путь инфицирования респираторных отделов легких и основной патогенетический механизм развития ВП. В нормальных условиях ряд микроорганизмов, например *S. pneumoniae*, могут колонизировать ротоглотку, но нижние отделы дыхательных путей при этом остаются стерильными.

Микроаспирация секрета ротоглотки – физиологический феномен, наблюдающийся у 70% здоровых лиц, преимущественно во время сна. Однако кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивают элиминацию инфицированного секрета из нижних отделов дыхательных путей и их стерильность.

При повреждении механизмов «самоочистения» трахеобронхиального дерева, например, при вирусной респираторной инфекции, когда нарушается функция ресничек эпителия бронхов и снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, создаются благоприятные условия для развития ВП. В отдельных случаях самостоятельным патогенетическим фактором могут быть массивность дозы микроорганизмов или проникновение в респираторные отделы легких даже единичных клеток высоковирулентных патогенов.

Ингаляция микробного аэрозоля – менее часто наблюдающийся путь развития ВП. Он играет ос-

новную роль при инфицировании нижних отделов дыхательных путей облигатными возбудителями, например *Legionella* spp. Еще меньшее значение (по частоте встречаемости) имеют гематогенное (например, *Staphylococcus* spp.) и прямое распространение возбудителя из очага инфекции.

С учетом описанных особенностей патогенеза ВП очевидно, что ее этиология связана с микрофлорой верхних отделов дыхательных путей, состав которой зависит от внешней среды, возраста пациента и общего состояния его здоровья.

## ЭТИОЛОГИЯ

Этиология ВП непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей. Из многочисленных микроорганизмов лишь некоторые, обладающие повышенной вирулентностью, способны при попадании в нижние отделы дыхательных путей вызывать воспалительную реакцию. Таким типичным возбудителем ВП является *S. pneumoniae* (30–50% случаев заболевания).

Существенное значение в этиологии ВП имеют так называемые «атипичные» микроорганизмы, на долю которых в сумме приходится от 8 до 30% случаев заболевания:

- *Chlamydomphila pneumoniae*;
- *Mycoplasma pneumoniae*;
- *Legionella pneumophila*.

К редким (3–5%) возбудителям ВП относятся:

- *Haemophilus influenzae*;
- *Staphylococcus aureus*;
- *Klebsiella pneumoniae*, реже

– другие энтеробактерии.

В очень редких случаях в качестве возбудителей ВП могут быть *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом, при наличии бронхоэктазов), *Pneumocystis carinii* (у пациентов с ВИЧ-инфекцией или другими формами иммунодефицита).

Некоторые микроорганизмы не

Таблица 4

**Природная *in vitro* активность антибактериальных препаратов и приобретенная резистентность возбудителей ВП**

Антибиотики	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>Mycoplasma</i> spp., <i>Chlamydomphila</i> spp.	<i>Legionella</i> spp.	<i>S. aureus</i> *	<i>Klebsiella</i> spp.
Бензилпенициллин	++/г	0	0	0	++/R	0
Ампициллин, амоксциллин	++/г	++/г	0	0	++/R	0
Амоксициллин/ клавуланат	++/г	++/0	0	0	++/0	+/г
Цефазолин	+/г	0	0	0	+/0	0
Цефуроксим	++/г	+/0	0	0	+/0	+/г
Цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон	++/г	++/0	0	0	+/0	++/г
Цефтазидим	0	++/0	0	0	0	++/г
Цефепим	++/0	++/0	0	0	++/0	++/0
Карбапенемы	++/0	++/0	0	0	++/0	++/0
Макролиды	++/г	+/г	++/0	++/0	+/г	0
Доксициклин	+/R	+/г	++/0	++/0	+/г	0
Линкосамиды	++/г	0	0	0	+/г	0
Ко-тримоксазол	+/R	+/R	0	0	+/г	+/R
Ципрофлоксацин, офлоксацин	+/г	++/0	+/0	++/0	+/г	++/0
Левифлоксацин, моксифлоксацин	++/0	++/0	++/0	++/0	++/0	++/0
Ванкомицин	++/0	0	0	0	++/0	0

\* Кроме метициллинорезистентных *S. aureus* (MRSA).

Природная антимикробная активность: «++» – высокая, «+» – умеренная, 0 – отсутствует.

Приобретенная резистентность (исходя из российских данных): 0 – отсутствует или незначительна (< 10%), г – небольшая, но может иметь клиническое значение (10–20%), R – существенная, снижающая клиническую эффективность препарата (> 20%).

вызывают развитие бронхолегочного воспаления. Их выделение из мокроты скорее свидетельствует о контаминации материала микрофлорой верхних отделов дыхательных путей, а не об этиологической значимости этих микробов. К таким микроорганизмам относятся:

- группа зеленящих стрептококков;
- *Staphylococcus epidermidis* и другие коагулазоотрицательные стафилококки
- *Enterococcus* spp.;
- *Neisseria* spp.;
- *Candida* spp.

Ниже представлена краткая характеристика наиболее значимых возбудителей ВП и принципы выбора антибиотиков при ВП известной этиологии. Активность антибактериальных препаратов в

отношении данных возбудителей приведена в табл. 4.

***S. pneumoniae*** – самый частый возбудитель ВП. Важной проблемой является распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину. В некоторых странах устойчивость пневмококков к пенициллину может достигать 60%. Многие из них обладают резистентностью и к другим классам антибиотиков (макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу). Такие штаммы называют *полirezистентными пневмококками*.

В Москве доля штаммов с умеренной резистентностью к пенициллину при *минимальной подавляющей концентрации* (МПК), равной 0,12–1 мкг/мл, составила в 2000–2001 гг. 10%. В многоцентровом исследовании

ПеГАС-I, проводившемся в различных регионах России в 1999–2000 гг., резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину составила 9% (в том числе 7% – умеренно резистентных штаммов).

Резистентность пневмококков к пенициллину обычно сочетается с резистентностью к цефалоспорином I–II поколений, тетрациклинам, ко-тримоксазолу. В то же время сохраняют активность цефалоспорины III–IV поколений (кроме цефтазидима), респираторные фторхинолоны (левифлоксацин, моксифлоксацин), имипенем, ванкомицин.

«Ранние» фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин и особенно ломефлоксацин) характеризуются низкой природной антипневмококковой

активностью (высокий риск клинической и бактериологической неэффективности лечения), причем в последние годы к ним отмечается увеличение частоты резистентности. Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) характеризуются более высокой активностью против пневмококков, а резистентности *S. pneumoniae* к ним в России не отмечено.

Высокой клинической эффективностью при пневмококковой ВП обладают макролиды. Однако устойчивость к ним часто сочетается с резистентностью к пенициллину. В целом резистентность *S. pneumoniae* к макролидам в России не превышает 6%.

Между 14- и 15-членными макролидами (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин, азитромицин) наблюдается полная перекрестная резистентность, при этом часть штаммов пневмококков может сохранять чувствительность к 16-членным макролидам (спирамицин, мидекамицин) и линкосамидам. В то же время в России отмечается высокий уровень устойчивости пневмококков к тетрациклинам (27%) и ко-тримоксазолу (33%). Аминогликозиды (гентамицин и др.) в отношении пневмококков неактивны.

Несмотря на рост резистентности пневмококков к пенициллину,  $\beta$ -лактамы сохраняют высокую клиническую эффективность при ВП, вызванной пенициллинорезистентными пневмококками. В большинстве исследований у пациентов без тяжелых нарушений иммунитета не установлено связи между резистентностью к пенициллину и исходами ВП.

Это связано с тем, что при применении бензилпенициллина в высоких дозах (более 4 млн ЕД в сутки) и амоксициллина внутрь (1,5 г/сут) их концентрация в крови и тканях легких превышает 2 мкг/мл, что выше значений МПК для умеренно резистентных пневмококков.

В то же время имеются данные о неэффективности макролидов при устойчивости к ним пневмококков *in vitro*.

Препаратами выбора для лечения пневмококковой ВП являются  $\beta$ -лактамы – бензилпенициллин, аминопенициллины (амоксициллин – внутрь, ампициллин – парентерально), в том числе ингибиторозащищенные (амоксициллин/клавуланат) и некоторые цефалоспорины II–III поколений (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон). Макролидные антибиотики являются препаратами выбора или альтернативными препаратами при аллергии на  $\beta$ -лактамы. Высокой эффективностью обладают респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Определение чувствительности пневмококков к антибиотикам имеет следующие особенности, которые необходимо учитывать клиницистам при чтении антибиотикограммы:

- чувствительность к пенициллину (зона задержки роста > 20 мм при использовании диска с 1 мкг оксациллина) свидетельствует о чувствительности ко всем  $\beta$ -лактamным антибиотикам;

- зона задержки роста  $\leq$  19 мм свидетельствует о возможном наличии как чувствительных, так и резистентных штаммов; для таких изолятов требуется определение МПК пенициллина и других  $\beta$ -лактamных антибиотиков, на основании значений которых можно сделать точный вывод о чувствительности или резистентности данных пневмококков.

***H. influenzae*** – клинически значимый возбудитель ВП у курьихищиков и у пациентов с ХОБЛ. Высокой природной активностью обладают аминопенициллины, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны. Основной механизм резистентности *H. influenzae* связан с продукцией  $\beta$ -лактамаз, гидролизующих

аминопенициллины. Частота продукции  $\beta$ -лактамаз гемофильной палочкой, по данным исследования ПеГАС-I, в России не превышает 5%. Наиболее высокий уровень резистентности *H. influenzae* отмечается к ко-тримоксазолу (> 15%). Макролиды характеризуются умеренной *in vitro* активностью против *H. influenzae*, причем их концентрация в крови и тканях легких не достигает терапевтических значений для этого возбудителя.

Препаратами выбора для лечения ВП, вызванной *H. influenzae*, являются аминопенициллины (амоксициллин – внутрь, ампициллин – парентерально), амоксициллин/клавуланат (активен против штаммов, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы), цефалоспорины II–III поколений, фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

Существенное значение в этиологии ВП имеют «атипичные» микроорганизмы, характеризующиеся особыми биологическими свойствами, – *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. На их долю приходится от 8 до 30% случаев заболеваний. В их отношении неэффективны все  $\beta$ -лактамы. Наибольшей природной активностью обладают макролиды, тетрациклины, левофлоксацин, моксифлоксацин. Достоверных данных о приобретенной устойчивости этих микроорганизмов к макролидам, тетрациклинам и фторхинолонам не получено.

***M. pneumoniae*** вызывает ВП преимущественно у лиц моложе 35 лет, не имеет внешней мембраны, что обуславливает его природную резистентность к  $\beta$ -лактamным антибиотикам. Микоплазменные ВП обычно характеризуются нетяжелым клиническим течением. Препаратами выбора для лечения пневмоний, вызванных *M. pneumoniae*, являются макролиды, доксициклин, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Таблица 5

## Этиология ВП в зависимости от тяжести ее течения, в % (Mandell L. и др., 2000)

Микроорганизмы	Амбулаторные пациенты	Госпитализированные пациенты	
		в терапевтическое отделение	в ОРИТ
<i>S. pneumoniae</i>	5,0	17,3	21,0
<i>H. influenzae</i>	2,3	6,6	–
<i>S. aureus</i>	–	2,9	7,4
<i>M. pneumoniae</i>	24,0	13,7	–
<i>C. pneumoniae</i>	–	10,1	–
<i>L. pneumophila</i>	–	1,3	5,8
Грамотрицательные аэробы	–	4,1	8,8
Этиология не установлена	48,0	Нет данных	35,6

***S. pneumoniae*** вызывает пневмонию в 2–8% случаев, как правило, нетяжелого течения. В редких случаях, особенно у пожилых, может обуславливать и тяжелое течение болезни. Часто встречается в ассоциации с *S. pneumoniae*. Препаратами выбора для лечения ВП, вызванных *S. pneumoniae*, являются макролиды, доксициклин, левофлоксацин, моксифлоксацин.

***Legionella spp.*** – грамотрицательный микроорганизм с преимущественно внутриклеточной локализацией, не растущий на обычных питательных средах. Легионеллезная пневмония, чаще всего вызываемая *L. pneumophila*, обычно характеризуется тяжелым течением.

Препаратом выбора для лечения легионеллезной ВП является эритромицин (монотерапия или в комбинации с рифампицином). Вероятно, равными ему по эффективности могут быть другие макролиды, однако данные о их клинической эффективности ограничены (за исключением кларитромицина и азитромицина). Высокоэффективными препаратами при лечении легионеллезной ВП также являются «ранние» и респираторные фторхинолоны.

***S. aureus*** – несчастый возбудитель ВП, однако его значение возрастает у пожилых, наркоманов,

пациентов, злоупотребляющих алкоголем, после перенесенного гриппа. Препаратом выбора при стафилококковых пневмониях является оксациллин, альтернативой могут быть амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины (кроме цефтазидима), фторхинолоны.

***K. pneumoniae*** и другие представители семейства ***Enterobacteriaceae*** – редкие возбудители ВП (< 5%), имеют этиологическое значение лишь у некоторых категорий пациентов (пожилой возраст, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени). Высокой природной активностью в отношении этих возбудителей обладают цефалоспорины III–IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны. Препаратами выбора для лечения

ВП, вызванных энтеробактериями, являются цефалоспорины III поколения.

Этиологическая структура ВП может различаться в зависимости от возраста больных, степени тяжести течения болезни (табл. 5), сопутствующей патологии.

У пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение, в этиологии ВП преобладают пневмококки, на долю микоплазмы и хламидий в сумме приходится около 25%. Последние микроорганизмы не имеют существенного значения в этиологии тяжелой ВП, требующей лечения в *отделении реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ).

В то же время у этой категории больных возрастает роль легионеллы и других микроорганизмов, в первую очередь *S. aureus* и гра-

Таблица 6

## Летальность при ВП (по M.J. Fine и соавт., 1996, с изменениями)

Возбудитель	%
<i>S. pneumoniae</i>	12,3
<i>H. influenzae</i>	7,4
<i>M. pneumoniae</i>	1,4
<i>Legionella spp.</i>	14,7
<i>S. aureus</i>	31,8
<i>K. pneumoniae</i>	35,7
<i>C. pneumoniae</i>	9,8

Таблица 7

## Группы пациентов с ВП и вероятные ее возбудители

Группа	Характеристика больных	Вероятные возбудители
1-я	<b>Амбулаторные пациенты:</b> ВП нетяжелого течения у лиц моложе 60 лет без сопутствующей патологии	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>
2-я	<b>Амбулаторные пациенты:</b> ВП нетяжелого течения у лиц старше 60 лет и (или) с сопутствующей патологией	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i>
3-я	<b>Госпитализированные пациенты в отделение общего профиля:</b> ВП нетяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i>
4-я	<b>Госпитализированные пациенты в ОРИТ:</b> ВП тяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>S. aureus</i> Представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i>

мортицательных бактерий. Летальность при ВП в зависимости от возбудителя представлена в табл. 6.

Наиболее высокая летальность наблюдается при ВП, вызванной *S. pneumoniae*, *Legionella* spp., *S. aureus*, *K. pneumoniae*.

С практических позиций целесообразно выделять группы больных ВП с учетом возраста, сопутствующей патологии и тяжести течения заболевания. Между этими группами могут наблюдаться различия не только в этиологической структуре заболеваемости, но и в прогнозе ВП (табл. 7).

#### КЛИНИЧЕСКИЕ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И ПРИЗНАКИ

В общем виде *ключевые клинические и рентгенологические признаки и симптомы ВП* могут быть сформулированы следующим образом.

- В большинстве случаев, основываясь на анализе клинико-рентгенологической картины заболевания, не удается с определенностью высказать о вероятной этиологии ВП. В связи с этим разделение ВП на «типичную», например пневмококковую, и «атипичную» (микоплазменную или хламидийную) лишено особого клинического значения.

- Такие признаки ВП, как начало с острой лихорадки, боль в грудной клетке и т. д., могут отсутствовать, особенно у ослабленных пациентов и пожилых. Примерно у 25% пациентов старше 65 лет отсутствует лихорадка, лейкоцитоз отмечается лишь у 50–70%, а клиническая симптоматика может быть представлена утомляемостью, слабостью, тошнотой, анорексией, болями в животе, нарушением сознания.

- Поздняя диагностика и задержка с началом антибактериальной терапии (более 8 ч) обуславливают худший прогноз болезни.

- Плевральный выпот, как правило, ограниченный, осложняет течение ВП в 10–25% случаев и не имеет особого значения в предсказании этиологии заболевания.

- Образование полостей деструкции в легких не характерно для пневмококковой, микоплазменной и хламидийной ВП, а скорее свидетельствует в пользу стафилококковой инфекции, аэробных грамотрицательных бактерий и анаэробов.

- Ретикулонодулярная инфильтрация в базальных отделах легких характерна для микоплазменной ВП (однако в 20% случаев микоплазменная пневмония может сопровождаться очаговой инфильтрацией в проекции нескольких сегментов или даже доли).

Подозрение на пневмонию должно возникать при лихорадке в сочетании с жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и (или) боли в грудной клетке.

Больные, переносящие пневмонию, часто жалуются на немотивированную слабость, утомляемость, сильное потоотделение ночью.

Информация, получаемая при *физическом обследовании* пациента, зависит от многих факторов, включая степень тяжести болезни, распространенность пневмонической инфильтрации, возраст, сопутствующие заболевания. Классическими объективными признаками ВП являются укорочение (тупость) перкуторного тона над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или инспираторной крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания. Впрочем, у части пациентов объективные признаки ВП могут отличаться от типичных или отсутствовать вовсе (примерно у 20%).

Диагностическая ценность данных анамнеза и физического обследования представлена на рис. 1.

Наиболее важным диагностическим исследованием является *рентгенография органов грудной клетки*. Диагностика ВП практически всегда предполагает обнаружение очагово-инфильтративных изменений в легких в со-

четании с соответствующей симптоматикой инфекции нижних дыхательных путей.

Ценность рентгенографии состоит не только в самом факте визуализации пневмонической инфильтрации, но и в оценке динамики патологического процесса и полноты выздоровления. Изменения на рентгенограмме (распространенность инфильтрации, наличие или отсутствие плеврального выпота, полости деструкции) соответствуют степени тяжести заболевания и могут служить «проводником» в выборе антибактериальной терапии.

#### ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные *клинического анализа крови* не позволяют высказаться о потенциальном возбудителе ВП. Однако лейкоцитоз более  $(10-12) \times 10^9/\text{л}$  указывает на высокую вероятность бактериальной инфекции; лейкопения ниже  $3 \times 10^9/\text{л}$  или лейкоцитоз выше  $25 \times 10^9/\text{л}$  считаются неблагоприятными прогностическими признаками.

*Биохимические анализы крови* (функциональные тесты печени, почек, гликемия и др.) не дают какой-либо специфической инфор-

мации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на поражение ряда органов (систем), что имеет прогностическое значение.

У пациентов с явлениями дыхательной недостаточности, обусловленной распространенной пневмонической инфильтрацией, массивным плевральным выпотом, развитием ВП на фоне ХОБЛ, необходимо определение содержания газов артериальной крови. При этом гипоксемия со снижением уровня  $pO_2$  ниже 60 мм рт. ст. (при дыхании комнатным воздухом) считается прогностически неблагоприятным признаком и указывает на необходимость госпитализации больного в ОРИТ. Распространенная в нашей стране практика исследования газов в капиллярной крови имеет относительную диагностическую ценность, плохую воспроизводимость и часто не соответствует данным исследования артериальной крови.

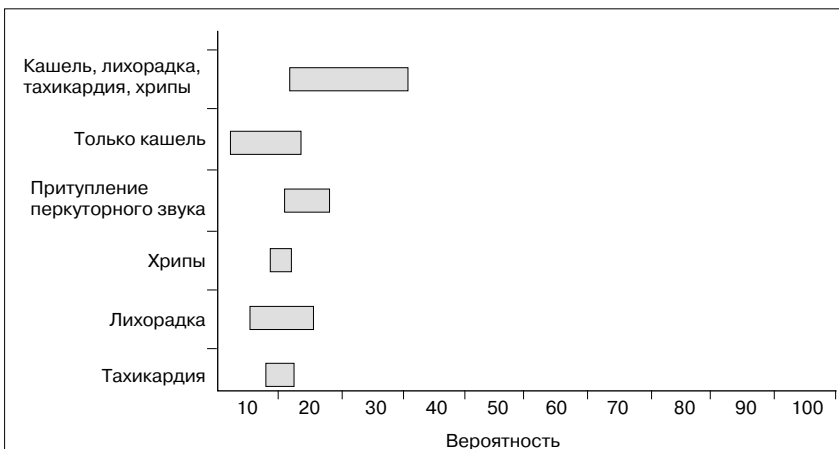
*Результативность микробиологической диагностики* во многом зависит от своевременности и правильности забора клинического материала. Наиболее часто исследуемый материал – мокрота, получаемая при откашливании. Следует помнить, что достоверность получаемых результатов во многом зависит от соблюдения следующих правил ее забора.

1. Мокроту необходимо собирать утром, до приема пищи.

2. Перед сбором мокроты необходимо почистить зубы, внутреннюю поверхность щек, тщательно прополоскать рот водой.

3. Пациентов следует проинструктировать о необходимости глубокого откашливания для получения содержимого нижних отделов дыхательных путей, а не рото- или носоглотки.

4. Мокроту необходимо собирать в стерильные контейнеры, которые должны быть доставлены в микробиологическую лабораторию не позднее чем через 2 ч после забора.



**Рис. 1.** Вероятность диагностики ВП, по данным анамнеза и физического обследования, % (Metlay J.P., Fine M.J., 2003)

Первый этап микробиологического исследования — окраска мазка мокроты по Граму. При наличии менее 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов и более 10 эпителиальных клеток (при просмотре не менее 10 полей зрения при увеличении  $\times 100$ ) культуральное исследование образца нецелесообразно, так как в этом случае скорее всего изучаемый материал значительно контаминирован содержимым ротовой полости.

Выявление в мазке значительного количества грамположительных или грамотрицательных бактерий с типичной морфологией (ланцетовидных грамположительных диплококков — *S. pneumoniae*, слабо окрашенных грамотрицательных коккобацилл — *H. influenzae*) может служить ориентиром для назначения антибактериальной терапии.

Результаты бактериоскопии и культурального исследования мокроты должны интерпретироваться с учетом клинических данных.

Тяжелобольным, в том числе большинству госпитализированных пациентов, следует до начала антибактериальной терапии заполнить посевы венозной крови (производится забор 2 образцов крови из 2 разных вен).

При заборе крови следует соблюдать правила асептики и обрабатывать место забора вначале 70% этиловым спиртом, а затем 1–2% раствором йода. Следует дождаться высыхания антисептика, а после обработки антисептиком место пункции нельзя более пальпировать. Необходимо отбирать не менее 20 мл крови на каждый образец, так как это приводит к существенному увеличению частоты положительных результатов.

Однако, несмотря на важность получения лабораторного материала (мокрота, кровь) до назначения антибиотиков, микробиологическое исследование не должно быть причиной задержки антибактериальной терапии. В первую

очередь это относится к пациентам с тяжелым течением ВП.

*Серологическая диагностика инфекций, вызванных M. pneumoniae, S. pneumoniae и Legionella spp.*, не рассматривается в ряду обязательных методов исследования, поскольку с учетом повторного взятия сыворотки крови в острый период болезни и в период реконвалесценции (через несколько недель от начала заболевания), это не клинический, а эпидемиологический уровень диагностики.

*Определение антигенов.* В последнее время получили распространение тесты: иммуноферментный — с определением в моче специфического растворимого антигена *L. pneumophila* (1-й серотип), а также иммунохроматографический — с исследованием в ней пневмококкового антигена. Однако в нашей стране эти методы экспресс-диагностики не используются, за исключением отдельных клинических центров.

*Полимеразная цепная реакция (ПЦР)* является перспективной для диагностики таких возбудителей, как *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Однако ее место в этиологической диагностике ВП еще не определено и этот метод не рекомендуется для широкого использования.

При плевральном выпоте и при условии безопасного проведения плевральной пункции (визуализация на латерограмме свободно смещаемой жидкости с толщиной слоя более 1 см) исследование плевральной жидкости предполагает подсчет лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, рН, активности *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ) и содержания белка, окрашивание мазков по Граму и на кислотоустойчивость, посевы на аэробы, анаэробы и микобактерии.

*Инвазивные методы диагностики.* Фибробронхоскопия с количественной оценкой микробной обсемененности полученного ма-

териала («защищенная» браш-биопсия, бронхоальвеолярный лаваж) или другие методы инвазивной диагностики (транстрахеальная аспирация, трансторакальная биопсия и др.) рекомендуются только при подозрении на туберкулез легких при отсутствии продуктивного кашля, «обструктивную пневмонию» вследствие бронхогенной карциномы, аспирацию инородного тела бронха и т. д.

### Критерии диагноза

Диагноз ВП является **определенным** (*категория доказательств А*) при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и по крайней мере 2 клинических признаков из следующих:

а) острая лихорадка в начале болезни

– температурв тела выше 38,0°C;

б) кашель с мокротой;

в) физические признаки — фокус крепитации и (или) мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука;

г) лейкоцитоз более  $10 \times 10^9$ /л и (или) палочкоядерный сдвиг ( $> 10\%$ ).

В связи с этим следует по возможности стремиться к клинкорентгенологическому подтверждению диагноза ВП и учитывать вероятность известных синдромосходных заболеваний (патологических состояний).

Отсутствие или недоступность рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в легких (рентгенография или крупнокадровая флюорография органов грудной клетки) обуславливает **неточность** (**неопределенность**) диагноза ВП — *категория доказательств А*. При этом диагноз основывается на учете данных эпидемиологического анамнеза, жалоб и соответствующих локальных симптомов.

Таблица 8

## Эпидемиология и факторы риска развития ВП известной этиологии

Условия возникновения	Вероятные возбудители
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, грамотрицательные аэробы (чаще <i>K. pneumoniae</i> )
Хронический бронхит (курение)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp.
Декомпенсированный сахарный диабет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Пребывание в домах престарелых	<i>S. pneumoniae</i> , представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробы
Несанированная полость рта	Анаэробы
Эпидемия гриппа	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Предполагаемая массивная аспирация	Анаэробы
Развитие ВП на фоне бронхоэктазии, муковисцидоза	<i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Внутривенные наркоманы	<i>S. aureus</i> , анаэробы
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы
Контакты с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды	<i>L. pneumophila</i>
Вспышка заболевания в закрытом организованном коллективе (например, школьники, военнослужащие)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>

Если при обследовании пациента с лихорадкой, жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и (или) боли в грудной клетке рентгенологическое исследование оказывается недоступным и отсутствует соответствующая локальная симптоматика (укорочение или тупость перкуторного звука над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или инспираторной крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания), то предположение о ВП становится **маловероятным** – категория *доказательств А*.

Диагностика ВП, основывающаяся на результатах физического и рентгенологического исследований, может быть приравнена лишь к синдромному диагнозу; нозологическим же он становится после определения возбудителя болезни.

В прогнозировании этиологии ВП может помочь тщательное изучение эпидемиологического анамнеза – категории *доказательств В* и *С* (табл. 8).

Необходимо также учитывать и особенности клинического течения ВП в зависимости от ее этиологии – категории *доказательств В* и *С*. Так, для пневмококковой ВП характерны острое начало, высокая лихорадка, боли в грудной клетке; для легионеллезной ВП – диарея, неврологическая симптоматика, тяжелое течение, нарушения функции печени; для микоплазменной ВП – мышечные и головные боли, симптомы инфекции верхних отделов дыхательных путей.

Несмотря на то что в отдельных случаях прослеживается связь между возбудителем ВП и ее клиническими и рентгенологическими проявлениями, особенности клинико-рентгенологического течения ВП не могут считаться адекватными предикторами ее этиологии – категория *доказательств В*.

При этом конкретные клинические проявления часто связываются не с биологией возбудителя, а с такими факторами макроорганизма, как возраст, наличие или отсутствие сопутствующих забо-

леваний, – категория *доказательств В*. В связи с этим разделение ВП на «типичную», вызываемую прежде всего *S. pneumoniae*, и «атипичную», обусловленную *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, лишено особого клинического смысла.

Для установления этиологии ВП проводятся бактериоскопия окрашенного по Граму мазка мокроты и культуральное исследование мокроты. Такое исследование обязательно в стационаре и обязательно в поликлинике. Однако ввиду ограниченной чувствительности методов бактериологического исследования этиологию ВП не удается установить в 25–60% случаев – категории *доказательств В* и *С*.

**Следует помнить, что никакие диагностические исследования не должны быть причиной задержки с началом антибактериальной терапии** – категория *доказательств В*.



## Показания к госпитализации

В соответствии с современными подходами к ведению взрослых пациентов с ВП значительная их часть может лечиться на дому. В связи с этим важное значение приобретают **показания к госпитализации**.

1. Данные физического обследования:

- частота дыхания  $\geq 30$ /мин;
- диастолическое артериальное давление  $\leq 60$  мм рт. ст.;
- систолическое артериальное давление  $< 90$  мм рт. ст.;
- частота сердечных сокращений  $> 125$ /мин;
- температура тела  $\leq 35,0^\circ\text{C}$  или  $\geq 40,0^\circ\text{C}$ ;
- нарушение сознания.

2. Лабораторные и рентгенологические данные:

- количество лейкоцитов периферической крови  $< 4,0 \times 10^9$ /л или  $> 25,0 \times 10^9$ /л;
- $\text{SaO}_2 < 92\%$  (по данным пульсоксиметрии),  $\text{pO}_2 < 60$  мм рт. ст. и (или)  $\text{pCO}_2 > 50$  мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом;
- уровень креатинина сыворотки крови  $> 176,7$  мкмоль/л или азота мочевины  $> 7,0$  ммоль/л (уровень азота мочевины = содержанию мочевины, ммоль/л/2,14);
- 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 ближайшие 2 сут);
- гематокритное число  $< 30\%$  или уровень гемоглобина  $< 90$  г/л;
- внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.);
- сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом ( $\text{pH} < 7,35$ ) и коагулопатией.

3. Невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях.

Вопрос о **предпочтительности стационарного лечения ВП** может быть рассмотрен в следующих случаях:

- 1) возраст старше 60 лет;
- 2) сопутствующие болезни (хронический бронхит или ХОБЛ, бронхоэктазы, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания);
- 3) неэффективность стартовой антибактериальной терапии;
- 4) желание пациента и (или) членов его семьи.

В случаях, когда у пациента имеются признаки тяжелого течения ВП (тахипноэ  $> 30$ /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 в течение более 4 ч, острая почечная недостаточность), требуется неотложная госпитализация в ОРИТ.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ

### Диагностический минимум обследования

Помимо сбора анамнеза и физического обследования диагностический минимум должен включать исследования, позволяющие установить диагноз ВП и решить вопрос о тяжести течения и необходимости госпитализации пациента. К ним относятся:

- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях;

– общий анализ крови.

Диагноз ВП может быть установлен только на основании клинической картины болезни и данных физикального обследования без рентгенологического исследования. Однако рентгенография органов грудной клетки **целесообразна** при оценке тяжести заболевания и решении вопроса о госпитализации.

Рутинная микробиологическая диагностика ВП в амбулаторной практике недостаточно информативна и существенно не влияет на выбор антибактериального препарата (*категория доказательств В*).

### Выбор стартовой антибактериальной терапии

Рекомендации по эмпирической терапии ВП у амбулаторных больных представлены в табл. 9.

Среди пациентов, которые могут получать лечение в амбулаторных условиях, выделяют 2 группы, различающиеся между собой по этиологической структуре и тактике антибактериальной терапии. Режим дозирования антибактериальных препаратов представлен в табл. 10.

В первую группу включены пациенты в возрасте до 60 лет без сопутствующей патологии, у которых адекватный клинический эффект может быть получен при применении пероральных препаратов (*категория доказательств С*). В качестве препаратов выбора рекомендуются амоксициллин (*категория доказательств D*) или макролидные антибиотики.

Несмотря на то что *in vitro* аминопенициллины не перекрывают весь спектр потенциальных возбудителей, в клинических исследованиях не выявлено различий в эффективности этих антибиотиков, а также отдельных представителей класса макролидов или респираторных фторхино-

Таблица 9

## Антибактериальная терапия ВП у амбулаторных пациентов

Особенности нозологической формы	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
1. Нетяжелая ВП у пациентов в возрасте до 60 лет без сопутствующих заболеваний	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин внутрь или макролиды внутрь <sup>1</sup>	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутрь. Доксициклин внутрь <sup>2</sup>
2. Нетяжелая ВП у пациентов в возрасте 60 лет и старше и (или) с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, физическое истощение)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин / клавулатат внутрь или цефуроксим аксетил внутрь ± макролиды внутрь <sup>1</sup>	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутрь

<sup>1</sup> Следует отдавать предпочтение макролидным антибиотикам с улучшенными фармакокинетическими свойствами – кларитромицину, азитромицину, рокситромицину, спирамицину. Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на «атипичную» этиологию ВП (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*).

<sup>2</sup> Доксициклин также может назначаться исключительно при подозрении на «атипичную» этиологию пневмонии, однако следует учитывать высокий (> 25%) уровень резистентности к нему пневмококков в России.

лонов (категория доказательств А).

Макролидам следует отдавать предпочтение, в первую очередь при непереносимости β-лактамов или подозрении на «атипичную» этиологию заболевания (микоплазма, хламидии). Хотя на основании клиничко-лабораторных данных точная этиологическая диагностика ВП сомнительна, определенные клинические признаки все же характерны для заболевания, вызванного хламидиями или микоплазмой. К ним относятся постепенное (в течение 3–7 дней) начало ВП, дебют заболевания с симптоматики поражения верхних отделов дыхательных путей, непродуктивный кашель, внелегочная симптоматика – миалгии, артралгии, головная боль, диарея (категория доказательств D).

В качестве альтернативных препаратов у этой группы пациентов рекомендуются респираторные фторхинолоны.

Во вторую группу включены лица пожилого возраста (60 лет и старше) и (или) пациенты с сопутствующими заболеваниями, влияющими на этиологию и являющимися факторами риска

неблагоприятного прогноза при ВП:

- ХОБЛ;
- сахарный диабет;
- застойная сердечная недостаточность;
- хроническая почечная недостаточность;
- цирроз печени;
- алкоголизм, наркомания;
- дистрофия.

У пациентов второй группы адекватный клинический эффект также может быть получен при назначении пероральных антибиотиков. Поскольку вероятность этиологической роли грамотрицательных микроорганизмов (в том числе обладающих некоторыми механизмами резистентности) у этих больных возрастает, в качестве препаратов выбора рекомендуется амоксициллин/клавулатат или цефуроксим.

У пациентов данной категории возможно проведение комбинированной терапии β-лактамами и макролидами в связи с возможной хламидийной этиологией ВП. Альтернативой комбинированной терапии β-лактамами и макролидами может быть применение респираторных фторхинолонов – ле-

вофлоксацина и моксифлоксацина.

**Распространенную в некоторых регионах практику широкого использования аминогликозидов (гентамицин и др.) при лечении ВП следует признать ошибочной, так как они неактивны в отношении пневмококка и «атипичных» возбудителей.**

#### Парентеральное введение антибиотиков в амбулаторных условиях

Парентеральные антибиотики при лечении ВП в амбулаторных условиях не имеют доказанных преимуществ перед пероральными. Они могут применяться лишь в единичных случаях, например, при отказе или невозможности своевременной госпитализации, предполагаемой низкой комплаентности при приеме пероральных препаратов.

У молодых пациентов (< 60 лет) при отсутствии значимых сопутствующих заболеваний предпочтение следует отдавать бензилпенициллину прокаиному. У пациентов в возрасте 60 лет и стар-

Таблица 10

**Режим дозирования антибактериальных препаратов для эмпирической терапии ВП у взрослых**

Препараты	Внутрь	Парентерально	Примечание
1	2	3	4
<b>Природные пенициллины</b>			
Бензилпенициллин	–	2 млн ЕД 4–6 раз в сутки	
Бензилпенициллин прокаин	–	1,2–1,5 млн ЕД 2 раза в сутки	
<b>Аминопенициллины</b>			
Амоксициллин	0,5–1 г 3 раза в сутки	Не применяется	Внутрь – независимо от приема пищи
Ампициллин	Не рекомендуется	1–2 г 4 раза в сутки	Низкая биодоступность при приеме внутрь
<b>Ингибиторозащищенные пенициллины</b>			
Амоксициллин / клавуланат	0,625 г 3 раза в сутки или по 1 г 2 раза в сутки	1,2 г 3–4 раза в сутки	Во время еды
Тикарциллин / клавуланат	–	3,2 г 3 раза в сутки	
Пиперациллин / тазобактам	–	4,5 г 3 раза в сутки	
<b>Цефалоспорины II поколения</b>			
Цефуроксим	–	0,75–1,5 г 3 раза в сутки	
Цефуроксим аксетил	0,5 г 2 раза в сутки	–	При приеме после еды биодоступность увеличивается
<b>Цефалоспорины III поколения</b>			
Цефотаксим	–	1–2 г 2–3 раза в сутки	
Цефтриаксон	–	1–2 г 1 раз в сутки	
<b>Цефалоспорины IV поколения</b>			
Цефепим	–	1–2 г 2 раза в сутки	
<b>Ингибиторозащищенные цефалоспорины</b>			
Цефоперазон / сульбактам	–	2–4 г 2 раза в сутки	
<b>Карбапенемы</b>			
Имипенем	–	0,5 г 3–4 раза в сутки	
Меропенем	–	0,5 г 3–4 раза в сутки	
<b>Макролиды</b>			
Азитромицин	0,25 г 1 раз в сутки <sup>1</sup>	–	До еды
Кларитромицин	0,5 г 2 раза в сутки	0,5 г 2 раза в сутки	Независимо от приема пищи
Рокситромицин	0,15 г 2 раза в сутки	–	Независимо от приема пищи
Спирамицин	3 млн МЕ 2 раза в сутки	1,5 млн МЕ 3 раза в сутки	Независимо от приема пищи
Мидекамицин	0,4 г 3 раза в сутки	–	До еды
Эритромицин	0,5 г 4 раза в сутки	0,5–1,0 г 4 раза в сутки	Строго до еды
<b>Линкосамиды</b>			
Клиндамицин	0,3–0,45 г 4 раза в сутки	0,3–0,9 г 3 раза в сутки	До еды
Линкомицин	0,5 г 3 раза в сутки	0,3–0,6 г 2 раза в сутки	До еды

Окончание табл. на с. 68

Окончание табл. 10

1	2	3	4
<b>Тетрациклины</b>			
Доксициклин	0,1 г 2 раза в сутки	0,1 г 2 раза в сутки	Независимо от приема пищи
<b>«Ранние» фторхинолоны</b>			
Ципрофлоксацин	Не рекомендуется	0,4 г 2 раза в сутки	До еды. Одновременный прием антацидов и препаратов, содержащих Mg, Ca, Al, ухудшает всасывание
Офлоксацин	Не рекомендуется	0,4 г 2 раза в сутки	Независимо от приема пищи. Одновременный прием антацидов и препаратов, содержащих Mg, Ca, Al, ухудшает всасывание
<b>Респираторные фторхинолоны</b>			
Левифлоксацин	0,5 г 1 раз в сутки	0,5 г 1 раз в сутки	Независимо от приема пищи. Одновременный прием антацидов и препаратов, содержащих Mg, Ca, Al, ухудшает всасывание
Моксифлоксацин	0,4 г 1 раз в сутки	0,4 г 1 раз в сутки	
<b>Аминогликозиды</b>			
Гентамицин	–	3–5 мг/кг 1 раз в сутки	
Амикацин	–	15–20 мг/кг 1 раз в сутки	
<b>Другие препараты</b>			
Рифампицин	–	0,3–0,45 г 2 раза в сутки	
Метронидазол	0,5 г 3 раза в сутки	0,5 г 3 раза в сутки	

<sup>1</sup> В первые сутки назначается двойная доза – 0,5 г.

ше рекомендуется введение цефтриаксона внутримышечно. Возможно сочетание указанных препаратов с макролидами или доксициклином, которые назначаются перорально.

#### Критерии эффективности антибактериальной терапии

Первоначальная оценка эффективности терапии должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения (повторный осмотр). Целесообразен телефонный контакт с пациентом на следующий день после начала терапии.

Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, уменьшение выраженности симптомов интоксикации, одышки и других проявлений дыхательной недостаточности. Если у пациента сохраняют-

ся высокая лихорадка и интоксикация или симптоматика прогрессирует, то лечение следует признать неэффективным. В этом случае необходимо пересмотреть тактику антибактериальной терапии и повторно оценить целесообразность госпитализации пациента.

Рекомендации по смене режима антибактериальной терапии приведены в табл. 11.

В случае отсутствия адекватного эффекта терапии амоксицилином его следует заменить или добавить к нему макролидный антибиотик (*категория доказательств С*).

#### Продолжительность антибактериальной терапии

При нетяжелом течении ВП антибактериальная терапия может быть завершена при стойкой

нормализации температуры тела на протяжении 3–4 дней. При таком подходе длительность лечения составляет 7–10 дней (*категория доказательств С*). В эти же сроки обычно исчезает лейкоцитоз.

При наличии клинических и (или) эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной этиологии ВП продолжительность терапии должна составлять 14 дней, хотя имеются клинические данные об эффективности и более коротких курсов антибактериальной терапии при «атипичной» ВП.

#### Критерии адекватности антибактериальной терапии ВП:

- температура тела < 37,5°С;
- отсутствие интоксикации;

Таблица 11

**Выбор антибактериального препарата при неэффективности стартового режима терапии ВП в амбулаторных условиях**

Препараты на этапе лечения		Комментарии
I	II	
Амоксициллин	Макролиды Доксициклин	Возможны «атипичные» микроорганизмы ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> )
Амоксициллин / клавуланат Цефуроксим аксетил	Макролиды Доксициклин Респираторные фторхинолоны	Возможны «атипичные» микроорганизмы ( <i>S. 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  $\beta$ -лактамам при их недостаточной эффективности.

– отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания – менее 20 в минуту);

– отсутствие гнойной мокроты;

– количество лейкоцитов в крови – менее  $10 \times 10^9$ /л, нейтрофилов – менее 80%, юных форм – менее 6%;

– отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации (табл. 12). В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно или под влиянием симптоматической терапии. Длительно сохраняющийся субфебрилитет не является признаком бактериальной инфекции (*категория доказательств D*).

Рентгенологические проявления ВП разрешаются медленнее, чем клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография органов грудной клетки не может служить критерием определения длительности антибактериальной терапии (*категория доказательств D*).

Вместе с тем при длительно со-

храняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике ВП необходимо провести дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как рак легкого, туберкулез, застойная сердечная недостаточность и др. (см. раздел «Не разрешающаяся (медленно разрешающаяся) пневмония»).

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

##### Диагностический минимум обследования

Помимо сбора анамнеза и физического обследования диагностический минимум должен включать исследования, позволяющие установить диагноз ВП и решить вопрос о тяжести клинического течения и месте лечения пациента (терапевтическое отделение или ОРИТ). К ним относятся (*категории доказательств B и C*):

- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови – мочевина, креатинин, элект-

ролиты, печеночные ферменты;

– микробиологическая диагностика – микроскопия окрашенного по Граму мазка, культуральное исследование мокроты для выделения возбудителя и оценки его чувствительности к антибиотикам, исследование гемокультуры (оптимально проводить забор двух проб венозной крови из разных вен).

При тяжелой ВП целесообразно исследовать газы артериальной крови ( $pO_2$ ,  $pCO_2$ ) для уточнения потребности в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – *категория доказательств A*. При плевральном выпоте выполняют плевральную пункцию и цитологическое, биохимическое и микробиологическое исследования плевральной жидкости – *категории доказательств C и D*.

##### Критерии тяжелого течения ВП и необходимость ведения пациента в ОРИТ

При поступлении пациента с ВП в стационар необходимо прежде всего оценить тяжесть его состояния и решить вопрос о месте лечения – терапевтическое отделение или ОРИТ.

Таблица 12

**Клинические признаки и состояния, не являющиеся показанием к продолжению антибактериальной терапии или замены антибиотика**

Клинические признаки	Пояснения
Стойкий субфебрилитет (температура тела в пределах 37,0–37,5°C)	При отсутствии других признаков бактериальной инфекции может быть проявлением неинфекционного воспаления, постинфекционной астении (вегетативной дисфункции), медикаментозной лихорадки
Сохранение остаточных изменений на рентгенограмме (инфильтрация, усиление рисунка)	Могут сохраняться 1–2 мес после перенесенной ВП
Сухой кашель	Может сохраняться 1–2 мес после перенесенной ВП, особенно у курящих и у пациентов с ХОБЛ
Сохранение хрипов при аускультации	Сухие хрипы могут сохраняться 3–4 нед и более после перенесенной ВП и отражать естественное течение болезни (локальный пневмосклероз на месте фокуса воспаления)
Увеличение СОЭ	Неспецифический показатель, не является признаком бактериальной инфекции
Сохраняющаяся слабость, потливость	Проявления постинфекционной астении

Тяжелая ВП – это особая форма заболевания различной этиологии, проявляющаяся выраженной дыхательной недостаточностью и (или) признаками тяжелого сепсиса или септического шока, характеризующаяся плохим прогнозом и требующая проведения интенсивной терапии (табл. 13).

Наличие каждого из указанных критериев достоверно повышает риск неблагоприятного исхода заболевания (*категория доказательств А*).

При ВП крайне важна быстрая оценка тяжести состояния пациента с целью выявления признаков тяжелой ВП, требующих неотложной терапии (*категория доказательств D*), которую следует проводить в ОРИТ.

**Выбор стартовой антибактериальной терапии**

У госпитализированных пациентов подразумевается более тяжелое течение ВП, поэтому целесообразно начинать терапию с парентеральных антибиотиков. Через 3–4 дня лечения при нормализации температуры тела, уменьшении интоксикации и выраженности других симптомов воз-

можен переход с парентерального на пероральное применение антибиотика до завершения полного курса терапии (*категория доказательств В*).

При легком течении ВП у госпитализированных больных допускается сразу назначение антибиотиков внутрь (*категория доказательств В*).

Рекомендации по эмпирической терапии ВП у госпитализированных пациентов представлены в табл. 14, а режимы дозирования антибиотиков – в табл. 10.

У госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП рекомендуется парентеральное применение бензилпенициллина, ампициллина, ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксциллин/клавуланат) или цефалоспоринов II–III поколений. Альтернативой им могут являться респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

У пациентов данной категории возможно проведение комбинированной терапии  $\beta$ -лактамами и макролидами в связи с возможной хламидийной этиологией ВП. Однако убедительных данных о преимуществе какого-либо из указанных препаратов или комбиниро-

ванной терапии  $\beta$ -лактамами и макролидами по сравнению с монотерапией  $\beta$ -лактамами у данной категории пациентов нет (*категория доказательств С и D*).

При тяжелой ВП назначение антибиотиков должно быть неотложным (*категория доказательств В*); отсрочка в их назначении на 8 ч существенно ухудшает прогноз. Препаратами выбора являются внутривенные цефалоспорины III поколения или ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат) в комбинации с макролидами для внутривенного введения (эритромицин, кларитромицин, спирамицин). Указанные комбинации перекрывают практически весь спектр потенциальных возбудителей (как типичных, так и «атипичных») тяжелой ВП.

«Ранние» фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) характеризуются слабой антипневмококковой активностью. Описаны случаи неэффективности терапии пневмококковой ВП. Более надежной является их комбинация с  $\beta$ -лактамами.

Из препаратов группы фторхинолонов предпочтение следует отдавать респираторным фторхино-

Таблица 13

## Критерии тяжелого течения ВП

Клинические <sup>1</sup>	Лабораторные <sup>1</sup>
Острая дыхательная недостаточность: частота дыхания > 30 в минуту насыщение крови кислородом < 90% Гипотензия: систолическое АД < 90 мм рт. ст. диастолическое АД < 60 мм рт. ст. Двух- или многодолевое поражение Нарушение сознания Внегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.)	Лейкопения (< $4 \times 10^9$ /л) Гипоксемия: SaO <sub>2</sub> < 90% pO <sub>2</sub> < 60 мм рт. ст. Гемоглобин < 100 г/л Гематокритное число < 30% Острая почечная недостаточность (анурия, креатинин крови > 176,7 мкмоль/л, азот мочевины > 7,0 ммоль/л)

<sup>1</sup> При наличии хотя бы одного критерия ВП расценивается как тяжелая.

лонам (левофлоксацин, моксифлоксацин), которые вводятся внутривенно. Они обладают повышенной антипневмококковой активностью и перекрывают практически весь спектр возможных возбудителей. Имеются данные контролируемых клинических исследований о возможности монотерапии респираторными фторхинолонами при тяжелой ВП.

### Критерии эффективности антибактериальной терапии

Первоначальная оценка эффективности должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. Основные критерии эффективности терапии в эти сроки – снижение температуры тела, интоксикации и дыхательной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация или прогрессируют симптомы заболевания, то лечение следует признать неэффективным. В этом случае необходимо пересмотреть тактику антибактериальной терапии.

Рекомендации по смене антибиотиков приведены в табл. 15.

При неэффективности терапии β-лактамом и макролидом целесообразно назначить респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) – категория доказательств С.

При неэффективности анти-

бактериальной терапии на II этапе необходимо провести обследование пациента для уточнения диагноза или выявления возможных осложнений ВП – см. разделы «Осложнения ВП», «Неразрешающаяся (медленно разрешающаяся) пневмония».

Для оценки состояния пациента и эффективности терапии целесообразно, кроме микробиологической диагностики, провести исследование:

– общий анализ крови (при поступлении, на 2–3-й день и после окончания антибактериальной терапии);

– биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ, креатинин, мочевины) – при поступлении и через 1 нед при изменении в первом исследовании или при клиническом ухудшении;

– исследование газов артериальной крови (при тяжелом течении) – ежедневно до нормализации показателей;

– рентгенография органов грудной клетки (при поступлении и через 2–3 нед после начала лечения, при ухудшении состояния – в более ранние сроки).

### Продолжительность антибактериальной терапии

При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена по достижении стойкой

нормализации температуры тела в течение 3–4 дней. При таком подходе длительность лечения обычно составляет 7–10 дней. При тяжелой ВП неуточненной этиологии рекомендован 10-дневный курс антибактериальной терапии (категория доказательств С). В эти же сроки обычно исчезает лейкоцитоз.

При наличии клинических и (или) эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной этиологии ВП продолжительность антибактериальной терапии составляет 14 дней, хотя установлена клиническая эффективность и более коротких курсов лечения.

Более длительная терапия показана при ВП стафилококковой этиологии или ВП, вызванной грамотрицательными энтеробактериями, – от 14 до 21 дня (категория доказательств С).

При указании на легионеллезную пневмонию длительность антибактериальной терапии составляет 21 день (категория доказательств С).

Критерии достаточности антибактериальной терапии ВП:

- температура тела < 37,5°C;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания – менее 20 в минуту);
- отсутствие гнойной мокроты;

Таблица 14

## Антибактериальная терапия госпитализированных пациентов с ВП

Особенности нозологической формы	Наиболее частые возбудители	Рекомендованные режимы терапии		Комментарии
Пневмония нетяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	<b>Препараты выбора</b> Бензилпенициллин внутривенно, внутримышечно + макролид внутрь <sup>1</sup> Ампициллин внутривенно, внутримышечно + макролид внутрь <sup>1</sup> Амоксициллин / клавуланат внутривенно + макролид внутрь <sup>1</sup> Цефуроксим внутривенно, внутримышечно + макролид внутрь <sup>1</sup> Цефотаксим внутривенно, внутримышечно + макролид внутрь <sup>1</sup> Цефтриаксон внутривенно, внутримышечно + макролид внутрь <sup>1</sup>	<b>Альтернативные препараты</b> Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутривенно	Возможна ступенчатая терапия. При стабильном состоянии пациента допускается сразу назначение препаратов внутрь
Пневмония тяжелого течения <sup>2</sup>	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>S. aureus</i> Представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	<b>Препараты выбора</b> Амоксициллин / клавуланат внутривенно + макролид внутривенно Цефотаксим внутривенно + макролид внутривенно Цефтриаксон внутривенно + макролид внутривенно	<b>Альтернативные препараты</b> Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутривенно «Ранние» фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) + цефалоспорины III поколения внутривенно	

<sup>1</sup> Следует отдавать предпочтение макролидным антибиотикам с улучшенными фармакокинетическими свойствами: кларитромицину, азитромицину, рокситромицину, спирамицину. <sup>2</sup> При подозрении на инфекцию, вызванную *P. aeruginosa*, препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон / сульбактам, тикарциллин / клавуланат, пиперациллин / тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем), ципрофлоксацин. Все указанные препараты можно применять в монотерапии или в комбинации с аминогликозидами II–III поколений, при подозрении на аспирацию – амоксициллин / клавуланат, цефоперазон / сульбактам, тикарциллин / клавуланат, пиперациллин / тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем).

– количество лейкоцитов в крови – менее  $10 \times 10^9 / л$ , нейтрофилов – менее 80%, юных форм – менее 6%;

– отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Сохранение отделенных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению антибиотикотерапии или ее модификации (табл. 12). В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно. Длительно сохраняющийся субфебрилитет также не является признаком бактериальной инфекции.

Рентгенологические признаки пневмонии разрешаются медленнее, чем клинические симптомы, поэтому контрольная рентгенография не может служить критерием отмены антибиотиков, а сохраняющаяся инфльтрация – показанием к продолжению антибиотикотерапии. Однако при длительной сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике ВП необходимо провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, прежде всего с раком легкого и туберкулезом (раздел «Неразрешающаяся (медленно разрешающаяся) пневмония»).

### Ступенчатая антибактериальная терапия ВП

Ступенчатая антибиотикотерапия предполагает 2-этапное применение антибиотиков: начало лечения с парентеральных препаратов с последующим переходом на их пероральный прием сразу после стабилизации клинического состояния пациента.

Основная идея ступенчатой терапии – уменьшение длительности парентеральной антибактериальной терапии, что значи-



Таблица 15

**Выбор антибактериального препарата при неэффективности стартового режима терапии у госпитализированных пациентов**

Препараты на этапе лечения		Комментарии
I	II	
Ампициллин	Заменить на макролид или добавить его. При тяжелой ВП заменить на цефалоспорины III поколения + макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы ( <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp.)
Амоксициллин/клавуланат Цефуросим	Добавить макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы ( <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp.)
Цефалоспорины III поколения	Добавить макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы ( <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp.)

тельно снижает стоимость лечения и сокращает срок пребывания пациента в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности.

Оптимальный вариант ступенчатой терапии – последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же антибиотика, что обеспечивает преемственность лечения. Возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам и с одинаковым уровнем приобретенной устойчивости. Переходить с парентерального введения на пероральный прием антибиотика следует при стабилизации состояния пациента, нормализации температуры тела и улучшении клинической картины ВП (*категория доказательств В*). При этом целесообразно руководствоваться следующими критериями:

- нормальная температура тела (< 37,5°C) при двух измерениях с интервалом в 8 ч;
- уменьшение одышки;
- отсутствие нарушения сознания;
- положительная динамика других симптомов заболевания;
- отсутствие нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте;
- согласие (настроенность) пациентов на пероральное лечение.

На практике возможность перехода на пероральный способ введения антибиотика появляется в среднем через 2–3 дня после начала лечения.

Для ступенчатой терапии используют следующие антибиотики: амоксициллин/клавуланат, кларитромицин, азитромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, спирамицин, цефуросим, ципрофлоксацин, эритромицин. Для некоторых антибиотиков, не имеющих лекарственной формы для перорального применения, возможна замена на близкие по антимикробному спектру препараты (например, ампициллин > амоксициллин).

**ОСЛОЖНЕНИЯ ВП**

К числу осложнений ВП относятся:

- а) плевральный выпот (неосложненный и осложненный);
- б) эмпиема плевры;
- в) деструкция (абсцедирование) легочной ткани;
- г) острый респираторный дистресс-синдром;
- д) острая дыхательная недостаточность;
- е) септический шок;
- ж) вторичная бактериемия, сепсис, гематогенные очаги «отсева»;
- з) перикардит, миокардит;
- и) нефрит и др.

При этом особое значение, в том числе и с точки зрения планируемой антибактериальной терапии, имеют гнойно-деструктивные осложнения ВП.

Абсцесс легкого характеризуется формированием ограниченной полости в легочной ткани в результате ее некроза и гнойного расплавления. Развитие абсцесса легкого связывается прежде всего с анаэробными возбудителями – *Bacteroides* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus* spp. и другими, нередко в сочетании с энтеробактериями или *S. aureus*.

Антибиотиками выбора являются амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат внутривенно. К альтернативным препаратам относятся: линкосамиды + аминогликозиды или цефалоспорины III–IV поколений, фторхинолоны + метронидазол, карбапенемы.

Длительность терапии определяется индивидуально, но, как правило, составляет не менее 3–4 нед.

*Эмпиема плевры* (гнойный плеврит<sup>1</sup>) характеризуется скоплением гноя в плевральной полости. Основными возбудителями эм-

<sup>1</sup> Выпот с количеством лейкоцитов > 25 000/мл (с преобладанием полиморфно-ядерных форм) и (или) с обнаружением при бактериоскопии или посеве микроорганизмов и (или) рН < 7,1.

пиемы, ассоциируемой с пневмонией, являются анаэробы, нередко в сочетании с грамотрицательными аэробами. В большинстве случаев удается осуществить этиотропную антибактериальную терапию с учетом данных микробиологического исследования содержимого плевральной полости.

Если гнойный выпот оказывается стерильным, следует назначать антибиотики (или их комбинацию), обладающие активностью в отношении вероятных возбудителей (в случаях так называемой острой постпневмонической эмпиемы плевры), прежде всего *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* и *H. influenzae*. В данной клинической ситуации предпочтение следует отдавать цефалоспорином II–IV поколений.

Реже – при подостром (хроническом) течении эмпиемы – этиологическое значение приобретают анаэробные стрептококки, бактерии и грамотрицательные энтеробактерии. В связи с этим препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат. К альтернативным антибиотиками относятся цефалоспорины III–IV поколений, карбапенемы.

Как правило, наряду с антибактериальной терапией приходится прибегать к торакотомическому дренированию, в редких случаях – к торакоскопии и декортикации.

### НЕРАЗРЕШАЮЩАЯСЯ (МЕДЛЕННО РАЗРЕШАЮЩАЯСЯ) ПНЕВМОНИЯ

У большинства больных ВП к исходу 3–5-го дня после начала потенциально эффективной антибактериальной терапии нормализуется температура тела и регрессируют другие клинические проявления болезни. При этом рентгенологическое выздоровление, как правило, отстает от клинического. В случаях, когда на фоне улучше-

ния клинической картины к исходу 4-й недели от начала болезни не удается достичь полного рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких, следует говорить о неразрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжной ВП.

В подобной клинической ситуации следует прежде всего установить возможные факторы риска затяжного течения ВП:

- а) возраст старше 55 лет;
- б) алкоголизм;
- в) сопутствующие инвалидизирующие заболевания внутренних органов (ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, сахарный диабет и др.);
- г) тяжелое течение ВП;
- д) мультилобарная инфильтрация;
- е) высоковирулентные возбудители болезни (*L. pneumophila*, *S. aureus*, грамотрицательные бактерии);
- ж) курение;
- з) клиническая неэффектив-

ность терапии (сохраняющиеся лейкоцитоз и лихорадка);

и) вторичная бактериемия.

В ряду возможных причин медленного разрешения ВП может быть вторичная резистентность возбудителей к антибиотикам. Так, например, факторами риска антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* являются возраст старше 65 лет, терапия  $\beta$ -лактамами в течение предшествующих 3 мес, алкоголизм, иммунодефицитные заболевания (состояния), включая прием системных глюкокортикоидов, а также множественные сопутствующие заболевания внутренних органов.

Особое внимание должно быть уделено правильности выбора эмпирической антибактериальной терапии, режима дозирования и соблюдению пациентом врачебных рекомендаций. Необходимо быть уверенным в том, что при назначенном режиме терапии создается необходимая концентрация в очаге инфекции, а значит, должны быть исключены «секвестрированные» фокусы инфекции, например, эм-

Таблица 16

#### Неинфекционные причины очагово-инфильтративных изменений в легких

##### Новообразования :

первичный рак легкого (особенно так называемая пневмоническая форма бронхиолоальвеолярного рака)  
эндобронхиальные метастазы  
аденома бронха  
лимфома

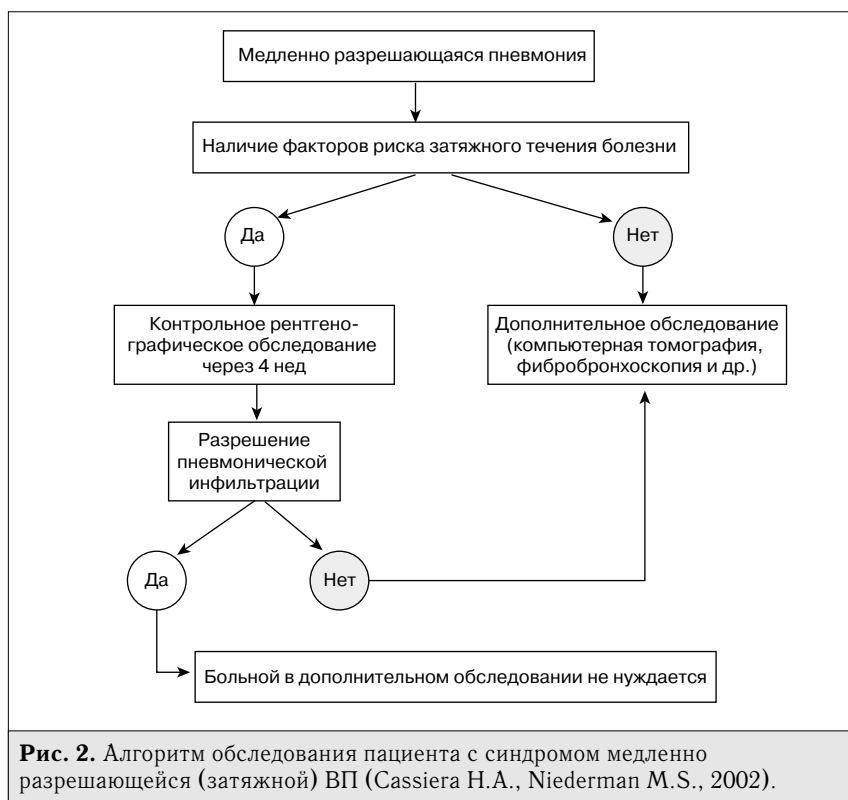
##### Тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт легкого

##### Иммунопатологические заболевания:

системные васкулиты  
волчаночный пневмонит  
аллергический бронхолегочный аспергиллез  
облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией  
идиопатический легочный фиброз  
эозинофильная пневмония  
бронхоцентрический гранулематоз

##### Прочие заболевания (патологические состояния):

застойная сердечная недостаточность  
лекарственная (токсическая) пневмопатия  
аспирация инородного тела  
саркоидоз  
легочный альвеолярный протеиноз  
липидная пневмония  
округлый ателектаз



**Рис. 2.** Алгоритм обследования пациента с синдромом медленно разрешающейся (затяжной) ВП (Cassiera H.A., Niederman M.S., 2002).

пиема плевры, абсцесс легкого, внеторакальные «отсевы».

Исключительное значение имеет дифференциальная диагностика ВП затяжного течения с очагово-инфильтративным туберкулезом легких.

И, наконец, следует иметь в виду широкий круг неинфекционных заболеваний, порой весьма напоминающих пневмонию и создающих в связи с этим известные дифференциально-диагностические трудности (табл. 16).

Если факторы риска медленно разрешающейся ВП присутствуют и одновременно в течение болезни наблюдается клиническое улучшение, то целесообразно спустя 4 нед провести контрольное рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Если же клинического улучшения не отмечается и (или) у пациента отсутствуют факторы риска медленно разрешающейся ВП, то, безусловно, показано незамедлительное дополнительное

**Таблица 17**

**Наиболее распространенные ошибки антибактериальной терапии ВП у взрослых**

Назначение	Комментарий
	<b>По выбору препарата</b>
Гентамицин	Аминогликозиды неактивны в отношении пневмококка и «атипичных» возбудителей
Ампициллин внутрь	Низкая биодоступность препарата (40%) по сравнению с таковой амоксициллина (75–93%)
Ко-тримоксазол	Высокая резистентность в России <i>S. pneumoniae</i> и <i>H. influenzae</i> , наличие более безопасных препаратов
Антибиотики + нистатин	Нет доказательств эффективности нистатина у пациентов без иммунодефицита, необоснованные экономические затраты
	<b>По длительности терапии</b>
Частая смена антибиотиков в процессе лечения, «объясняемая» опасностью развития резистентности	Показания для замены антибиотика: клиническая неэффективность, о которой можно судить через 48–72 ч терапии развитие серьезных нежелательных явлений, требующих отмены антибиотика высокая потенциальная токсичность антибиотика, ограничивающая длительность его применения
Продолжение антибиотикотерапии до полного исчезновения всех клинико-лабораторных показателей	Основной критерий отмены антибиотика – обратное развитие клинических симптомов ВП: нормализация температуры тела уменьшение кашля уменьшение объема и (или) улучшение характера мокроты и др. Сохранение отдельных лабораторных и (или) рентгенологических изменений не является абсолютным критерием продолжения антибиотикотерапии

Таблица 18

**Рекомендации по использованию неконъюгированной пневмококковой вакцины (Комитет советников по иммунизационной практике – ACIP, 1997)**

Популяции, которым рекомендована вакцинация	Степень доказательности <sup>1</sup>	Ревакцинация <sup>2</sup>
Пациенты в возрасте > 65 лет <sup>3</sup> без иммунодефицита	A	Вторая доза рекомендована, если вакцина была привита более 5 лет назад и в момент ее применения пациент был моложе 65 лет Не рекомендуется
Лица в возрасте > 2 и < 65 лет, имеющие хронические заболевания:	A	
сердечно-сосудистой системы (застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатии)	A	
легких (ХОБЛ)	A	
сахарный диабет	A	
алкоголизм	B	
печени (цирроз)	B	
ликворею	B	
Лица в возрасте > 2 и < 65 лет с функциональной или органической асплинией с серповидно-клеточной анемией, после спленэктомии)	A	Если возраст старше 10 лет, рекомендована ревакцинация через 5 лет после введения предыдущей дозы
Лица в возрасте > 2 и < 65 лет, живущие в определенных условиях окружающей среды, или из особой социальной среды (аборигены Аляски и др.)	C	Не рекомендуется
Лица с иммунодефицитными состояниями в возрасте > 2 лет, включая больных:	C	Однократная ревакцинация, если прошло как минимум 5 лет с момента получения первой дозы
ВИЧ-инфекцией		
лейкемией		
болезнью Ходжкина		
множественной миеломой		
с генерализованными злокачественными новообразованиями		
проходящих иммуносупрессивную терапию (включая химиотерапию)		
с хронической почечной недостаточностью		
с нефротическим синдромом		
с органной недостаточностью или с трансплантатом костного мозга		

<sup>1</sup> A – достоверные эпидемиологические данные и значительные клинические преимущества использования вакцины, B – умеренные доказательства эффективности использования вакцины, C – эффективность вакцинации не доказана, однако высокий риск развития заболевания, потенциальные преимущества и безопасность препарата создают основу для проведения иммунизации.

<sup>2</sup> Степень доказательности для всех рекомендаций по ревакцинации – C.

<sup>3</sup> Если иммунологический статус неизвестен, пациентам этих групп рекомендована вакцинация.

обследование – компьютерная томография органов грудной клетки, фибробронхоскопия и др. (рис. 2).

#### ОШИБКИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВП (ТАБЛ. 17)

В настоящее время пока отсутствию доказательства целесооб-

разности назначения биогенных стимуляторов, антигистаминных препаратов, витаминов, иммуномодуляторов (за исключением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и IgG для внутривенного введения), а также длительного применения нестероидных противовоспалительных

средств и ненаркотических анальгетиков. Эффективность и безопасность названных лекарственных препаратов не подтверждены результатами рандомизированных контролируемых исследований, что не дает оснований рекомендовать их для лечения ВП.

## Приложение

## Список международных (непатентованных) и патентованных (торговых) названий основных антибактериальных средств, применяемых для лечения ВП

Генерическое название (международное непатентованное название, INN)	Торговые (патентованные) названия
1	2
Азитромицин	Сумамед
Амикацин	Амикин Амицин Ликацин
Амоксициллин	Оспамокс Флемоксин солютаб Хиконцил
Амоксициллин/клавуланат	Амоксиклав Аугментин
Ампициллин	Пентрексил
Гентамицин	Гарамицин
Доксициклин	Вибрамицин Юнидокс солютаб
Имипенем	Тиенам
Меропенем	Меронем
Кларитромицин	Клацид Фромилид
Клиндамицин	Далацин Ц Климицин
Левифлоксацин	Таваник
Линкомицин	Линкоцин Медоглицин Нелорен
Метронидазол	Метрогил Трихопол Флагил Эфлоран
Мидекамицин	Макропен
Моксифлоксацин	Авелокс
Офлоксацин	Заноцин Таривид
Пиперациллин/тазобактам	Тазоцин
Рифампицин	Бенемицин Римактан Рифадин
Рокситромицин	Рокситромицин Лек Рулид
Спирамицин	Ровамицин
Тикарциллин/клавуланат	Тиментин
Цефепим	Максипим
Цефоперазон	Цефобид
Цефоперазон/сульбактам	Сульперазон
Цефотаксим	Клафоран Талцеф Цефантрал

Продолжение на с. 78

## ПРОФИЛАКТИКА

С целью профилактики ВП используются *пневмококковая* и *гриппозная* вакцины.

Целесообразность применения пневмококковой вакцины объясняется прежде всего тем, что *S. pneumoniae* остается ведущим возбудителем ВП у взрослых и, несмотря на доступную эффективную антибактериальную терапию, обуславливает высокую заболеваемость и летальность. В целях специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе и пневмококковой ВП с вторичной бактериемией, применяют 23-валентную неконъюгированную вакцину, содержащую очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S. pneumoniae* (*категория доказательств А*).

Категории лиц, которым рекомендуется иммунизация пневмококковой вакциной, представлены в табл. 18.

Пациентам, нуждающимся в иммунизации пневмококковой вакциной, нередко требуется применение и гриппозной вакцины. В таких случаях следует помнить, что обе вакцины можно вводить одновременно (в разные руки). При этом увеличения частоты нежелательных реакций или снижения иммунного ответа не бывает (*категория доказательств А*).

Эффективность гриппозной вакцины в профилактике гриппа и его осложнений (в том числе и ВП) у здоровых лиц моложе 65 лет оценивается весьма высоко (*категория доказательств А*). У лиц в возрасте 65 лет и старше вакцинация оказывается умеренно эффективной. Она способна снизить частоту эпизодов инфекций верхних дыхательных путей, ВП, госпитализации и смерти (*категория доказательств С*).

Выделяют следующие целевые группы для проведения вакцинации:

## Приложение (окончание)

## Список международных (непатентованных) и патентованных (торговых) названий основных антибактериальных средств, применяемых для лечения ВП

1	2
Цефтриаксон	Лендацин Роцефин Цефтриабол Терцеф
Цефуроксим	Зинацеф Кетоцеф
Цефуроксим аксетил	Зиннат
Ципрофлоксацин	Ципринол Ципробай Цифран
Эритромицин	Грюнамицин Эригексал

- лица старше 50 лет;
- лица, проживающие в домах длительного ухода для престарелых;
- пациенты с хроническими бронхолегочными (включая бронхиальную астму) и сердечно-сосудистыми заболеваниями;

- взрослые, подлежащие постоянному медицинскому наблюдению и находившиеся на стационарном лечении в предшествующем году по поводу метаболических расстройств (включая сахарный диабет), заболеваний почек, гемоглобинопатии, иммунодефи-

цитного состояния (включая ВИЧ-инфекцию);

- женщины, находящиеся во II и III триместрах беременности.

Поскольку вакцинация медицинских работников уменьшает риск летального исхода у пациентов отделений сестринского ухода, то показания к ее проведению расширяются за счет включения таких контингентов, как:

- врачи, медсестры и другой персонал больниц и амбулаторных учреждений;
- сотрудники отделений длительного ухода;
- члены семей (включая и детей) лиц, входящих в группы риска;
- медицинские работники, осуществляющие уход на дому за лицами, входящими в группы риска.

Оптимальное время вакцинации – октябрь – первая половина ноября. Вакцинация проводится ежегодно, так как уровень защитных антител снижается в течение года (*категория доказательств А*).

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Навашин С.М., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б.* и др. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых. Учебно-методическое пособие для врачей. Москва: РМ-Вести; 1998. 28 с.
2. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. Москва: Боргес; 2002.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Москва: Боргес; 2002.
4. *Яковлев С.В.* Антимикробная химиотерапия. Москва: АО «ФармаРус»; 1997. 188 с.
5. *Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В.* и др. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПЕГАС-1). КМАХ 2002;4(3):267-77.
6. *Mandell L.A., Niederman M. and Canadian Community-Acquired Pneumonia Consensus Conference Group.* Antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia in adults: a conference report. Can J Infect Dis 1993;4:25-2.
7. *Huchon G., Woodhead M. and the ERS Task Force.* Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. Eur Respir J 1998; 11:986-91.
8. *Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., File T.M. Jr.* Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. Clin Infect Dis 1998;26:811-38.
9. *Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., File T.M. Jr., Musher D.M., Fine M.J.* Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2000;31:347-82.
10. *Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F., Chow A.W., Hyland R.H., the Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group.* Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin Infect Dis 2000; 31:383-421.
11. *Heffelfinger J.D., Dowell S.F., Jorgensen J.H., et al.* Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *S. pneumoniae* Therapeutic Working Group. Arch Intern Med 2000;160:1399-408.
12. *Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A., et al.* Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001;163: 1730-54.
13. British Thoracic Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Thorax 2001; 56 Suppl. 4:1-64.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Mortal Morbid Wkly Rep 1997;46 (R-8)
15. Prevention and Control of Influenza.

- Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Mortal. Morbid. Wkly Rep.* 2001;50 (№ RR4).
16. *Low D.E.* Trends and significance of antimicrobial resistance in respiratory pathogens. *Curr Opin Infect Dis* 2000;13:145-53.
17. *Klugman K.P., Feldman C.* *S. pneumoniae* respiratory tract infectious. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:173-9.
18. *Metlay J.P.* Update of community-acquired pneumonia: impact of antibiotic resistance on clinical outcomes. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:163-7.
19. *Andes D.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infectious. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:165-72.
20. *Metlay J. P., Fine M.J.* Testing Strategies in the Initial Management of Patient with Community-Acquired Pneumonia. *Ann Intern Med* 2003; 138:109-18.
21. *Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., et al.* Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275:134-41.

### Список сокращений наименований микроорганизмов

<i>B. cepacia</i>	– <i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Legionella</i> spp.	– род <i>Legionella</i>
<i>Candida</i> spp.	– род <i>Candida</i>	<i>M. catarrhalis</i>	– <i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>C. pneumoniae</i>	– <i>Chlamydophila</i> ( <i>Chlamydia</i> ) <i>pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	– <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydophila</i> spp.	– род <i>Chlamydophila</i>	<i>Mycoplasma</i> spp.	– род <i>Mycoplasma</i>
<i>Enterococcus</i> spp.	– род <i>Enterococcus</i>	<i>Neisseria</i> spp.	– род <i>Neisseria</i>
<i>H. influenzae</i>	– <i>Haemophilus influenzae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	– <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>K. pneumoniae</i>	– <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	– <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Klebsiella</i> spp.	– род <i>Klebsiella</i>	<i>Staphylococcus</i> spp.	– род <i>Staphylococcus</i>
<i>L. pneumophila</i>	– <i>Legionella pneumophila</i>	<i>S. pneumoniae</i>	– <i>Streptococcus pneumoniae</i>
		<i>S. pyogenes</i>	– <i>Streptococcus pyogenes</i>

**Российская медицинская академия  
последипломного образования объявляет**

**КОНКУРС**  
**на замещение вакантных должностей**

**Профессоров кафедр** (д-р наук): общей, лазерной и эндоскопической хирургии – 0,5 ст.; оториноларингологии с курсом сурдологии – 0,25 ст.; онкологии; сердечно-сосудистой хирургии – 2 (1 ст., 1 ст.); эндоскопии; эндоскопической урологии – 0,5 ст.; психотерапии, медицинской психологии и сексологии – 2 (1 ст., 1 ст.); акушерства и гинекологии – 2 (1 ст., 1 ст.); медицинской радиологии – 0,5 ст.; дезинфекционного дела и медицинской энтомологии – 0,5 ст.; социальной гигиены и организации здравоохранения с курсом права – 0,25 ст.

**Доцентов кафедр** (канд. наук): хирургии; онкологии – 0,5 ст.; анестезиологии и реаниматологии; эндоскопии; питания; дерматовенерологии с курсом лабораторной диагностики; клинической фармакологии и терапии; наркологии; инфекционных болезней; терапии и подростковой медицины; детской онкологии; биохимии; общей патологии и патофизиологии – 0,5 ст.; медицинской техники – 0,5 ст.; гигиены питания; социальной гигиены и организации здравоохранения с курсом права; ортопедической и общей стоматологии – 2 (0,5 ст., 0,5 ст.); стоматологии детского возраста.

**Ассистентов кафедр** (канд. наук): нейрохирургии – 2 (0,5 ст., 0,5 ст.); урологии – 2 (0,5 ст., 0,5 ст.); клинической радиологии – 2 (1 ст., 0,5 ст.); колопроктологии; поликлинической хирургии и реабилитации; пластической и реконструктивной микрохирургии с рентгенохирургией; клинического ухода и реабилитации (канд., б/ст.) – 0,5 ст.; кардиологии – 0,5 ст.; гематологии и интенсивной терапии с курсом ревматологии (по курсу); рефлексологии и мануальной терапии; психотерапии, медицинской психологии и сексологии – 2 (1,0, 1,0); физической реабилитации и спортивной медицины; фтизиопульмонологии; геронтологии и гериатрии; эндокринологии детского и подросткового возраста; радиационной гигиены – 0,5 ст.; медицинской статистики и информатики; управления и организации медико-социальной и стоматологической служб (канд. б/ст.) – 2 (0,5 ст., 0,5 ст.); стоматологии и зубопротезных технологий – 0,5 ст.

**Старших преподавателей кафедр** (канд. наук): дезинфекционного дела и медицинской энтомологии (канд., б/ст.) – 0,5 ст.; управления, экономики и планирования здравоохранения – 0,5 ст.

**Старших научных сотрудников** (канд. наук): проблемной научно-исследовательской лаборатории медицинской цитологии – 0,5 ст.; отдела координации научных исследований – 0,5 ст.

*К участию в конкурсе приглашаются лица, проживающие в г. Москве и Московской области.*

**Срок подачи заявлений для участия в конкурсном отборе – 1 месяц со дня опубликования объявления о конкурсе.**

*Документы согласно положению о конкурсе направляются по адресу:*

*123995, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1. Ученый совет.*

*Телефон для справок: (095) 252-00-65*