

Министерство здравоохранения РФ  
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова  
Кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии иммунологии имени  
ак.Черноруцкого с клиникой

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ.  
ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ ПУЛЬМОНОЛОГИИ**

Учебное пособие к практическим занятиям  
и самостоятельной подготовке по внутренним болезням  
для студентов 4, 5, 6 курсов лечебного, педиатрического факультетов,  
иностраных студентов и клинических ординаторов

Санкт-Петербург  
2018 г.

Авторы:

*В.И. Трофимов* – профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, докт.мед.наук.

*Л.Н.Сорокина* – профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, докт.мед.наук

*Ж.А. Миронова* – профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, д.м.н.

*И.И. Нестерович* – профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, д.м.н.

*В.Н. Минеев* – профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, д.м.н.

*В.Н. Марченко* – профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, д.м.н.

*Т.М. Лалаева* – доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, д.м.н.

*О.А. Иванова* – доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, к.м.н.

*Ж.С. Савицкая* – доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, к.м.н.

*В.А. Александрин* – доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, к.м.н.

*О.С. Андреева* – ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, к.м.н.

*М.А. Нёма* – ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, к.м.н.

Под редакцией: члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова *Г.Б. Федосеева*

Рецензент: зав. кафедрой семейной медицины ПСПбГМУ им.И.П.Павлова, профессор, д.м.н. *Н.Л. Шапорова*

Утверждено на заседании ЦМК ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2018 г.

**Внутренние болезни. Избранные вопросы пульмонологии.** учебное пособие / В.И. Трофимов (и др.); под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб.: Издательство, 2018. - с.

ISBN

Учебное пособие предназначено для студентов IV-VI курсов лечебного, педиатрического факультетов и факультета иностранных учащихся, клинических ординаторов и посвящено одному из разделов внутренних болезней – избранным вопросам пульмонологии. В нем отражены вопросы этиологии, патогенеза, классификации, клинической картины, диагностики и лечения пульмонологической патологии.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>Оглавление.....</b>	<b>3</b>
<b>Вступление.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. Бронхиальная астма.....</b>	<b>5</b>
<b>Глава 2. ХОБЛ.....</b>	<b>45</b>
<b>Глава 3. Пневмонии.....</b>	<b>81</b>
<b>Глава 4. Нагноительные заболевания легких.....</b>	<b>124</b>
<b>Глава 5. Выпот в плевральную полость.....</b>	<b>149</b>

## Вступление

Данное учебное пособие посвящено наиболее значимым и часто встречающимся патологическим состояниям в пульмонологии, таким как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмонии, плевриты и нагноительные процессы в легких.

Несмотря на достаточно большой прогресс в изучении патогенеза и клинической картины и в диагностике этих заболеваний, тем не менее, остается еще много вопросов, касающихся особенностей течения, механизмов утяжеления пульмонологической патологии, влияния коморбидных состояний. Появляющиеся новые сведения, отражающие изменение представлений в тех или иных разделах пульмонологии, требуют регулярного изменения и пересмотра уже имеющихся классификаций.

В последние годы наблюдается увеличение числа новых препаратов для лечения, в частности, бронхиальной астмы и ХОБЛ, появление таргетной терапии, что требует углубленного анализа фенотипов этих заболеваний с целью формулировки строгих показаний для их назначения.

Наличие разнообразного спектра имеющихся в настоящее время антибактериальных препаратов, к сожалению, не всегда позволяет обеспечить высокую эффективность лечения таких заболеваний, как пневмонии, нагноительные заболевания легких и плевриты в связи с формированием нередко антибиотикорезистентности и появлением новых штаммов микроорганизмов, что требует пересмотра тактики ведения таких больных, с обеспечением ранней госпитализации для снижения количества осложнений и смертности.

Всё вышеизложенное делает, несомненно, актуальным обсуждение данных заболеваний в этом учебном пособии.

## **Бронхиальная астма**

Бронхиальная астма является серьезной глобальной проблемой. Люди всех возрастов во всем мире страдают этим хроническим заболеванием дыхательных путей, которое при недостаточно эффективном лечении может значительно ограничивать повседневную жизнь пациентов и даже приводить к смерти. В большинстве стран распространенность БА возрастает, особенно среди детей. БА наносит значительный ущерб, связанный не только с затратами на лечение, но также с потерей трудоспособности и менее активного участия больных в семейной жизни.

### **Определение**

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания, многие из которых возможно выделить в обычной клинической практике (Клинические рекомендации, 2016).

Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей, которая часто бывает обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения (Глобальная стратегия лечения и профилактики БА, 2018).

### **Распространенность**

БА является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, представляющим серьезную проблему, как для детей, так и для взрослых. Исследования, проведенные в России в 1993-98 годах, показали высокую распространенность БА среди детей 7-8-летнего возраста: 16,9% в Москве, 10,6%-11,1% в Иркутске и Новосибирске и несколько меньшую её распространенность среди детей 13-14 лет: от 8% в Москве до 12,1% в Иркутске.

Более 300 миллионов человек во всем мире страдают БА, и число их растет (Глобальная стратегия лечения и профилактики БА, 2018).

В нашей стране по данным недавнего эпидемиологического исследования на 2012 год распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10%.

### **Социальное бремя**

Во всем мире ежегодно от БА умирают 250 тысяч человек. Лидируют по показателям смертности Китай и Россия: 36,7 и 28,6 на 100 000 населения соответственно, средний показатель составил 7,9 на 100 000 населения.

Финансовое бремя, связанное с бронхиальной астмой составляет в Европе 17,7 млрд. евро, причем 56% расходов связаны с оплатой дней нетрудоспособности, 22% - с оплатой лекарственных препаратов, 18% - с оплатой амбулаторного лечения и только 4% - с оплатой стационарного лечения.

### **Половые соотношения**

В раннем детском и подростковом возрасте астма наблюдается чаще у мальчиков.

Предположительно это связано с комбинацией факторов, включающих меньший калибр периферических бронхов у мальчиков до полового созревания, большую распространенность среди них атопии и гиперреактивности бронхов. К 12-летнему возрасту половые различия в распространенности астмы становятся менее очевидными и к 15 годам исчезают. Относительное равновесие в распространенности астмы среди мужчин и женщин сохраняется до 21-летнего возраста, причем исчезает преобладание астмы тяжелого течения среди мужчин. Во взрослой популяции соотношение мужчины/женщины, страдающие бронхиальной астмой, составляет 1:1,5 и даже 1:3 по данным американских авторов. Отмечается увеличение числа случаев тяжелой астмы среди женщин, что объясняется, частично, более высокой чувствительностью бронхов у них.

### **Этиология**

БА является полиэтиологическим заболеванием, в развитии которого играют роль как внутренние факторы риска, которые обуславливают предрасположенность человека к заболеванию, так и внешние факторы, которые вызывают развитие БА у предрасположенных к этому людей или приводят к обострению заболевания.

**Внутренние факторы** (или врожденные характеристики организма) включают генетическую предрасположенность к развитию либо БА, либо аллергической сенсibilизации, в том числе, атопии, гиперреактивность дыхательных путей, пол и расу.

Существуют веские доказательства, что БА является наследственным заболеванием. Доказан более высокий уровень распространенности БА и связанного с ней фенотипа у детей, чьи родители страдают бронхиальной астмой, по сравнению с детьми, родители которых не имеют этого заболевания. Риск развития аллергического заболевания у ребенка, один из родителей которого страдает этим заболеванием, составляет 50% и возрастает до 65%, если оба родителя болеют аллергическими болезнями. Частота встречаемости БА, экземы и пыльцевой аллергии значительно выше у монозиготных, чем у дизиготных близнецов, что предполагает строгую связь с генетическими факторами.

Известно, что если распространенность БА в общей популяции составляет 4%-10%, то среди родственников первой степени родства она возрастает до 20-25%.

Результаты многочисленных исследований предоставили подтверждения того, что в этиопатогенез БА могут быть включены многие гены, а также идентифицированы хромосомные зоны, вероятно, укрывающие гены, определяющие предрасположенность к бронхиальной астме. Гены, локализованные в лейкоцитарном и антигенном комплексе человека (HLA) могут у некоторых людей определять специфичность иммунной реакции на общие аллергены, а также тяжесть БА. Так, показано, что антигены В13, В21, В35 DR5 встречаются у больных бронхиальной астмой с повышенной частотой и обнаружена связь антигенов В35, В40 с тяжестью заболевания.

В настоящее время описано довольно большое количество кандидатных регионов генома человека, в которых располагаются гены, имеющие определенную связь с различными факторами патогенеза БА. В 11,12, 13 хромосомах обнаружено несколько генов, связанных с повышенной продукцией Ig E и атопией. В большинстве работ отмечена связь между 11q 13 хромосомой и повышенной продукцией общего и специфического Ig E и положительным внутрикожным тестом на аллергены. В 12 хромосоме находятся кандидатные гены, кодирующие продукцию интерферона- $\gamma$ , фактора роста тучных клеток, инсулиноподобного фактора роста-1 и конститутивной формы синтазы оксида азота, которые могут играть важную роль в развитии атопии. Получены данные о роли 14 и 19 хромосом.

Была высказана гипотеза о том, что предрасположенность к бронхиальной астме связана с мутациями кластеров генов, расположенных на 5 хромосоме, регулирующих цитокиновый профиль. Некоторые гены, локализованные на длинном плече хромосомы 5q (5q 31-35), могут играть важную роль в развитии и прогрессировании аллергического воспаления. В первую очередь это относится к генам, кодирующим цитокины, интерлейкины IL-3, IL-4, IL-5, IL9, IL-12 ( $\beta$ -звено), IL-13, гранулоциты – макрофаги – колониестимулирующий фактор (GM-CSF).

IL-4, в частности, играет существенную роль в аллергической иммунной реакции как за

счет переключения клеточного ответа Т-хелперов в сторону Th2 -подобных клеток, так и путем влияния на индукцию выработки Ig E В-лимфоцитами. На хромосоме 5q расположен также ген, отвечающий за активность  $\beta 2$  – адренигического рецептора и, следовательно, за формирование бронхиальной гиперреактивности.

Исследования последних лет вскрыли еще один важный молекулярный механизм, имеющий отношение к риску развития, особенностям течения и исходов БА – регуляция активности ферментов биотрансформации. Этот механизм непосредственно участвует в реализации факторов риска у предрасположенных к астме индивидов, а также определяет фармакогенетические особенности пациентов.

**Атопия** – это важнейший фенотип БА, который определяется как предрасположенность к Ig E - опосредованному ответу на воздействие распространенных аллергенов окружающей среды и верифицируется в клинических и эпидемиологических исследованиях тремя методами: кожными аллергопробами, высоким уровнем Ig E сыворотки крови (более 100 МЕ/мл) эозинофилией крови. Атопия является наиболее важным внутренним фактором, предрасполагающим людей к развитию БА. Показано, что 50% случаев БА имеют отношение к атопии. Связь между аллергической сенсibilизацией и бронхиальной астмой зависит от возраста. Так, большинство детей, у которых гиперчувствительность к аэроаллергенам проявилась в первые 3 года жизни, в дальнейшем болеют бронхиальной астмой, в то время, как у детей, у которых гиперчувствительность проявилась после 8-10 летнего возраста, риск развития БА ненамного выше, чем у несенсибилизированных детей.

**Гиперреактивность дыхательных путей** - это состояние, при котором имеет место увеличенная реакция бронхов (бронхоспазм) в ответ на воздействие специфических (аллергенов) и неспецифических стимулов (биологически активных веществ - гистамина, ацетилхолина, метахолина, карбохолина; физической нагрузке, аэрополлютантов), которое является фактором риска для БА. Это состояние имеет наследственный компонент и тесно связано с уровнем Ig E в сыворотке и воспалением дыхательных путей. Тенденция к выработке повышенного количества общего Ig E наследуется совместно с гиперреактивностью дыхательных путей. Установлено, что ген, контролирующей гиперреактивность бронхов располагается в 5q хромосоме, рядом с геном, регулирующим уровень Ig E в сыворотке крови.

#### ***Внешние факторы, способствующие развитию БА у предрасположенных лиц***

Аллергены и профессиональные сенсibilизирующие агенты рассматриваются как наиболее важные причины БА, поскольку они могут первоначально сенсibilизировать дыхательные пути и провоцировать начало БА и в дальнейшем поддерживать развитие заболевания, вызывая появление астматических приступов.

**Аллергены помещений.** К аллергенам помещений относят клещей домашней пыли, аллергены животных, тараканов и грибы.

**Домашние клещи** являются наиболее распространенными во всем мире бытовыми аллергенами, ассоциированными с бронхиальной астмой. Основными видами домашнего клеща являются пироглифиды: *Dermatophagoides pteronissinus*, *D. farinae*, *D. microceros* и *Euroglyphus maipei*, которые обычно представляют 90% видов клещей домашней пыли в районах с умеренным климатом. Клещи находятся на слущенной коже человека и животных, на которых колонизируются также грибы, дрожжи и бактерии, и имеют обыкновение заселять ковры, матрасы, подушки, мягкую мебель. Аллергены домашнего клеща присутствуют во всех частях его тела, секрете, продуктах жизнедеятельности и представлены цистеиновыми протеазами, сериновыми протеазами, амилазой. Эти аллергенные энзимы были обнаружены в фекалиях клещей, большинство из них обладает протеолитической активностью, в связи, с чем они могут иметь доступ к иммунокомпетентным клеткам.

**Аллергены тараканов.** Наиболее распространенными видами тараканов являются американский таракан (*Periplaneta americana*), немецкий таракан (*Blattella germanica*), азиатский таракан (*B. orientalis*), причем аллергены немецкого и американского тараканов изучены, и их присутствие в домашней пыли может быть измерено с помощью методов с моноклональными антителами.

**Аллергены животных.** Домашние теплокровные животные являются источниками аллергенов, находящихся в секретах (слюне), экскретах (моче) и слущенном эпителии.

**Кошки.** Аллергены кошек являются мощными сенсибилизирующими агентами для дыхательных путей человека. Основным аллергеном – белок (Fel d1) – обнаружен на коже кошек, в секрете сальных желез и в моче, но не слюне. Этот аллерген, благодаря маленьким размерам частиц (около 3-4 микрон в диаметре), легко переносится по воздуху и вызывает появление респираторных симптомов (кашель, одышку, сухие хрипы) у людей сенсибилизированных к аллергену кошки.

**Собаки.** Собаки продуцируют два основных аллергенных протеина – Can f1 и Can f2. Характеристики аллергенов собак (размеры антигенпереносящих частиц, особенности распространения и др.) являются такими же, как и у кошек. Основные аллергены собак были выделены из собачьей шерсти и перхоти и оказалось, что около 30% больных аллергическими заболеваниями имеют положительные тесты с аллергенами собак.

**Грызуны.** Широко известна аллергенность антигенов грызунов (мышей, крыс, хомячков и др.) по их воздействию на владельцев, у которых нередко развивается сенсибилизация к протеинам мочи. Дикие грызуны (мыши, крысы) также представляют определенную опасность для сенсибилизированных людей.

**Аллергены грибов.** Плесневые и дрожжевые грибы могут играть роль бытовых аэроаллергенов. Темные, влажные, плохо проветриваемые помещения являются оптимальным местом для роста грибов в помещениях. Грибы хорошо растут внутри систем, используемых для охлаждения, обогрева и увлажнения, причем домашние увлажнители представляют особый риск для роста грибов внутри помещения и загрязнения воздуха. Наиболее распространенными грибами в помещениях являются *Penicillium*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium* и *Candida*.

**Внешние аллергены.** Наиболее распространенными внешними аллергенами, вызывающими бронхиальную астму у предрасположенных людей, являются пыльца и грибы.

Аллергены пыльцы, в основном, находятся в пыльце деревьев, трав и сорняков. В европейской части России наиболее распространенными аллергенами являются антигены пыльцы сорных злаков (тимофеевки, овсяницы, ежи, лисохвоста, мятлики, пырея и др.), деревьев (орешника, ольхи, березы, дуба, вяза), сорняков (полыни, лебеды). На юге России основные аллергены представлены пыльцой амброзии, полыни, подсолнечника и кукурузы. В Сибири доминирует пыльца деревьев (береза, тополь, ольха, ива), злаков (тимофеевка, овсяница, ежа, полевица и др.) и сорных трав (лебеда, полынь).

В центральных районах России отмечаются три пыльцевые волны:

1. весенняя (с середины апреля до конца мая), связанная с цветением деревьев;
2. летняя (начало июня – конец июля), обусловленная палинацией луговых трав;
3. летне-осенняя, характеризующаяся появлением в воздухе большого количества пыльцы сорняков.

Плесневые и дрожжевые грибы могут играть роль аэроаллергенов, являющихся в зонах с умеренным климатом сезонными аллергенами, причем некоторые виды распыляют споры в теплые, сухие дни, другие усиливают спорообразование в осенние дождливые дни.

**Профессиональные сенсибилизирующие агенты.** Постоянно пополняемый список в настоящее время включает более 360 профессиональных веществ, в том числе латекс, имеющих отношение к профессиональной бронхиальной астме.

**Факторы окружающей среды и поллютанты.** Загрязнение воздуха определяется как аккумуляция раздражающих веществ в атмосфере до уровня, способного оказывать повреждающее действие на человека, животных или растения. К загрязняющим воздух веществам (аэрополлютантам) относятся ирританты, как вне, так и внутри помещений. Основными индикаторами загрязнения воздушной среды, которые определяются в Европейских странах, являются: двуокись серы, окислы азота, углекислый газ, мелкие частицы, летучие органические соединения и токсичные металлы (свинец, мышьяк, кадмий, никель, ртуть).

Воздействие интенсивного автомобильного движения, особенно, выхлопов дизельного топлива, может вызывать обострение предшествующих аллергических заболеваний, но не

обязательно приводить к развитию новых случаев БА или других проявлений атопии.

**Триггеры** – это пусковые факторы, которые вызывают обострение БА путем стимуляции воспаления или провоцирования острого бронхоспазма или того и другого. У каждого индивидуума в каждое конкретное время триггерами могут быть разные факторы.

К триггерам относятся воздействие физических нагрузок, холодного воздуха, раздражающих газов (иррирантов), аэрополлютантов, изменение погоды, чрезмерные эмоциональные нагрузки. Кроме того, обострение БА могут вызвать респираторные инфекции (вирусные и бактериальные), болезни верхних дыхательных путей (риниты, синуситы, полипоз носа), гастроэзофагеальный рефлюкс, менструация и беременность, лекарственные препараты.

**Курение табака** – у больных БА курение табака сопровождается ускоренным ухудшением функции легких, увеличением степени тяжести БА, может приводит к снижению ответа на лечение ингаляционными и системными ГКС, а также уменьшает вероятность достижения контроля над БА.

### **Патогенез**

Современная концепция патогенеза БА постулирует, что в его основе, вне зависимости от степени тяжести заболевания, лежит хронический специфический воспалительный процесс в бронхиальной стенке, приводящий к спазму, отеку слизистой, гиперсекреции слизи и бронхиальной обструкции в ответ на воздействие различных триггеров. Для воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме характерно увеличение в слизистой оболочке и просвете бронхиального дерева количества активированных эозинофилов, тучных клеток, макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов, а также дендритных клеток и тромбоцитов.

#### **Клетки воспаления**

##### *Т-лимфоциты*

Т-клетки играют центральную роль в антиген-зависимом воспалении. Процесс распознавания антигена осуществляется с участием молекул главного комплекса гистосовместимости: МНС II класса на CD 4+ Т-клетках (хелперах) и МНС I класса на CD 8+ Т-клетках (цитотоксических). Антиген-представляющую функцию в дыхательных путях выполняют дендритные клетки.

Активированные CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты продуцируют широкий спектр медиаторов, включая цитокины, которые способны регулировать дифференцировку, миграцию, накопление и активацию гранулоцитов на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей. Продукты активированных Т-клеток могут влиять и на продукцию иммуноглобулинов В-лимфоцитами, а также на миграцию, аккумуляцию и активацию эозинофилов.

В соответствии с профилем синтезируемых цитокинов CD 4+ Т-клетки (хелперы) могут быть разделены на две различные субпопуляции. Так Т-клетки, продуцирующие IL-2, интерферон (IFN $\gamma$ ) и фактор некроза опухоли (TNF $\beta$ ) относятся к Т-хелперам первого типа (Th1), а Т-клетки, продуцирующие IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 и IL-16, но не IFN $\gamma$ , относятся к Т-хелперам второго типа (Th2). Th2- клетки при аллергических заболеваниях и при бронхиальной астме обеспечивают выработку В-клетками специфических иммуноглобулинов различных классов, в частности, IgE. Цитокины, секретируемые Th2, способствуют миграции и накоплению эозинофилов в очаге воспаления, то есть, ответственны за развитие тканевой эозинофилии при бронхиальной астме.

*Тучные клетки (ТК) и базофилы* длительное время считались основными эффекторами аллергических реакций, так как они несут на своей поверхности высокоаффинные рецепторы к IgE (Fc $\epsilon$ RI). Контакт IgE с антигеном на поверхности слизистой бронхов инициирует секрецию медиаторов из ТК, базофилов и макрофагов в течение нескольких минут. Пресинтезированные медиаторы включают гистамин, пероксидазы, хемотаксические факторы и нейтральные протеазы. Эти медиаторы вызывают сокращение гладких мышц, вазодилатацию, повышают сосудистую проницаемость и секрецию желез слизистой бронхов. К вновь синтезируемым медиаторам относятся супероксиданион, цитокины, ФАТ, метаболиты арахидоновой кислоты. Некоторые из них, например IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 и TNF $\alpha$ , способствуют развитию реакций

поздней фазы и хронического воспаления при бронхиальной астме. ТК ответственны за процесс ремоделинга бронхов, так как они причастны к активации фибробластов.

*Эозинофилы (Э)* являются главными эффекторными клетками воспаления. Э участвуют в воспалении посредством секреции большого количества липидных и белковых медиаторов (С<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub>, ФАТ) и основных протеинов (большой основной протеин (МВР), эозинофильный нейротоксин (EDN), эозинофильный катионный протеин (ЕСР), эозинофильной пероксидазы (ЕРО). Лейкотриены (LT) имеют важное значение в развитии воспаления респираторного тракта при астме, индуцируют бронхоконстрикцию и миграцию воспалительных клеток в очаг воспаления.

*Нейтрофилы* мигрируют в дыхательные пути в процессе поздней фазы воспаления и обнаруживаются там, в больших количествах у пациентов, перенесших тяжелое обострение БА, или при аутопсии. Их роль в патогенезе БА рассматривается в связи с тяжелой или фатальной астмой.

*Макрофаги (МФ)* могут накапливаться в ДП при астме. МФ секретируют один из противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, но в альвеолярных МФ больных астмой эта секреция нарушена. МФ также выполняют роль антигенпрезентирующих клеток, в них происходит процессинг АГ и его представление Т – лимфоцитам. Они способны синтезировать медиаторы (активатор плазминогена, металлопротеиназы) которые повреждают экстрацеллюлярный матрикс. Вероятно, МФ вовлечены также в процесс ремоделирования бронхов.

#### *Адгезивные молекулы и миграция лейкоцитов*

Миграция лейкоцитов из кровеносных сосудов к месту воспаления в ткани частично обусловлена молекулами адгезии. Существует несколько групп адгезивных молекул, включая Р-селектин, Е-селектин (ЕLАМ-1), молекулы межклеточной адгезии (ICАМ-1, CD54) и молекул адгезии сосудистой стенки (VCАМ-1). Адгезивные молекулы каждой группы обнаруживаются на лейкоцитах, эндотелиальных клетках.

Очень важно, что признаки воспаления бронхов сохраняются даже в бессимптомный период заболевания, а их выраженность коррелирует с, характеризующими тяжесть заболевания, клиническими симптомами. Десквамация реснитчатого эпителия бронхов при хроническом воспалительном процессе стимулирует процессы восстановления, что приводит к структурным и функциональным изменениям, называемым ремоделированием дыхательных путей.

Наряду с клеточными факторами важную роль в патогенезе БА играют гуморальные факторы – медиаторы воспаления.

**Медиаторы воспалительной реакции.** Множество различных медиаторов участвуют в патофизиологических механизмах БА. Такие медиаторы как гистамин, простагландины, лейкотриены и кинины вызывают сокращение гладкой мускулатуры бронхов, повышают проницаемость микрососудов, увеличивают секрецию слизи в бронхах и привлекают в бронхи другие воспалительные клетки.

**Липидные медиаторы,** к которым относятся цистениловые лейкотриены, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, являются мощными бронхоконстрикторами и могут играть важную роль в патогенезе астмы.

**Простагландины (PG)** обладают сильным эффектом на функцию дыхательных путей и отмечено повышение их уровня в бронхах больных бронхиальной астмой, под влиянием индуцибельной формы циклооксигеназы (СОХ-2), но угнетение их синтеза ингибиторами, такими как аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) способствует обострению БА у некоторых больных.

**Фактор активации тромбоцитов (РАФ)** считается провоспалительным медиатором, который способствует привлечению эозинофилов в бронхи, вызывает и активирует гиперреактивность бронхов.

**Цитокины.** Многие клетки воспаления (макрофаги, тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты) способны синтезировать и выделять различные цитокины и структурные клетки,

прежде всего эпителиальные, гладкомышечные и эндотелиальные клетки также могут выделять цитокины и, поэтому, участвуют в развитии хронического воспалительного процесса. Цитокины играют доминирующую роль в поддержании хронического воспаления. К числу особенно значимых при бронхиальной астме цитокинов относятся лимфокины, продуцируемые Т-лимфоцитами: IL-3, который необходим для выживания тучных клеток в тканях, IL-4, который стимулирует продукцию Ig E В-лимфоцитами и экспрессию VCAM –I эндотелиальными клетками, IL-13, действующий подобно IL-4, который очень важен для дифференцировки и выживания эозинофилов, а также привлечения их в очаг воспаления. IL-2, но не IL-13 вовлечён в дифференцировку Th2 клеток и поэтому играет ведущую роль инициации развития атопии, тогда IL-13 более важен для поддержания хронического воспалительного процесса. Другой цитокин Th2 лимфоцитов IL-9 может играть важную роль в повышении чувствительности к цитокинам IL-4 и IL-5. Другие цитокины, такие как интерферон - $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-10, IL-12 и IL-18 играют регуляторную роль и ингибируют активность аллергического воспаления.

**Хемокины.** Основная роль хемокинов состоит в привлечении воспалительных клеток в очаг воспаления. У больных бронхиальной астмой обнаружено свыше 50 хемокинов, которые оказывают своё действие через более, чем 20 поверхностных рецепторов.

**Оксидативный стресс** при бронхиальной астме имеет место повышенная продукция активных форм кислорода (оксидативный стресс) клетками воспаления (макрофагами, эозинофилами, нейтрофилами). Оксидативный стресс способствует активации воспаления, увеличению тяжести течения БА, снижению ответа на лечение глюкокортикоидами, особенно, при обострении заболевания. Одним из механизмов реализации негативного влияния оксидативного стресса является реакция супероксиданионов с окисью азота, в результате которой образуется реактивный радикал – пероксинитрит, который в свою очередь может модифицировать различные белки-мишени, в том числе, рецепторы.

**Эндотелины.** Эндотелины являются сильными пептидными медиаторами, оказывающими вазоконстрикторное и бронхоконстрикторное действие. Эндотелины стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток дыхательных путей, могут играть, поэтому, определенную роль в хроническом воспалении при бронхиальной астме.

**Оксид азота.** Оксид азота (NO) продуцируется в дыхательных путях NO- синтазами многих клеток, хотя клеточный источник NO в легких не известен. Установлено, что уровень NO в выдыхаемом воздухе больных бронхиальной астмой выше, чем в выдыхаемом воздухе у здоровых лиц, что, по-видимому, отражает патогенетическую роль этого газа при бронхиальной астме.

Таким образом, в формировании хронического воспалительного процесса в дыхательных путях у больных бронхиальной астмой, участвуют различные клетки, выделяющие большое количество биологически активных веществ, вызывающих развитие и персистенцию воспаления (рис.1.1).

**Результаты воспалительного процесса.** Результатами острого и хронического аллергического воспаления в дыхательных путях являются структурные и функциональные нарушения, характерные для БА.

**Эпителий.** Потеря (десквамация) бронхиального эпителия является характерным морфологическим признаком БА, играющим важную роль в формировании гиперреактивности бронхов. Различные факторы внешней среды: озон, вирусная инфекция, химические поллютанты, аллергены, а также некоторые медиаторы воспаления, такие как основной эозинофильный протеин, активные кислородные радикалы, различные протеазы, высвобождающиеся из клеток воспаления, вызывают слущивание эпителия. Эпителиальные клетки обнаруживаются в виде глыбок (тельца Креола) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа или мокроте больных бронхиальной астмой. Повреждение эпителия может способствовать формированию гиперреактивности бронхов как вследствие снижения барьерной функции, что позволяет более глубоко проникать агрессивным факторам внешней среды, так вследствие уменьшения продукции энзимов (таких как нейтральная эндопептидаза), которые

снижают активность воспалительных медиаторов, уменьшения количества релаксирующих факторов и «обнажения» нервных окончаний, что может приводить к повышению рефлекторных неврологических эффектов в дыхательных путях.

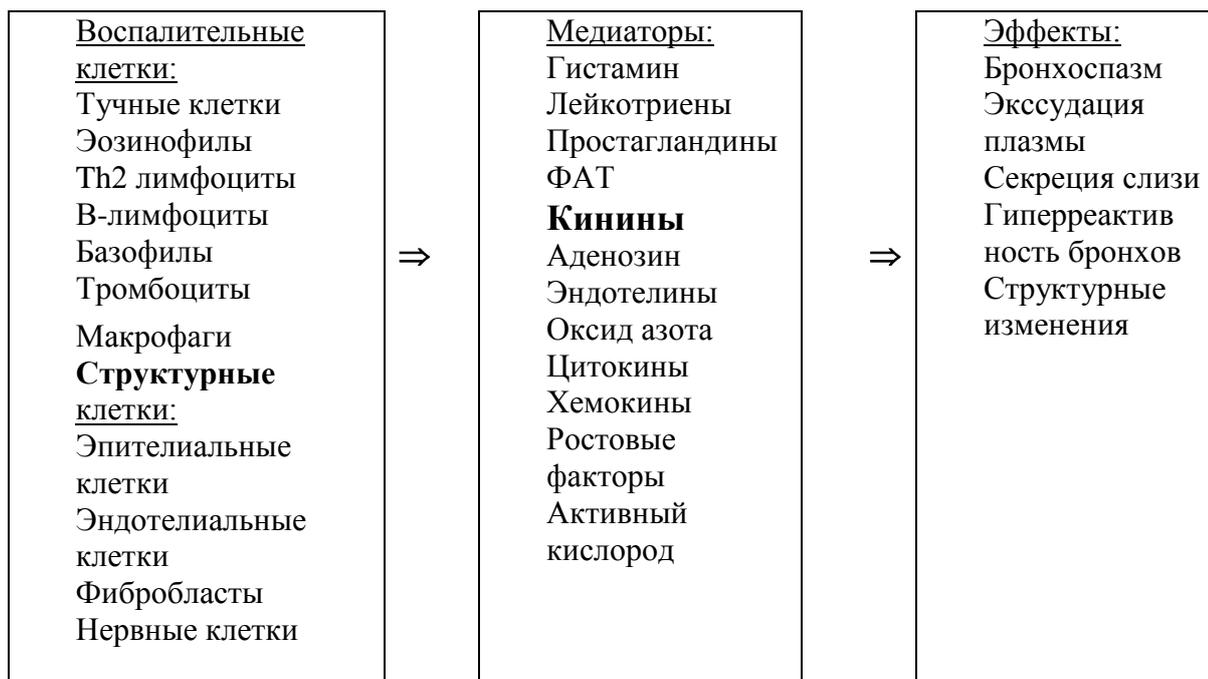


Рис.1.1. Клетки и медиаторы воспаления, ведущие к различным эффектам в дыхательных путях.

### **Структурные изменения**

Наряду с выраженным воспалительным ответом при астме в бронхиальном дереве развиваются хронические структурные изменения, называемые ремоделированием. Ремоделирование характеризуется увеличением массы гладких мышц, застоем в сосудистом русле и гипертрофией слизистых желез, приводящей к утолщению стенки и уменьшению диаметра просвета бронхов, повышенной секрецией слизи и воспалительного экссудата, что препятствует поступлению воздушного потока в легкие и приводит к повышению поверхностного натяжения.

**Гладкая мускулатура бронхов.** Спазм гладкой мускулатуры бронхов является одним из важнейших симптомов БА и многие провоспалительные медиаторы, высвобождаемые из различных клеток при астме, обладают бронхоконстрикторным эффектом. Кроме того, известно, что длительное воздействие провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , снижает чувствительность гладкой мускулатуры бронхов к  $\beta_2$  - адреноагонистам *in vitro* и *in vivo*. Для больных бронхиальной астмой также характерна гипертрофия и гиперплазия гладкой мускулатуры бронхов, которая, по-видимому, является результатом стимуляции гладкомышечных клеток различными факторами роста (PDG $\beta$ , эндотелин-1), выделяемыми воспалительными клетками.

**Сосудистые реакции.** Повышенная проницаемость микрососудов является обязательным компонентом воспалительной реакции, имеющей место при бронхиальной астме. Доказано, что повышенная микроваскулярная проницаемость влияет на различные функции бронхов, включая повышение бронхиальной секреции, нарушение мукоцилиарного клиренса, образование новых медиаторов (кининов), отёк слизистой, что может способствовать сужению просвета бронхов и повышению их гиперреактивности.

**Гиперсекреция слизи.** Повышенная секреция слизи является общим ответом секреторных клеток и желез на воспаление. У больных бронхиальной астмой она способствует увеличению вязкости мокроты, образованию слизистых пробок, закупоривающих бронхи,

особенно, у больных тяжелой астмой. Доказана гиперплазия подслизистых желез в крупных бронхах и повышенное количество бокаловидных клеток в мелких бронхах и бронхиолах астматиков.

**Роль автономной нервной системы.** В последнее время возрождается интерес к изучению роли нервных механизмов при бронхиальной астме. Автономный неврологический контроль респираторного тракта осуществляется классическими холинергическими и адренергическими механизмами, а также неадренергическими нехолинергическими нервами и различными нейропептидами идентифицированными в дыхательных путях. Обнаружены различные нарушения автономного контроля бронхиального тонуса, которые характеризуются повышением холинергического и  $\alpha$ -адренергического ответов или снижением  $\beta$  - адренергического ответа, но подчеркивается, что скорее всего эти нарушения носят вторичный характер и связаны с хроническим воспалительным процессом.

Имеющиеся данные свидетельствуют о возможности развития нейрогенного воспаления, которое обеспечивает продолжение воспалительного ответа в бронхах, даже при отсутствии других дополнительных стимулов.

**Факторы транскрипции.** Хроническое воспаление при бронхиальной астме обусловлено повышенной продукцией большого числа воспалительных протеинов (цитокинов, энзимов, рецепторов, адгезионных молекул), которые, в свою очередь, активируют транскрипционные факторы, связывающиеся с ДНК и осуществляющие транскрипцию определенных генов-мишеней. Одним из таких факторов транскрипции, играющих важную роль в инициации воспалительного процесса является ядерный фактор  $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ), который может активировать различные стимулирующие факторы, включая активатор протеин-киназы C, оксиданты, и провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ).

**Противовоспалительные механизмы.** Несмотря на ведущую роль провоспалительных механизмов, в патогенезе БА, немаловажное значение имеет, по-видимому, снижение активности противовоспалительных механизмов. Известно, что глюкокортикоидная недостаточность способствует развитию БА. Кортизол может превращаться в неактивный кортизон под воздействием фермента 11- $\beta$  гидрооксистероид – дегидрогеназы, который продуцируется в дыхательных путях и высокая активность которого, возможно, способствует развитию местной глюкокортикоидной недостаточности и тяжелому течению БА.

Некоторые цитокины также обладают противовоспалительным действием. Так, IL-12 и IFN –  $\gamma$  стимулируют образование Th-1 – лимфоцитов и угнетают образование Th-2-клеток, что сопровождается снижением активности эозинофильного воспаления. Однако, имеются доказательства, что экспрессия IL-12 у больных бронхиальной астмой снижена.

Об IL-10 сообщается, как о цитокине, стимулирующем синтез ингибиторных факторов, угнетающих продукцию многих провоспалительных медиаторов (цитокинов, хемокинов, энзимов). Но у больных бронхиальной астмой секреция IL-10 и его генетическая транскрипция в макрофагах и моноцитах снижена, что может способствовать усилению воспалительных эффектов и определять тяжесть БА.

Таким образом, основным механизмом патогенеза БА является хроническое воспаление, в котором принимают участие многие клетки воспаления, более 100 провоспалительных медиаторов, приводящее к развитию таких патологических синдромов как гиперреактивность бронхов, бронхоконстрикция, экссудация плазмы (отёк), гиперсекреция слизи, активация чувствительных нервов и ремоделирование.

## Клиническая картина

Клинические проявления БА полиморфны. Симптомы могут быть различными по интенсивности и по-разному проявляться у отдельных пациентов.

Основными **клиническими симптомами** БА являются:

- Свистящие хрипы в грудной клетке, нередко слышимые на расстоянии, приступообразные, усиливающиеся на выдохе, купирующиеся под действием ингаляционных бронхолитиков;

- Кашель – частая жалоба при астме; кашель может быть сухим или с мокротой, усиливаться ночью или во время активных действий и/или может развиваться после воздействия аллергенов.

- Чувство заложенности/стеснения в грудной клетке; некоторые пациенты описывают стеснение в груди как при стягивании ремнем (или тяжесть в груди).

- Эпизодическая экспираторная одышка;

- Выделение мокроты (обычно скудное);

- Одышка и/или свистящее дыхание (как правило, на выдохе - экспираторного характера) бывают результатом воздействия шерсти домашних животных, плесени, пыли, пыльцы или других аллергенов, а также холодного воздуха, химических испарений или других раздражителей в воздухе, инфекции, физических упражнений.

- Физикальный осмотр должен включать в себя осмотр головы, шеи груди и кожи. Иногда результаты физикального обследования оказываются в норме, при этом такие данные, как хрипы при нормальном дыхании и/или длительная фаза выдоха, позволяют предположить наличие астмы.

- Наиболее часто обнаруживают сухие свистящие хрипы при аускультации, особенно на выдохе. Усиление хрипов (форсированный выдох) подтверждает обструкцию дыхательных путей. При обострении у больных могут выявляться симптомы, отражающие тяжесть заболевания: учащенное сердцебиение, цианоз, заторможенность, сонливость, пациенты испытывают одышку при разговоре. Дополнительная мускулатура участвует в акте дыхания.

- Помимо дыхательных расстройств, у пациентов с БА часто наблюдаются признаки сопутствующих аллергических заболеваний, воспаления верхних дыхательных путей (носовых проходов) и/или носовые полипы, а также увеличение миндалин. Нередко при осмотре кожных покровов выявляются признаки атопического дерматита, экземы и крапивницы.

Длительность клинических проявлений различна. Симптомы астмы могут длиться от нескольких минут до нескольких дней. Максимальная выраженность симптомов наблюдается при обострении, для которого характерны приступы экспираторного удушья.

Приступы экспираторного удушья являются наиболее распространенным проявлением заболевания. Приступ характеризуется тремя периодами: период предвестников (иногда отсутствует), период разгара и обратного развития.

Период предвестников может длиться от несколько минут до нескольких часов. Симптомы этого периода различны: кашель, зуд в области лица и ротовой полости, дискомфорт в межлопаточной области, многократное чихание, ринорея, страх и другие.

В периоде разгара пациент испытывает сжатие, сдавление в области грудной клетки. Вдох становится коротким, выдох обычно медленный судорожный, в 2-4 раза длиннее вдоха. Выдох сопровождается громкими, продолжительными, свистящими хрипами, слышимыми на расстоянии. Дистантные хрипы во время приступа прерываются кашлем, который у некоторых больных сопровождается отхождением мокроты, после чего дыхание становится более легким. В других случаях мокроты совсем нет или она густая, вязкая, в небольшом количестве, выделяется с трудом. Часто больной принимает вынужденную позу с наклоном туловища вперед и опорой руками на твердую поверхность (стул, стол, кровать).

Иногда приступ может перейти в астматический статус с формированием «немного легкого», - крайне тяжелого состояния, при котором не выслушиваются дыхательные шумы и хрипы.

**При осмотре** во время приступа удушья лицо одутловатое, цианотично, покрыто холодным потом. В акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура. Дыхание замедлено до 10 – 12 в минуту, у некоторых больных, наоборот, ускорено, без выраженной паузы между вдохом и выдохом. При перкуссии легких перкуторный тон с тимпаническим оттенком. Подвижность легочного края резко ограничена, нижние границы легких опущены, относительная сердечная тупость уменьшена в размерах, абсолютная тупость определяется с

трудом. Над легкими слышно много сухих, свистящих хрипов разных оттенков. Пульс слабого наполнения, учащен. Иногда снижается систолическое давление и повышается диастолическое. У некоторых больных артериальное давление имеет тенденцию к повышению. При длительно протекающих приступах удушья могут появиться признаки недостаточности правого желудочка, увеличение печени, край которой становится болезненным при пальпации.

В период обратного развития приступа отмечается общее недомогание, слабость, сонливость, депрессия и др.

## **Диагноз и классификация**

**Оценка функции легких.** Поскольку пациенты, страдающие бронхиальной астмой, нередко плохо распознают симптомы заболевания и могут недооценивать тяжесть состояния, а врачи также могут неточно оценивать такие симптомы как диспноэ или наличие сухих хрипов, то исследование функции легких, особенно обратимости её нарушений, обеспечивает наиболее точную оценку обструкции дыхательных путей.

Существует широкий спектр различных методов для оценки степени бронхиальной обструкции, но два показателя получили наиболее широкое признание для использования у пациентов старше 5 лет. Это объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и связанная с ним форсированная жизненная ёмкость легких (ФЖЕЛ), а также пиковая скорость выдоха (ПСВ).

**Спирометрия.** Измерение ОФВ1 и ФЖЕЛ проводится с использованием спирометра путем выполнения маневра форсированного выдоха. Эта процедура воспроизводима, но её результаты зависят от физического усилия прилагаемого пациентом; в расчет принимается самое высокое значение из двух или трех предпринятых попыток. Тест начинает терять свою надежность при значениях менее 1л. Должные значения показателей ОФВ1, ФЖЕЛ и ПСВ определены по результатам популяционных исследований с учетом пола, возраста и роста пациента и, несмотря на то, что эти показатели постоянно пересматриваются, по ним можно судить, являются ли полученные результаты нормальными или нет. Снижение ОФВ1 менее 80% к должной величине является объективным критерием нарушения бронхиальной проводимости. Важным показателем функции легких является также отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ (тест Тиффно), которое составляет у взрослых более 80%, а у детей, возможно, более 90%. Любые значения ниже приведенных могут предполагать бронхиальную обструкцию. Спирометрия полезна также для диагностики БА при оценке обратимости бронхиальной обструкции: если через 10-12 минут после ингаляции бронхолитика (сальбутамол, беротек в дозе 100-200 мкг) наблюдается увеличение ОФВ1 как минимум на 12% по сравнению с исходной, можно говорить о наличии обратимой бронхиальной обструкции (доказанной обратимость считается при увеличении ОФВ1 на 15 %).

**Пикфлоуметрия.** Оценка пиковой скорости выдоха, измеряемой пикфлоуметром, также является важным средством в диагностике и контроле проводимого лечения БА. Пикфлоуметры удобны для использования в амбулаторных, домашних условиях с целью ежедневного объективного мониторинга БА. Ниже приведена последовательность действий при правильном использовании пикфлоуметра.

- Тест выполняют стоя, держа прибор в горизонтальном положении.
- Делают максимальной вдох, затем максимально сильный выдох через пикфлоуметр (стараясь при этом не кашлять).
- Необходимо сделать, как минимум, 3 попытки. Учитывается наилучший результат.
- Обычно тест выполняют два раза в сутки (утром, сразу после сна и вечером, до приёма лекарственных средств).
- Помимо наивысших показателей ПСВ большое значение имеет разница между утренними и вечерними показателями (вариабельность ПСВ), которая рассчитывается по формуле:

$\frac{ПСВв - ПСВу}{(ПСВв + ПСВу)} \times 0,5$

Вечерний показатель ПСВ обычно выше утреннего, однако, наибольшую ценность имеет разница между ними. Вариабельность ПСВ > 20% считается ненормальной.

Следует помнить, что пиковая скорость выдоха (ПСВ) позволяет судить, главным образом, о тяжести обструкции крупных дыхательных путей.

**Исследование гиперреактивности бронхов.** Гиперреактивность бронхов является важным компонентом БА, лежащим в основе нестабильности состояния дыхательных путей, проявляющимся повышением бронхоконстрикторного ответа на широкий спектр экзогенных и эндогенных стимулов. В лабораторных условиях гиперреактивность определяется с использованием провокационных тестов (фармакологических, пробы с физической нагрузкой, холодным воздухом и др.).

Наиболее чувствительными тестами на гиперреактивность бронхов считаются фармакологические, с использованием гистамина, метахолина, ацетилхолина. Начиная с работы J.Orehek (1975) под чувствительностью бронхов понимают минимальную дозу агента, которая приводит к уменьшению ОФВ1 на 20%, а под реактивностью крутизну кривой доза-ответ при увеличении дозы ингалируемого вещества. Однако, в настоящее время, в основном, используется обобщенный термин – гиперреактивность бронхов, определяемый по пороговой концентрации провокационного агента, вызывающей снижение ОФВ1 на 20% (РС20 или РД20).

Провокационная проба с гистамином, метахолином или ацетилхолином проводится, если функция легких находится в пределах нормы, а анамнез заболевания указывает на наличие БА.

#### *Другие методы исследования*

При рентгенологическом исследовании легких обычно выявляются либо нормальная картина, либо признаки гиперинфляции (перерастяжения) легких.

Компьютерная томография показана с целью выявления острого вздутия легких, эмфиземы или сопутствующих бронхоэктазов.

Большинству больных бронхиальной астмой показано аллергологическое тестирование, которое проводится вне фазы обострения болезни. Кожный prick-test проводится стандартными аллергенами для подтверждения атопии и выявления причинно-значимых аллергенов. Для контроля делают пробу с гистамином (положительный контроль) и физиологическим раствором (негативный контроль).

Определение содержания в крови специфических IgE (радиоаллергосорбентные тесты) показано при невозможности выполнения кожной пробы (например, при тяжелой экземе).

**Исследование крови.** Нередко у больных бронхиальной астмой отмечается эозинофилия (количество эозинофилов > 300/дл или более 4% от общего количество лейкоцитов), которая определяется далеко не всегда.

**Анализ мокроты.** Для оценки активности воспалительного процесса в дыхательных путях при БА можно исследовать спонтанно продуцируемую или индуцированную ингаляцией гипертонического раствора мокроту на клетки воспаления. Обнаружение эозинофилии мокроты при её цитологическом исследовании является важным критерием подтверждения диагноза астмы.

### **Классификация бронхиальной астмы**

Существует общепринятая классификация БА, представленная в Международной классификации болезней X пересмотра (1992г.).

- 45.0 Астма
- 45.0 Преимущественно аллергическая астма
  - Аллергический бронхит
  - Аллергический ринит с астмой
  - Атопическая астма
  - Экзогенная аллергическая астма

45.1	Сенная лихорадка с астмой Неаллергическая астма Идиосинкразическая астма Эндогенная неаллергическая астма
45.8	Смешанная астма
45.9	Неуточненная астма Астматический бронхит Поздно возникшая астма
46.0	Астматический статус Острая тяжелая астма

Приведенная классификация, основанная на попытке выделить этиологические факторы, хотя и не совсем удачной (идиосинкразическая? эндогенная астма?), оценке тяжести течения, пригодна скорее для эпидемиологических исследований и целей статистики, чем для клинического использования.

Отечественной врачебной школой представлена классификация БА, предложенная А.Д. Адо и П.К. Булатовым (1969), расширенная представлением о клинико-патогенетических вариантах заболевания (Г.Б. Федосеев, 2001) (см. приложение № 1).

В Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, 2018) предложена классификация БА по тяжести течения болезни, основанная на анализе клинических симптомов, количества  $\beta_2$ -агонистов, применяемых для лечения симптомов, показателей функции внешнего дыхания.

В соответствии с последним пересмотром российских клинических рекомендаций в 2016 году классификация представлена в таблице 1.1.

При определении степени тяжести достаточно наличия одного из признаков тяжести: больной должен быть отнесен к самой тяжелой степени, при которой встречается какой-либо признак. Эти характеристики являются общими и могут перекрываться, поскольку течение БА крайне вариабельно, более того, со временем степень тяжести у конкретного больного может меняться (Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2016).

Больные с любой степенью тяжести БА могут иметь легкие, среднетяжелые или тяжелые обострения. У ряда больных с интермиттирующей БА наблюдаются тяжелые и угрожающие жизни обострения на фоне длительных бессимптомных периодов с нормальной легочной функцией (Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2016).

Тяжесть БА у пациентов, получающих лечение, оценивается ретроспективно исходя из необходимого для контроля симптомов и обострений объема терапии. Она может быть оценена, когда пациент получает лечение препаратами для длительного контроля в течение нескольких месяцев (Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2016).

При достижении контроля объем терапии может быть уменьшен. Тяжесть БА – не статичная характеристика и она может меняться на протяжении месяцев и лет. Как определить тяжесть БА, когда пациент получает регулярную контролируемую терапию:

Легкая БА – это астма, которая хорошо контролируется терапией 1-й и 2-й ступеней, т.е. только изолированным применением КДБА по потребности, или совместно с низкими дозами ИГКС или антилейкотриеновыми препаратами (АЛП), или кромонами (педиатрическая практика и особые показания) (Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2016).

Среднетяжелая БА – это астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 3, т.е. низкими дозами ИГКС/ДДБА (Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2016).

Тяжелая БА – это астма, требующая терапии ступени 4 и 5, т.е. высоких доз ИГКС/ДДБА, тиотропия, таргетной терапии и/или системных ГКС, для того чтобы сохранить контроль (5 ступень), или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию (Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2016).

### Классификация тяжести бронхиальной астмы по клиническим симптомам до начала лечения

<b>Ступень 1: интермиттирующая БА</b>
Симптомы реже 1 раза в неделю Короткие обострения Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц ОФВ1 или ПСВ $\geq 80\%$ от должных значений Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ1 $< 20\%$
<b>Ступень 2: легкая персистирующая БА</b>
Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день Обострения могут влиять на физическую активность и сон Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц ОФВ1 или ПСВ $\geq 80\%$ от должных значений Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ1 $= 20-30\%$
<b>Ступень 3: персистирующая БА средней тяжести</b>
Ежедневные симптомы Обострения могут влиять на физическую активность и сон Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю Ежедневный прием ингаляционных $\beta_2$ -агонистов короткого действия ОФВ1 или ПСВ от 60 до 80% от должных значений Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ1 $> 30\%$
<b>Ступень 4: тяжелая персистирующая БА</b>
Ежедневные симптомы Частые обострения Частые ночные симптомы Ограничение физической активности ОФВ1 или ПСВ $\leq 60\%$ от должных значений Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ1 $> 30\%$

Как различить неконтролируемую и тяжелую БА? Необходимо исключить наиболее часто встречающиеся проблемы прежде, чем будет рассмотрен диагноз тяжелой БА:

- Плохая техника ингаляции (до 80% больных)
- Низкая приверженность лечению (до 50% больных)
- Ошибочный диагноз БА
- Наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на течение БА,
- Продолжающийся контакт с триггером (аллерген при подтвержденной сенсibilизации, профессиональный триггер) (Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2016).

### **Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы Бронхиальная астма детского возраста**

Диагностика БА в детском возрасте может быть особенно сложной проблемой, поскольку эпизодические свистящие хрипы и кашель являются наиболее частыми симптомами, которые отмечаются при детских болезнях, особенно, в возрасте до 3 лет. Чем младше ребенок, тем больше вероятность того, что рецидивирующие свистящие хрипы не связаны с бронхиальной астмой. Их причинами в младенчестве могут быть муковисцидоз, повторные аспирации молока, синдром первичной цилиарной дискинезии, первичный иммунодефицит, врожденные заболевания сердца, пороки развития, вызывающие сужение дыхательных путей, аспирация инородных тел.

БА во всех возрастных группах может проявляться только повторными эпизодами

кашля, особенно ночью, после физической нагрузки и после вирусного заболевания, но эти признаки наиболее часто наблюдаются в детском возрасте. Наличие повторного ночного кашля у детей, в остальном совершенно здоровых, позволяет заподозрить диагноз БА.

### Бронхиальная астма у взрослых

Основным дифференциально-диагностическим признаком, отличающим бронхиальную астму от других заболеваний, сопровождающихся синдромом обструкции бронхов, является приступ удушья (одышки), преимущественно экспираторного характера, типичного для БА. Можно выделить несколько групп заболеваний, при которых обнаруживается бронхиальная обструкция: заболевания бронхов и легких; болезни сердечно-сосудистой системы; нарушения нервной регуляции дыхания; системные заболевания соединительной ткани; гормоноактивные опухоли; болезни органов пищеварения и глистные инвазии (таблица 1.2).

Таблица 1.2

### Основные группы заболеваний, с которыми проводится дифференциальная диагностика БА

Болезни бронхов и легких	Заболевания сердечно-сосудистой системы	Патология нервной системы	Болезни системы пищеварения	Гормоно-активные опухоли
ХОБЛ Трахеобронхиальная дискинезия ОРВИ, Туберкулез бронха, Рак бронха Синдром ночного апноэ Инородное тело в бронхе	Сердечная астма ТЭЛА	Истерия Синдром д'Акосты	ГЭРБ Глистные инвазии (аскаридоз, шистосомоз, анкилостомоз, филяриоз и др.)	Карциноиды

### Лечение

Несмотря на то, что излечить бронхиальную астму нельзя, современные методы лечения больного в большинстве случаев позволяет достигать и поддерживать контроль над заболеванием. В ряде клинических исследований доказано, что **персистирующая** БА любой степени тяжести более эффективно контролируется путем подавления воспаления в дыхательных путях, нежели только устранением бронхоконстрикции и связанных с ней симптомов.

Основными целями ведения больных бронхиальной астмой являются:

Установление длительного контроля над заболеванием

- 1) Для объективного отражения степени тяжести течения и мониторингования ответа на терапию использование показателей ФВД
- 2) Выявление и устранение факторов, усиливающих симптомы, провоцирующие обострение и поддерживающие воспаление дыхательных путей
- 3) Для предотвращения и устранения бронхоконстрикции и воспаления дыхательных путей использование адекватной фармакологической терапии
- 4) Формирование партнерских отношений между пациентом и врачом.

- достижение и поддержание контроля над симптомами болезни (полной ремиссии);
- поддержание нормального уровня активности, в том числе физической;
- поддержание показателей функции легких на уровне близком к нормальному или максимально приближенном к нормальному уровню;
- предотвращение обострений БА;

- предотвращение нежелательных эффектов противоастматической терапии;
- предупреждение смертей от БА.

Рекомендации по ведению больных БА сгруппированы в пяти взаимосвязанных компонентов:

- развитие сотрудничества между пациентом и врачом;
- выявление факторов риска и уменьшение их воздействия;
- оценка состояния, лечение и мониторинг БА;
- лечение обострений БА;
- особые случаи.

Остановимся на каждом из этих разделов несколько подробнее.

**1. Обучение** пациента - процесс непрерывный. Пациент, страдающий бронхиальной астмой, и члены его семьи должны получить соответствующую информацию о заболевании, его особенностях у данного пациента, пройти обучение для выработки навыков успешного контроля заболевания, изменения дозы препаратов по мере необходимости в соответствии с планом лечения, разработанным совместно с врачом и поддержания удовлетворительного качества жизни. Необходимо обучение больных БА основным техникам мониторинга своего состояния, следование индивидуальному плану действия, проведение регулярной оценки состояния врачом. Проведение ревизии на каждом этапе лечения (госпитализация, повторные консультации) плана управляемого самоведения пациента (Клинические рекомендации по БА, 2016). Такое обучение должно проводиться по программам коллективного (астма-школы, астма-клубы, лекции) и индивидуального образования, с использованием популярной медицинской литературы

**2. Мониторинг с целью поддержания контроля** может осуществляться по оценке степени выраженности симптомов заболевания: наличие кашля, свистящих хрипов, одышки (удушья), особенно, в ночное время; частота использования симптоматических препаратов ( $\beta_2$ -адреномиметиков).

*Для достижения и поддержания хорошего контроля над симптомами заболевания в течение длительного времени рекомендуется:*

- максимально снизить риски (или отсутствие) будущих обострений БА и фиксированной обструкции дыхательных путей. Под фиксированной обструкцией дыхательных путей понимают снижение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70$  и или признаки гиперинфляции легких (увеличение остаточного объема или остаточной функциональной емкости легких)
- минимизировать выраженность (или отсутствие) нежелательных побочных эффектов лекарственной терапии
- корректировать модифицируемые факторы риска и коморбидную патологию.

Для каждого пациента оценка контроля БА должна включать: оценку контроля симптомов, будущих рисков обострений и побочных эффектов лекарственных препаратов (Таблица 1.3. Клинические рекомендации по БА, 2016)

#### **Факторы риска для неблагоприятных исходов**

Оценить факторы риска у пациентов с обострениями заболевания следует с момента постановки диагноза, в последующем периодически.

Снижение  $ОФВ_1$  является установленным фактором риска обострений. Оценку функции легких следует проводить в начале терапии и через 3-6 месяцев лечения с целью определения лучшего персонального показателя  $ОФВ_1$  пациента, затем периодически для оценки риска.

Таблица 1.3

**Критерии контролируемости БА.** Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Под редакцией акад. РАН А.Г. Чучалина // Пересмотр 2016 года // [www.spulmo.ru](http://www.spulmo.ru)

Характеристики	Контролируемая (все	Частично контролируемая	Неконтролируемая
----------------	------------------------	----------------------------	------------------

	нижеперечисленное)	(любое проявление в течение 4 недель )	
Дневные симптомы	Отсутствуют или $\leq$ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	Наличие 3 или более проявлений частично контролируемой БА в течение любой недели
Ограничение активности	Отсутствуют	Любые	
Ночные симптомы / пробуждения	Отсутствуют	Любые	
Необходимость в препаратах неотложной помощи	Отсутствуют или $\leq$ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	
Ограничение активности из-за БА	Отсутствует	Любые	

#### **Факторы риска обострений БА потенциально модифицируемые независимые:**

- Неконтролируемые симптомы
- Избыточное использование КДБА (>1ингалятора 200 доз/месяц)
- Неадекватная терапия ИГКС: отсутствие ИГКС; низкая приверженность; неправильная техника ингаляции
- Низкий ОФВ1, особенно если <60% должного
- Существенные психологические или социально-экономические проблемы
- Контакт с триггерами: курение, аллергены
- Коморбидные состояния: ожирение, риносинуситы, подтвержденная пищевая аллергия Эозинофилия мокроты или крови
- Беременность.
- Интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА  $\geq$  1 тяжелого обострения за последние 12 месяцев

#### **Факторы риска для развития фиксированной обструкции дыхательных путей**

- Отсутствие или недостаточная терапия ИГКС
- Экспозиция с: табачным дымом, вредными химическими, профессиональными агентами Низкий исходный ОФВ1, хроническая гиперсекреция слизи, эозинофилия мокроты или крови

#### **Факторы риска для развития нежелательных побочных эффектов лекарств**

Системные: частое применение системных ГКС; длительное применение высоких доз или применение сильнодействующих ИГКС; также применение Р450 ингибиторов. Локальные: высокие дозы или сильнодействующие ИГКС, неправильная техника ингаляции

Наличие одного или более из этих факторов повышает риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются. У больных БА риск обострения повышен, даже при хорошем контроле симптомов, при наличии одного и более неблагоприятных факторов (Клинические рекомендации по БА, 2016).

На утрату контроля над заболеванием и необходимость пересмотра терапии, указывает увеличение потребности в препаратах неотложной терапии, особенно их ежедневное использование.

Если симптомы БА не контролируются и есть риски обострения других неблагоприятных исходов, необходимо увеличить объем терапии (переход на ступень вверх), предварительно проверив технику ингаляции, приверженность терапии и правильность диагноза (Клинические рекомендации по БА, 2016).

Если достигнут только частичный контроль над симптомами БА, то с учетом наличия более эффективных подходов к лечению, следует рассмотреть возможность увеличения объема терапии.

Если контроль над заболеванием сохраняется в течение  $\geq 3$  месяцев и установлен низкий риск обострений, возможно уменьшение объема поддерживающей терапии достаточного для поддержания контроля.

Спирометрия рекомендуется для первоначального обследования большинства больных с подозрением на бронхиальную астму, а также для контроля за течением заболевания спустя 3-6 мес. лечения препаратами для длительного контроля с целью выявления лучшего персонального значения ОФВ1 пациента, и затем периодически для оценки риска в стационарных и, эпизодически, амбулаторных условиях. В домашних условиях, в большинстве случаев достаточно определения пиковой скорости выдоха (ПСВ), определяемой с помощью пикфлоуметра (Руководство 3 т. под. ред. акад. РАН А.Г.Чучалина 2017).

**Валидизированные методы оценки клинического** контроля над астмой анализируют достигнутые цели и представляют численные значения, с помощью которых можно сравнивать различные уровни контроля над заболеванием между собой.

- Тест по контролю над астмой – Asthma Control Test (ACT);
- Вопросник по контролю над астмой – Asthma Control Questionnaire (ACQ);
- Вопросник для оценки эффективности терапии астмы – Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ);
- Шкала оценки контроля над астмой – Asthma Control Scoring System (ACSS).

Asthma Control Questionnaire (ACQ) $>1,5$ ; Asthma Control Test (ACT) $<20$  (или отсутствие контроля по критериям GINA 2018) указывают на низкий контроль БА.

**Целью медикаментозной терапии** БА является контроль над заболеванием, который может и должен достигаться и поддерживаться у большинства пациентов и определяется как

- минимальная выраженность (или отсутствие) хронических симптомов, включая ночные
- минимальное количество обострений
- отсутствие экстренных обращений за медицинской помощью
- минимальная потребность (или ее отсутствие) в применении  $\beta_2$ -агонистов по требованию
- отсутствие ограничений в повседневной активности, включая физические упражнения
- вариабельность ПСВ в течение суток менее 20%
- (Почти) нормальные значения ПСВ
- минимальное количество (или отсутствие) побочных эффектов лекарственной терапии

Лекарственные препараты, назначаемые при бронхиальной астме, включают базисные препараты, контролирующие течение заболевания и симптоматические средства.

К базисным препаратам относят противовоспалительные средства и бронхолитики длительного действия. Самыми эффективными противовоспалительными препаратами в настоящее время являются глюкокортикоидные гормоны, причём, при лечении БА предпочтение отдается ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС).

**Ингаляционные глюкокортикостероиды.** Глюкокортикоидные гормоны являются самыми мощными противовоспалительными средствами, благодаря наличию широкого спектра действия, как на клеточные, так и на гуморальные механизмы развития аллергического (иммунного) воспаления.

Они эффективны при лечении больных бронхиальной астмой в плане улучшения функции внешнего дыхания, снижения частоты и тяжести обострений и повышения качества

жизни. Ингаляционные глюкокортикостероиды являются препаратами выбора для больных персистирующей астмой любой степени тяжести. Существующие ИГКС несколько различаются по силе действия и биодоступности после ингаляционного введения, однако, при использовании в эквивалентных дозах их эффективность приблизительно одинакова (таблица 1.4) и, в большей степени, зависит от выбора средств доставки (дозированные аэрозольные ингаляторы, порошковые ингаляторы, небулайзеры) и привычки пациента (Руководство 3 т. под. ред. акад. РАН А.Г.Чучалина 2017)

Таблица 1.4.

**Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС для базисной терапии астмы у взрослых и подростков старше 12 лет (по GINA 2018 г.)**

Препарат	Низкие суточные дозы	Средние суточные дозы	Высокие суточные дозы
Бекламетазона дипропионат ДАИ неэкстремелкодисперсный *	200-500	> 500-1000	>1000-2000
Беклометазона дипропионат ДАИ экстремелкодисперсный	100-200	>200-400	>400
Будесонид ДАИ, ДПИ	200-400	>400-800	>800
Циклесонид	80-160	>160-320	>320
Флутиказона фуорат **	100	-	200
Флутиказона пропионат ДАИ, ДПИ	100-250	>250-500	>500
Мометазона фуорат ДПИ	110-220	>220-440	>440
Триамцинолона ацетонид	400-1000	>1000-2000	>2000

Примечание: эти лекарственные эквиваленты являются приблизительными и зависят от других факторов, таких как ингаляционная техника. ДАИ -дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ -дозированный порошковый ингалятор.

\*Бекламетазона дипропионат ДАИ неэкстремелкодисперсный (в настоящее время в мире не используется) приведен в таблице для сравнения с более старой литературой.

\*\*Флутиказона фуорат зарегистрирован в РФ в виде фиксированной комбинации флутиказона фуорат/вилантерол, ДПИ.

ИГКС рекомендуется назначать всем больным бронхиальной астмой, которые принимают короткодействующие ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты более одного раза в день. Для достижения клинического эффекта (впервые или при ухудшении состояния) назначают среднюю терапевтическую дозу ИГКС (800-1000 мкг/сутки) обычно в два приёма (утром и вечером), затем её снижают, не ранее чем через три месяца, до минимальной поддерживающей. При недостаточной эффективности средней терапевтической дозы ИГКС она может быть повышена до 2000-2500 мкг в день для взрослых и 1000 мкг в день для детей. В такой ситуации некоторые авторы рекомендуют отдавать предпочтение будесониду и флутиказону, так как они вызывают меньше побочных эффектов по сравнению с беклометазоном дипропионатом.

Побочные эффекты ИГКС можно разделить на местные и системные. Побочные эффекты зависят, главным образом, от дозы и длительности использования лекарственного средства, однако, некоторые больные, по-видимому, более предрасположены к их развитию.

**Местные побочные эффекты** возникают вследствие оседания частиц ингаляционных глюкокортикоидов в ротоглотке и проявляются: охриплостью голоса (дисфонией), кандидозом ротоглотки, раздражением глотки и кашлем.

Риск развития местных побочных эффектов значительно уменьшается, если при применении ДАИ используется спейсер большого объёма, а также, если больной полощет рот после применения ингаляционных глюкокортикоидов.

**Системные побочные эффекты** обусловлены всасыванием ингаляционных глюкокортикоидов из желудочно-кишечного тракта (после заглатывания) и дыхательных путей.

Фракция кортикостероида, попадающая в желудочно-кишечный тракт, снижается при использовании спейсера и при полоскании ротовой полости. Системные побочные эффекты значительно меньше, чем при использовании системных глюкокортикостероидов, и они практически не отмечаются при использовании ингаляционных глюкокортикостероидов в дозе менее 400мкг/сутки у детей и 800мкг/сутки у взрослых (Руководство 3 т. под. ред. акад. РАН А.Г.Чучалина 2017).

**Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты длительного действия (длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА)).** Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты длительного действия, включающие формотерол, сальметерол, вилантерол имеют продолжительность действия более 12 часов.

Механизм действия их связан с расслаблением гладкой мускулатуры бронхов, уменьшением сосудистой проницаемости, угнетением высвобождения медиаторов из тучных клеток и базофилов, с чем, по-видимому, связан небольшой противовоспалительный эффект.

Формотерол является полным агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов и отличается быстрым началом действия (через 3-5 минут после ингаляции) и продолжительностью действия (более 12 часов), тогда как сальметерол представляет собой частичный  $\beta_2$ -агонист и характеризуется более медленным наступлением эффекта (через 10-20 минут после ингаляции) и также продолжительным действием (более 12 часов). При этом селективность сальметерола в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов в  $\sim 200$  раз выше, чем у формотерола (отношение активности  $\beta_2/\beta_1$  для формотерола – 400, для сальметерола – 85000).

Вилантерол - новый селективный бета 2-адреномиметик, длительность действия которого составляет 24 часа.

В последние годы доказано, что добавление  $\beta_2$ -агонистов длительного действия в схему лечения ингаляционными глюкокортикостероидами позволяет достичь лучшего эффекта, чем просто увеличение дозы глюкокортикостероидов в два раза при недостаточной эффективности средних доз.

В настоящее время разработаны фиксированные комбинации препаратов (ФК) ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия: флутиказона пропионат плюс сальметерол (серетид), будесонид плюс формотерол (симбикорт), единственная мелкодисперсная ФК ИГКС и ДДБА бекламетазон плюс формотерол (фостер), флутиказона фуорат плюс вилантерол (релвар эллипта), мометазон плюс формотерол (зинхейл), которые являются более удобными для пациентов, повышают комплаентность (уменьшение количества ингаляций), предотвращают изолированное прекращение приема пациентом ИГКС, уменьшают стоимость лечения по сравнению с комбинированной терапией ИКС и  $\beta_2$ -агонистом длительного действия в отдельных ингаляторах.

Таким образом, комбинированная терапия ИГКС и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия является «золотым стандартом» лечения больных бронхиальной астмой с течением болезни средней тяжести, тяжелым и легким персистирующим при подборе адекватной дозы и схемы лечения.

Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты длительного действия рекомендуются для регулярного применения у больных, принимающих ежедневно средние или высокие дозы ингаляционных кортикостероидов, для профилактики ночных приступов БА (обычно достаточно одной дозы на ночь).

Побочные эффекты: тахикардия, повышение артериального давления, тремор скелетных мышц, гипоксемия встречаются значительно реже, чем при использовании пероральных  $\beta_2$ -агонистов длительного действия или больших доз  $\beta_2$ -агонистов короткого действия (Руководство 3 т. под. ред. акад. РАН А.Г.Чучалина 2017).

#### **Антихолинергические препараты**

К антихолинергическим препаратам, применяемым при БА, относится ипратропиума бромид (короткого действия) и тиотропия бромид (длительного действия). Учитывая особенности распределения адрено- и холинорецепторов в бронхах, данная группа бронходилататоров считается менее эффективной при БА, чем  $\beta_2$ -агонисты. Добавление к терапии антихолинергических препаратов обеспечивает статистически значимое, хотя и

небольшое улучшение функции легких.

**Тиотропия бромид** представляет собой второе поколение антихолинергических препаратов и обладает высокой селективностью и сродством к мускариновым рецепторам. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протективный эффект против холинергических стимулов, вызывающих бронхоспазм, на протяжении 24 ч, что делает возможным его применение один раз в сутки. Противовоспалительный эффект тиотропия установлен при эозинофильном и нейтрофильном воспалении. Селективная блокада мускариновых М3 - рецепторов препаратом во время провокации аллергеном предотвращает последующую гиперреактивность дыхательных путей, опосредованную блуждающим нервом. Тиотропий уменьшает ремоделирование бронхиальной стенки, включая утолщение стенки, гипертрофию слизистых желез и гиперреактивность гладких мышц, также отмечается прирост минимального ОФВ1.

Для лечения БА тиотропия бромид применяется через устройство респимат, оптимизирующее доставку препарата в легкие. Препарат высвобождается из респимата в виде медленного аэрозольного облачка со скоростью около 1 м/с, которая в несколько раз меньше, чем скорость аэрозоля, высвобождаемого из ДАИ. Двигаясь медленно, частицы аэрозоля, избегают столкновения с задней стенкой глотки, что снижает депозицию препарата в полости рта и значимо увеличивает доставку препарата.

Добавление тиотропия бромида респимата к терапии рекомендуется пациентам с тяжелой и среднетяжелой БА, у которых не достигается полный контроль заболевания при терапии ступеней 4–5, пациентам с сочетанием БА и ХОБЛ. Добавление тиотропия бромида респимата к терапии БА, включающей ИГКС, в качестве альтернативы ДДБА, когда имеются противопоказания к назначению, нежелательные эффекты или индивидуальная непереносимость ДДБА. В качестве дополнительных показаний к назначению тиотропия респимат пациентам с БА можно рассматривать: курение (в том числе в анамнезе); положительный бронходилатационный тест с  $\beta_2$ -агонистом короткого действия; преобладание ночных симптомов.

**Антилейкотриеновые препараты.** К этой группе относятся препараты, способные блокировать лейкотриеновые рецепторы (антагонисты лейкотриенов – зафирлукаст, монтелукаст) и лекарственные соединения, ингибирующие синтез лейкотриенов (ингибиторы 5-липноксигеназы – zileuton и др.). Эффективны при приеме внутрь, что облегчает точное соблюдение режима приема этих средств при длительном использовании.

Механизм действия антилейкотриеновых препаратов связан либо с угнетением синтеза всех лейкотриенов (zileuton), либо с блокадой цис ЛТ-1 – рецепторов, что сопровождается уменьшением эффектов цистенил – лейкотриенов. Клинически это проявляется нерезко выраженным расширением бронхов и уменьшением бронхоконстрикции, слабым противовоспалительным эффектом.

Антилейкотриеновые препараты рекомендованы детям с двух лет, для профилактики обострения при бронхиальной астме в сочетании с аллергическим ринитом, а также при вирусиндуцированной бронхиальной астме и астме физического усилия. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов менее эффективны, чем ИГКС и показаны на 2 ступени (легкая персистирующая БА в сочетании с низкими дозами теofilлина), 3 и 4 ступени терапии в сочетании со средними и высокими дозами ИГКС в качестве дополнительных вариантов лечения (Клинические рекомендации по БА, 2016).

Из ингибиторов лейкотриенов в РФ в настоящее время доступен зафирлукаст (аколат), сингуляр.

**Кромоны (стабилизаторы мембраны тучных клеток).** К кромонам относятся кромогликат натрия (интал), который назначается по 1-2 ингаляции 4 раза в день через дозированный аэрозольный ингалятор, спинхалер или небулайзер и недокромил натрия (тайлед), используемый по 1-2 ингаляции 2-4 раза в день через дозированный аэрозольный ингалятор.

По данным ряда исследований кромоны оказывают эффект сравнимый с плацебо. Ранее

считалось, что кромоны дозозависимым способом частично подавляют IgE –опосредованное высвобождение медиаторов тучных клеток, а также угнетают активность некоторых клеток воспаления (эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы).

Кромоны можно назначать в педиатрической практике для лечения больных детей до 2 лет легкой персистирующей бронхиальной астмой, а также профилактически для предупреждения бронхоспазма при физической нагрузке, вдыхании холодного воздуха, возможном контакте с аллергеном у детей.

**Системные глюкокортикоиды.** Регулярный приём системных глюкокортикоидов показан больным с тяжелым течением БА при неэффективности высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с регулярным приёмом бронходилататоров. Для длительной терапии системными глюкокортикоидами рекомендуется использовать препараты преднизолоновой (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон-метипред) и триамсинолоновой группы (триамсинолон, берликорт, кенокорт, полькортолон). В тех случаях, когда больному впервые назначается глюкокортикоидная терапия, её начинают со средних терапевтических доз преднизолона (20-40 мг/сутки) или эквивалентных доз других гормональных препаратов и продолжают обычно в течение 7-10 дней до получения и закрепления клинического эффекта. Больной принимает препарат в два приёма: утром после завтрака -3/4 суточной дозы и после обеда 1/4 суточной дозы. После достижения клинического эффекта дозу препарата можно снижать по ½ таблетки в 3 дня; при уменьшении дозы до 10 мг (2 таблетки) преднизолона, снижение дозировки лекарства следует проводить менее активно: по ¼ таблетки в 3 дня до полной отмены препарата или сохранения поддерживающей дозы (2,5 -10 мг/сутки). Рекомендуется при снижении дозы системных глюкокортикоидов больным бронхиальной астмой добавлять ингаляционные глюкокортикоиды в средней терапевтической дозе (800-1000 мкг/сутки).

Если пациент раньше получал гормональную терапию (не менее 6 месяцев) снижение начальной дозы преднизолона (20-40 мг/сутки) проводится медленнее: по ½ таблетки в 7-14 дней, а затем по ¼ таблетки в 7-14 дней до полной отмены или сохранения поддерживающей дозы препарата. (Руководство 3 т. под. ред. акад.РАН А.Г.Чучалина 2017).

Побочные эффекты включают: остеопороз, кушингоидный синдром, артериальную гипертензию, сахарный диабет, подавление активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, катаракту, глаукому, истончение кожи с образованием стрий и повышенной капиллярной проницаемостью (склонностью к образованию синячков), мышечную слабость, эрозивный гастрит или язвы желудка («немые», безболевые язвы), клинически проявляющиеся кровотечениями, а у детей может отмечаться замедление роста. К редким осложнениям относятся психические нарушения: острые психозы, эйфория, депрессия, мания.

**Метилксантины** (теофиллин, аминофиллин, эуфиллин) относятся к бронходилататорам, однако, для расслабления гладкой мускулатуры бронхов необходима сравнительно высокая доза препарата.

В последнее время появились данные о том, что метилксантины (теофиллин) при низких концентрациях в плазме (5-10 мкг/мл) обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

Препараты теофиллина пролонгированного действия (теопек, теотард, теодур, ретафил и др.) рекомендуется использовать в качестве дополнительного бронхорасширяющего средства у больных, получающих высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов, 1-2 раза в сутки в дозах, позволяющих поддерживать концентрацию теофиллина в плазме на уровне 5-15 мкг/мл, а также для лечения и профилактики ночных симптомов БА однократно на ночь.

Побочные эффекты: тошнота и рвота, головная боль, возбуждение; гастроэзофагеальный рефлюкс, частое мочеиспускание, аритмия, эпилептические припадки.

### **Биологическая терапия**

Абсолютно новым направлением в лечении тяжелой БА является биологическая терапия с помощью моноклональных антител, направленных против основных цитокинов, участвующих в формировании Th2-обусловленного эндотипа БА.

Биологические препараты являются многообещающими для пациентов с резистентной к традиционной терапии астмой, так как они направлены на подавление конкретного избыточного механизма, формирующего тот или иной фенотип или, скорее, эндотип БА, который не удастся контролировать фармакотерапией.

**Антитела к иммуноглобулину Е. Омализумаб (Ксолар)** - гуманизированные моноклональные антитела к FcεRI (Ce3)-связывающему домену человеческого IgE. Омализумаб селективно связывается со свободными молекулами IgE, препятствует их взаимодействию со специфическими высокоаффинными рецепторами (FcεRI) на тучных клетках и базофильных лейкоцитах, что приводит к снижению экспрессии этих рецепторов на клетках, снижению секреции медиаторов аллергического воспаления и редукции самого воспаления. У больных, получавших омализумаб установлено значимое снижение частоты обострений БА, снижение или отмена ИГКС. Омализумаб является безопасным и эффективным препаратом в терапии тяжелой аллергической (IgE-обусловленной) БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА или другими препаратами (антилейкотриеновые, теофиллины), у взрослых, подростков и детей с 6 лет. Этот вид терапии рекомендуется на 5 ступени. Препарат значимо снижает частоту обострений БА, уменьшает симптомы, потребность в короткодействующих β<sub>2</sub>-агонистах (КДБА), системных (оральных) ГКС, улучшает контроль БА и повышает качество жизни больных. IgE-обусловленная БА должна быть доказана положительными кожными тестами с аллергенами и/или наличием специфических IgE-антител к аллергенам. Доза омализумаба и частота инъекций определяются уровнем IgE (МЕ/мл) и массой тела пациента. Омализумаб назначается подкожно 1 раз в 2–4 нед (Н.М. Ненашева, 2016).

#### **Антитела к интерлейкину-5**

**Меполизумаб** – гуманизированные моноклональные антитела, направленные против ИЛ-5. Селективно ингибируют эозинофильное воспаление, редуцирует число эозинофилов в мокроте и крови. Меполизумаб связывается с ИЛ-5 и препятствует его взаимодействию с рецептором ИЛ-5R, блокируя эффекты на поверхности эозинофилов. Секреция воспалительными клетками (Т-лимфоцитами, тучными клетками, эозинофилами) ИЛ-5 способствует высвобождению эозинофилов из костного мозга, их распространению, миграции в дыхательные пути и выживаемости. Терапия меполизумабом приводит к редукции тканевой и сывороточной эозинофилии и оказывает влияние на процесс ремоделирования дыхательных путей. Резистентная к терапии ГКС эозинофилия уменьшается в тканях, и в сыворотке крови, препарат позволяет существенно уменьшить число обострений заболевания, отмечается значительное улучшение показателей качества жизни больных с тяжелой формой БА. Меполизумаб рекомендуется применять подкожно детям старше 12 лет и взрослым, на 5 ступени БА в качестве дополнительной терапии (данный препарат включен в GINA с 2016 года).

**Реслизумаб** – еще один препарат гуманизированных моноклональных антител к ИЛ-5. Реслизумаб, связываясь с ИЛ-5, препятствует активации эозинофилов. Терапия реслизумабом приводит к значительному улучшению функции легких и контролю БА, эффекты препарата наиболее выражены у больных с БА и назальными полипами. Реслизумаб рекомендован для лечения больных (старше 18 лет) тяжелой эозинофильной БА (данный препарат включен в GINA с 2017 года).

**Бенрализумаб** - гуманизированные афукозилированные моноклональные антитела, направленные против рецептора ИЛ-5R<sub>α</sub>, т.е. его специфической α-цепи. Связывание бенрализумаба с ИЛ-5R<sub>α</sub> на эозинофилах и базофилах препятствует взаимодействию этих рецепторов с ИЛ-5, предотвращает эффекты ИЛ-5. Отсутствие фукозных фрагментов (афуколизованное антитело) в олигосахаридном ядре улучшает аффинность бенрализумаба по отношению к ИЛ-5R<sub>α</sub> и усиливает антителозависимую клеточно-обусловленную цитотоксичность, что приводит к апоптозу таргетных клеток, т.е. эозинофилов. Терапия бенрализумабом уменьшает число обострений БА, улучшается функция легких (ОФВ<sub>1</sub>) и качество жизни больных неконтролируемой эозинофильной БА (данный препарат включен в

GINA с 2018 года).

Ключевыми цитокинами при атопической БА являются ИЛ-4 и ИЛ-13, экспрессирующиеся Th2-клетками и тучными клетками. Активация ИЛ-4а-рецепторной системы индуцируется избыточной активностью ИЛ-4/ИЛ-13. Связывание с ИЛ-4 приводит к активации транскрипционного фактора 6 (STAT-6), что ведет к воспалению дыхательных путей, активации эозинофилов, макрофагов и дендритных клеток, ремоделированию бронхиальной стенки, пролиферации фибробластов, активации В-лимфоцитов и синтезу IgE. Стимуляция эпителиальных и бокаловидных клеток, приводящая к гиперсекреции слизи и активации гладкомышечных клеток с формированием бронхиальной гиперреактивности.

**Лебрикизумаб** – гуманизированные моноклональные антитела класса IgG4, направленные против ИЛ-13. ИЛ-13 влияет на эпителиальные клетки, стимулируя их к секреции матриксных протеинов, одним из которых является периостин. Стимуляция периостином эпителиальных клеток и фибробластов, приводит к снижению эластичности бронхиального эпителия и является важным фактором в развитии ремоделирования дыхательных путей.

Лебрикизумаб пока не одобрен для клинического применения, но пациенты, которым может быть показана терапия препаратом - это больные с высоким уровнем маркеров данного типа воспаления (периостин, эозинофилы, NO выд. воздуха, IgE).

Терапия лебрикикумабом, как предполагается, может улучшать функцию легких (ОФВ1) у больных с высоким уровнем периостина в плазме крови, что позволяет предположить роль периостина как биомаркера для определения группы больных, у которых эффективность лечения антителами против ИЛ-13 будет наибольшей.

**Тралокинумаб** – моноклональные антитела к ИЛ-13, принадлежащие к IgG4, подвляющие бронхиальную гиперреактивность и эозинофилию дыхательных путей. Показано улучшение функции легких при лечении тралокинумабом у больных тяжелой неконтролируемой БА.

Клинические исследования тралокинумаба у больных БА продолжаются.

Th17 – субпопуляция CD4 T-клеток, ассоциирована с формированием более тяжелого фенотипа БА. Основное действие ИЛ-17А заключается в активации нейтрофилов и макрофагов в месте воспаления, а также в усилении активности других провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α, ИЛ-1β, интерферона γ (ИФН-γ), ИЛ-6, ИЛ-8 и др.

Возможная патогенетическая роль ИЛ-17 при БА связана с участием в бронхиальной гиперреактивности и нейтрофилии слизистой оболочки дыхательных путей. ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 участвуют в формировании нейтрофильного воспаления в слизистой бронхов, метаплазии эпителиальных клеток и пролиферации гладких мышц бронхов.

Установлено, что пациенты с БА и Th17-воспалением, хуже отвечают на ГКС.

**Секукинумаб** – препарат моноклональных антител против ИЛ-17А, который доказал эффективность и уже одобрен в США и Европе для лечения псориаза и некоторых форм артрита (анкилозирующий спондилит, псориатический артрит).

В настоящее время ведутся клинические исследования по изучению его эффективности при нейтрофильной БА, но результаты пока неизвестны (Ненашева Н.М., 2016).

Для пациентов с тяжелой БА рекомендуется дополнительная терапия, к которой относятся тиотропия бромид и биологические препараты: гуманизированные моноклональные антитела к иммуноглобулину (Ig)E (омализумаб) и гуманизированные моноклональные антитела против интерлейкина (ИЛ)-5 меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб (GINA 2018).

**Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ)** – метод лечения аллергических заболеваний причинно-значимыми аллергенами (аллерговакцинами), которые вводятся в организм в возрастающих дозах с целью снижения чувствительности больных к данным аллергенам при их естественной экспозиции. Наибольшее распространение АСИТ получила при атопической бронхиальной астме, аллергическом рините и анафилактических реакциях на ужаление перепончатокрылыми насекомыми. Механизм АСИТ принципиально отличается от эффектов фармакотерапии благодаря воздействию на все этапы аллергического процесса,

включая собственно иммунологическую фазу – переключение иммунного ответа с Th-2 типа на Th-1 тип. Этим обстоятельством обусловлено торможение как ранней, так и поздней фазы IgE-опосредованного воспаления, специфической и неспецифической бронхиальной гиперреактивности. (Руководство 3 т. под. ред. акад. РАН А.Г.Чучалина 2017).

При применении (АСИТ):

- снижается чувствительность больных к причинно-значимому аллергену;
- положительный эффект сохраняется на длительный (многолетний) период;
- ограничивается расширение спектра сенсибилизации и прогрессирование болезни;
- снижается частота формирования БА у больных аллергическим ринитом;
- максимальный лечебный эффект достигается на ранних стадиях заболевания и при длительном (3-5 лет) проведении подкожной АСИТ (ПКИТ).

Высокая эффективность подкожной АСИТ достигается только при отборе больных бронхиальной астмой и/или аллергическим ринитом по строгим критериям, что в значительной степени ограничивает широкое применение данного метода лечения. Прежде всего - это должны быть больные с верифицированной IgE -зависимой аллергией к неширокому спектру причинно-значимых аллергенов. ПКИТ может проводиться только зарегистрированными в России стандартизованными лечебными формами аллергенов. Метод предполагает высокую комплаентность пациента, который должен быть согласен на длительное (3-5 лет) и регулярное лечение. В настоящее время ПКИТ не рекомендована в качестве монотерапии БА, в случае если астма является единственным клиническим проявлением респираторной аллергии. Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) рекомендована у лиц, сенсибилизированных к клещу домашней пыли, страдающих БА и аллергическим ринитом с недостаточной эффективностью ИГКС при ОФВ1>70% от должного. СЛИТ и ПКИТ могут быть применены у пациентов с легкой и средне-тяжелой БА ассоциированной аллергическим риноконъюнктивитом, при условии, что БА контролируется фармакотерапией. В результате АСИТ ожидается умеренный клинический эффект в отношении симптомов БА и стероид-спаринговый эффект. В настоящее время АСИТ не может быть рекомендована в качестве монотерапии БА, в случае если астма является единственным клиническим проявлением респираторной аллергии. Необходимо информировать пациента о возможности серьезных аллергических реакций на иммунотерапию. Необходимость иммунотерапии должна рассматриваться у пациентов с БА при невозможности избегать экспозиции клинически значимого аллергена (Клинические рекомендации по БА, 2016).

### **Вакцинация**

Респираторные вирусные инфекции, грипп, могут приводить к тяжелым обострениям астмы. Пациентам средне-тяжелой и тяжелой БА целесообразно проводить противогриппозную вакцинацию каждый год. Вакцинация не уменьшает частоту и тяжесть обострений БА. Пациенты с БА, особенно дети и пожилые, имеют высокий риск пневмококковых заболеваний, но недостаточно доказательных данных, чтобы рекомендовать пневмококковую вакцинацию больным астмой ( Клинические рекомендации по БА, 2016).

### **Нефармакологическая терапия**

Установлена взаимосвязь между загрязнением воздуха (повышение концентрации озона, окислов азота, аэрозолей кислот и взвесей твердых частиц) и ухудшением течения БА.

Больным с плохо контролируемой БА рекомендуется воздержаться от интенсивной физической нагрузки в холодную погоду, при пониженной атмосферной влажности, высоком уровне загрязнения воздуха. Меры по снижению концентрации клеща домашней пыли способствуют уменьшению количества клещей, но не получено доказательств изменения тяжести течения БА при снижении их концентрации (Клинические рекомендации по БА, 2016).

Отсутствуют контролируемые исследования, посвященные уменьшению тяжести БА после удаления домашних животных. Однако если в семье есть больной БА, то заводить домашнее животное не стоит.

Активное и пассивное курение оказывает негативное влияние на качество жизни, функцию легких, потребность в препаратах неотложной помощи и долговременный контроль при использовании ингаляционных стероидов. Пациентам и членам их семей необходимо объяснять опасность курения для больных БА и оказывать помощь в отказе от курения (Клинические рекомендации по БА, 2016).

Пищевая аллергия как фактор обострения БА встречается нечасто и, главным образом, у детей младшего возраста. Не следует рекомендовать исключение какого-либо продукта, прежде чем не будет проведена двойная слепая пищевая проба или проведено специфическое аллергологическое тестирование. Сульфиты (часто используемые как консерванты для пищевых продуктов и лекарств, которые присутствуют в таких продуктах как картофельные полуфабрикаты, креветки, сухофрукты, пиво и вино) нередко вызывают тяжелые обострения БА; поэтому такие продукты должны быть исключены из рациона пациентов с повышенной чувствительностью к ним (GINA2018).

Нетрадиционные методы лечения могут быть весьма популярны, однако их эффективность большей частью не доказана. Поэтому, необходимо дальнейшее изучение эффективности и механизмов действия таких методов, как акупунктура, гомеопатия, остеопатия, хиропрактика, спелеотерапия. Рекомендуется использование этих методов в качестве дополнительных к базисной терапии.

Дыхательная техника, направленная на контроль гипервентиляции, может вызывать некоторое уменьшение симптомов БА, но не влияет на функцию лёгких и воспаление дыхательных путей, рекомендуется как вспомогательное средство для снижения восприятия симптомов.

Физическая реабилитация улучшает сердечно-легочную функцию, тренировки с аэробной физической нагрузкой увеличивают максимальное потребление кислорода и максимальную вентиляцию легких, но не достаточных доказательств их влияния на улучшение течения БА.

Пациентам с избыточной массой тела рекомендуется снижение веса для улучшения состояния здоровья и течения БА т.к. установлена взаимосвязь между увеличением массы тела и симптомами БА (Клинические рекомендации по БА, 2016), (GINA 2018).

**Бронхиальная термопластика.** Одним из новых методов лечения тяжелой БА является бронхиальная термопластика (БТ). Метод заключается в локальном воздействии на дыхательные пути во время бронхоскопии радиоволн, генерируемых с помощью специального прибора. Предполагается, что такое воздействие приводит к уменьшению массы гипертрофированных гладких мышц, постепенному улучшению качества жизни больных, уменьшению госпитализаций. В России метод не используется (GINA 2018).

**Средства неотложной помощи.** К ним относятся препараты, которые быстро устраняют острый бронхоспазм и сопровождающие его симптомы. Такими препаратами являются бронхолитики ( $\beta_2$ -агонисты и М-холинолитики), теофиллин (эуфиллин), системные глюкокортикоиды.

**Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия.** Эта группа препаратов включает сальбутамол, фенотерол.

Механизм действия связан со стимуляцией  $\beta_2$ -адренорецепторов и расслаблением гладкой мускулатуры крупных и мелких бронхов. Кроме того, они улучшают мукоцилиарный клиренс, снижают сосудистую проницаемость и экссудацию плазмы, стабилизируют мембрану тучных клеток и, таким образом, уменьшают выброс медиаторов тучной клетки.

$\beta_2$ -агонисты короткого действия рекомендуется использовать для купирования острых приступов БА, а также для профилактики астмы физического усилия и эпизодической атопической (аллергической) БА. Применяют по одной ингаляции 1-4 раза в сутки.

Побочные *эффекты* особенно, при частом использовании (более 4-х раз в сутки): тремор, тахикардия, гипокалиемия, гипоксемия и раздражительность.

**М-холинолитики.** Из этой группы препаратов чаще других используется ипратропиума бромид (атровент).

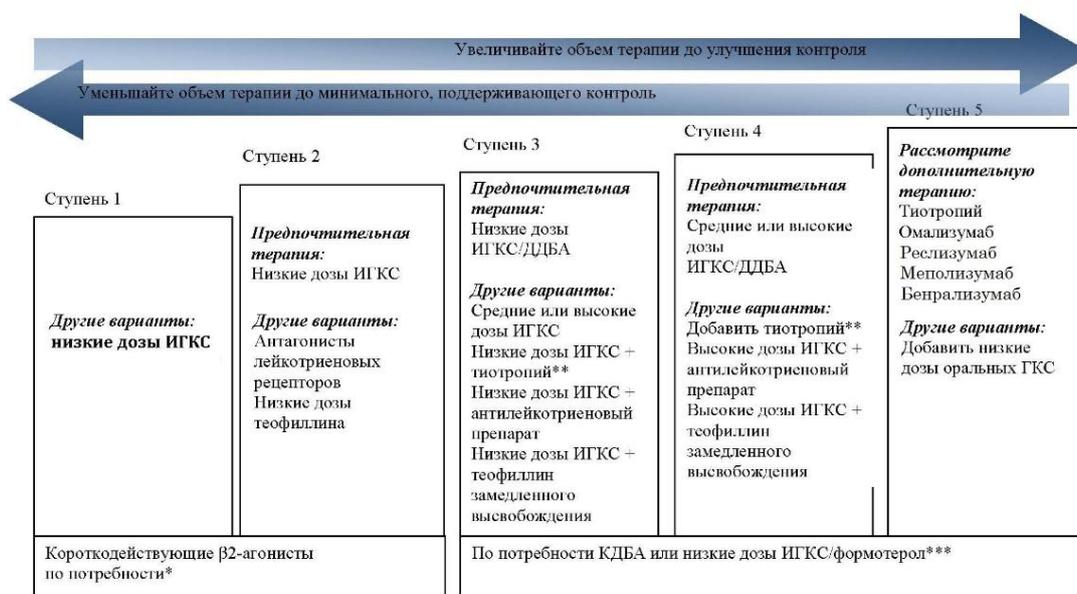
Механизм бронхолитического действия атровента обусловлен блокадой мускариновых холинорецепторов, в результате чего подавляется рефлекторное сужение бронхов, вызванное раздражением ирритативных холинергических рецепторов и ослабляется тонус блуждающего нерва. Атровент является менее мощным бронхолитиком, чем ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты и обладает более медленным началом действия (через 30-60 минут после ингаляции).

Рекомендуется использовать в качестве дополнительных бронходилатирующих средств у больных, принимающих высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, преимущественно у больных пожилого, старческого и младшего детского возраста по 1-2 ингаляции 2-4 раза в день.

Нежелательных эффектов при использовании атровента немного: может развиваться сухость во рту и появиться горький вкус.

**Метилксантинны:** теофиллин, эуфиллин играют вспомогательную роль в купировании приступов БА и назначаются либо парентерально (внутривенно вводится 5-10мл 2,4% раствора эуфиллина), либо перорально (200-300 мг), но этот способ введения менее эффективен.

**Ступенчатый подход к медикаментозной терапии бронхиальной астмы, направленной на достижение контроля (Рис. 1.2)** (Клинические рекомендации по БА, 2016), (GINA 2018).



\* Регулярное назначение  $\beta_2$ -агонистов как короткого, так и длительного действия не рекомендуется в отсутствие регулярной терапии ИГКС.  
 \*\* Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор (Респимат), зарегистрирован в РФ для лечения пациентов старше 18 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА.  
 \*\*\* Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонид/формотерол или беклометазон/формотерол в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, т.е. в режиме единого ингалятора (только для пациентов старше 18 лет).  
 \*\*\*\* Для детей 6-11 лет теофиллин не рекомендован. Предпочтительная терапия на ступени 3 – средние дозы ИГКС

Рис. 1.2 . Подход к лечению БА. Ступенчатая терапия (по GINA 2018).

Ступень 1 – низкие дозы ИГКС + препарат неотложной помощи КДБА по потребности

Ступень 2 – низкие дозы ИГКС или дополнительная терапия АЛТ п-т +низкие дозы тиофиллинов, плюс препарат неотложной помощи КДБА по потребности.

Ступень 3 –низкие дозы ИГКС/ДДБА или дополнительная терапия средние/высокие дозы ИГКС, АЛТ п-т, или низкие дозы тиофиллинов

Ступень 4 – средние и высокие дозы ИГКС/ДДБА или дополнительная терапия: добавить тиотропий +высокие дозы ИГКС, АЛТ или теофиллин

Ступень 5 – Рассмотреть дополнительную терапию: тиотропий, омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенролизумаб или другие варианты лечения: добавить низкие дозы пероральных ГКС. На 3,4,5 ступени терапии в качестве скоромощных препаратов

используются по потребности КДБА или низкие дозы ИГКС (будесонид, бекометазон)/формотерол.

### **Лечение обострений бронхиальной астмы**

Обострения БА представляют собой эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной клетке, или какой-либо комбинации перечисленных симптомов. Обострения сопровождаются уменьшением объема выдыхаемого воздуха, что можно количественно оценить по показателям функции внешнего дыхания (ПСВ или ОФВ<sub>1</sub>).

Целями лечения являются как можно более быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии и предотвращение дальнейших рецидивов. Больные с высоким риском смерти, связанной с БА, требуют повышенного внимания и должны помнить о необходимости обращения за медицинской помощью в самом начале лечения. К этой группе относятся:

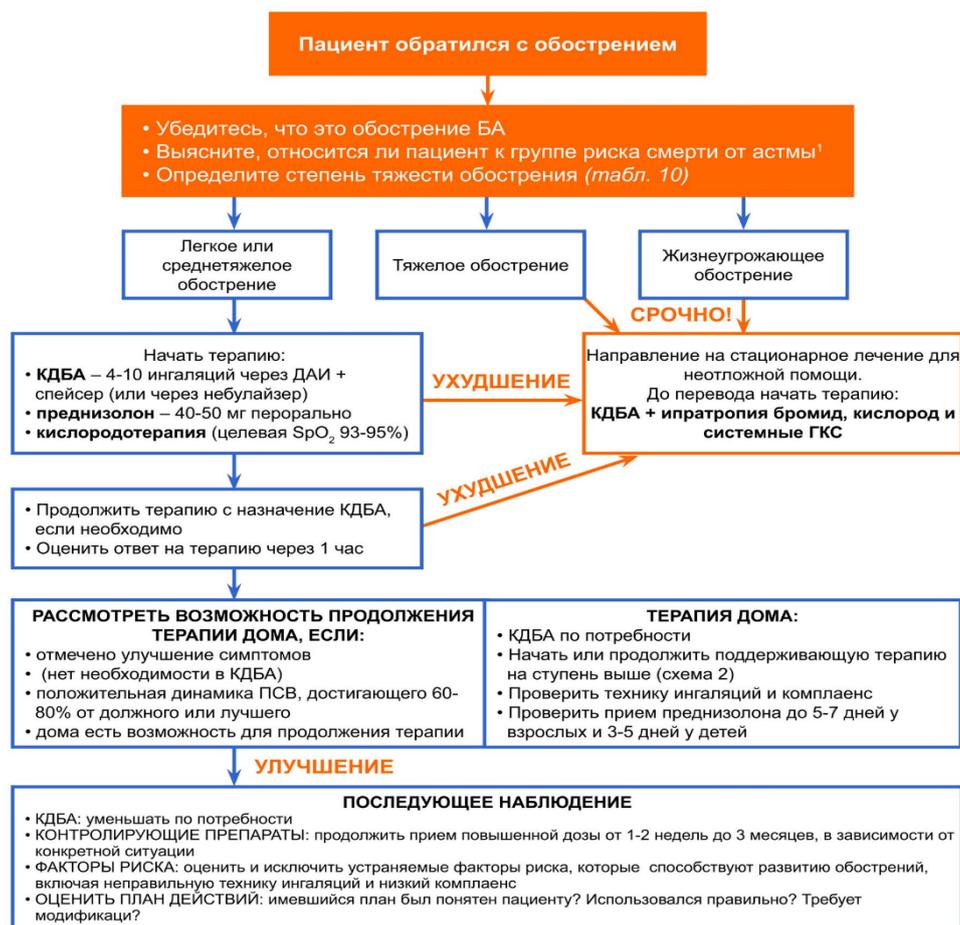
- Больные с угрожающими жизни обострениями БА, потребовавшими интубации и проведения ИВЛ
- Пациенты, госпитализированные или обращавшиеся за неотложной помощью по поводу БА в течение последнего года
- Больные, принимающие в настоящее время или недавно прекратившие прием пероральных ГКС
- Лица не получающие ИГКС
- Больные с повышенной потребностью в ингаляционных  $\beta_2$ -агонистах быстрого действия, особенно нуждающихся более чем в одном баллончике сальбутмола (или эквивалента) в месяц
- Пациенты с психическими заболеваниями или психосоматическими проблемами в анамнезе, включая употребление седативных препаратов
- Пациенты, не выполнявшие назначение врача.

Тяжесть обострений БА может варьировать от умеренно тяжелой до жизнеугрожающей, близкой к фатальной. Обычно ухудшение течения болезни прогрессирует в течение нескольких часов или дней, но иногда за несколько минут. Быстро развивающиеся обострения обычно являются следствием воздействия провоцирующего фактора (вирусной инфекции, аллергена, ирританта). Важным элементом лечения обострения БА является правильная и своевременная оценка тяжести обострения самим больным, его окружением и медицинским персоналом. Необходимо выделять группу больных с высоким риском смерти от БА, которые нуждаются в немедленной помощи, в том числе интенсивной терапии, и тщательном наблюдении.

Основные мероприятия по лечению обострений включают повторные ингаляции бронхолитиков быстрого действия, раннее применение системных глюкокортикоидов, кислородотерапию (Клинические рекомендации БА, 2016).

### **Лечение пациентов с обострением БА на догоспитальном этапе**

Нетяжелые обострения, для которых характерны снижение ПСВ на 25-50%, ночные пробуждения из-за БА и повышенная потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия, обычно можно лечить в амбулаторных условиях. Если пациент отвечает на увеличение дозы бронхолитика после первых нескольких ингаляций, необходимость обращения в стационар отсутствует, однако дальнейшее лечение под наблюдением врача первичного звена может включать применение системных ГК. Следует также провести обучение пациента и пересмотреть поддерживающую терапию (Рис. 1.3). (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)



\* Источник: 2016 Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы (Российское респираторное общество).

**Примечания:** БА – бронхиальная астма; КДБА – β<sub>2</sub>-агонист короткого действия; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; SpO<sub>2</sub> – сатурация кислорода; ГКС – глюкокортикостероид; ПСВ – пиковая скорость выдоха

<sup>1</sup> К этой группе относятся пациенты со следующими факторами риска: наличие в анамнезе жизнеугрожающего обострения БА, эпизода ИВЛ по поводу обострения БА, пневмоторакса или пневмомедиастинума; госпитализация по поводу обострения БА в течение последнего года; социально-экономические факторы (низкий доход, недоступность медикаментов); недавнее уменьшение дозы или полное прекращение приема ГКС; низкий комплаенс; снижение перцепции (восприятия) одышки

Рис. 1.3. Алгоритм лечения обострения БА на амбулаторном этапе

При легком и среднетяжелом обострениях бронхолитическую терапию рекомендуется проводить β<sub>2</sub>-агонистами быстрого действия (2-4 ингаляции каждые 20 минут в течение первого часа). Предпочтительнее ингаляции бронхолитиков проводить через спейсер. По истечении первого часа требуемая доза β<sub>2</sub>-агониста будет зависеть от тяжести обострения. Легкие обострения купируются обычно 2-4 дозами каждые 3-4 часа, обострения средней тяжести потребуют 6-10 доз каждые 1-2 часа.

У пациентов, получающих **ИГКС**, в периоды обострений доза этих препаратов может быть увеличена в 2-4 раза на короткий период (1-2 недели) с последующим решением вопроса о необходимости коррекции дозы базисной терапии. (GINA 2018). При применении ИГКС **в составе комбинированных препаратов в сочетании с β<sub>2</sub>-агонистами длительного действия** при увеличении дозы препарата необходимо контролировать дозу β<sub>2</sub>-агониста в его составе (не превышать максимально допустимые дозы во избежание возникновения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы). (GINA 2018).

У детей общая максимальная доза салбутамола не должна превышать 5,0 мг, поэтому ингалируемая через небулайзер доза препарата должна составлять 0,15 мг/кг массы тела, растворенных в 2-3 мл изотонического раствора. Если применение ингаляционных β<sub>2</sub>-агонистов

короткого действия полностью купирует приступ (ПСВ возвращается к  $>80\%$  должных или наилучших индивидуальных величин) и это улучшение длится не менее 3-4 часов, то необходимости в назначении дополнительных препаратов не возникает.

Системные ГК следует назначать при лечении всех обострений, кроме самых легких, особенно если:

- начальная терапия ингаляционными  $\beta_2$ -агонистами не обеспечила длительного улучшения;
- обострение развилось у пациента, уже получающего пероральные ГК;
- предшествующие обострения требовали назначения таблетированных ГК. (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)
- Пероральные ГК обычно не уступают по эффективности внутривенным ГК и являются предпочтительными средствами. Адекватными дозами системных ГК являются: преднизолон (или его эквивалент) 40-50 мг – 1 раз в сутки, коротким курсом в течение 5-7 дней. Нет необходимости в постепенном снижении дозы ГК в течение нескольких дней. (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)

### **Лечение обострения БА на госпитальном этапе**

Тяжелые обострения БА являются опасными для жизни экстренными ситуациями, их лечение должно проводиться под непосредственным врачебным наблюдением в стационарах с возможностью перевода пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии (Рис. 1.4).

Показаниями к госпитализации больного с обострением БА в стационар служат:

- высокий риск летального исхода от БА;
- тяжесть обострения (по симптомам и показателям функции внешнего дыхания – после применения  $\beta_2$ -агониста ПСВ остается менее 60% от должной или лучшей индивидуальной величины;
- отсутствие быстрой и сохраняющейся не менее 3 часов явной реакции на бронхолитик;
- отсутствие улучшения в пределах 2-6 часов после начала лечения глюкокортикоидами;
- дальнейшее ухудшение состояния.

При поступлении больного в стационар необходимо произвести оценку его состояния, для чего необходимо уточнить анамнез обострения и собрать данные обо всех лекарственных препаратах, которые принимались за последние 24 часа. При физикальном обследовании обращается внимание на возможность пациента вести разговор, частоту дыхания и пульса (тахикардию и, особенно, брадикардию), наличие парадоксального пульса, участие вспомогательных мышц в дыхании, выслушивание рассеянных сухих свистящих хрипов. Важными дополнительными критериями оценки тяжести пациента являются показатели функции внешнего дыхания (ПСВ или  $ОВФ_1$ ) и показатели насыщения кислородом артериальной крови – сатурации ( $Sat O_2$ ) определяемой с помощью пульсоксиметрии. Снижение ( $Sat O_2$ ) ниже 92% у взрослых и 95% у детей свидетельствуют о тяжелом обострении БА. По-возможности проводится определение газового состава крови, поскольку снижение парциального напряжения кислорода ( $P_a O_2$ ) менее 60 мм рт.ст. (8 кПа) и нормальное или повышенное парциальное напряжение углекислого ( $P_a CO_2$ ), особенно, более 45 мм рт.ст. (6 кПа) указывают на возможное развитие или наличие дыхательной недостаточности.

Обычно для максимально быстрого купирования обострения назначают следующие виды лечения:

- ингаляции небольших доз увлажненного кислорода (1-4 л/мин) через носовые канюли, маску с целью поддержания насыщения артериальной крови кислородом  $SpO_2$  в пределах 93-95% у взрослых;

- ингаляции  $\beta_2$ -агониста быстрого действия через небулайзер, одна доза каждые 20 минут в течение 1 часа.

## Алгоритм лечения обострения БА на стационарном этапе

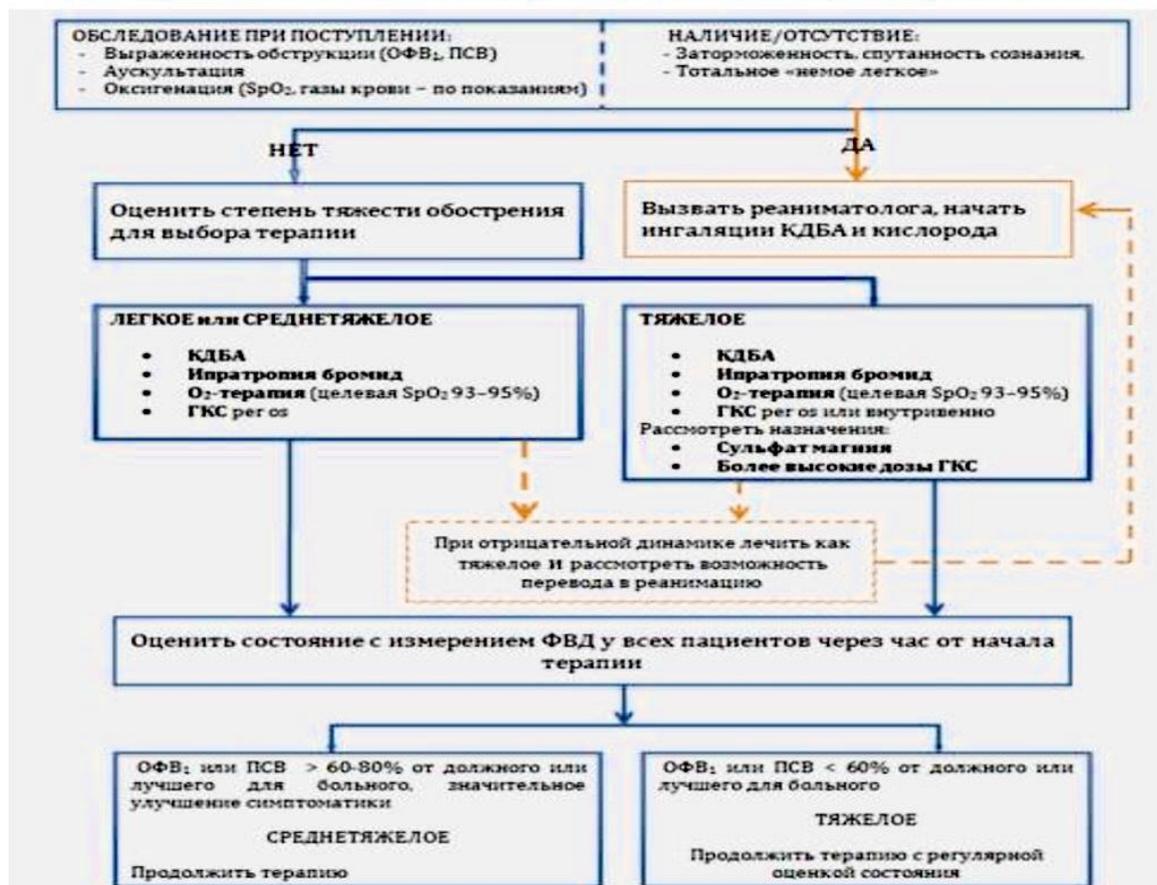


Рис. 1.4. Алгоритм лечения больных с обострением БА на стационарном этапе. (Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Под редакцией акад. РАН А.Г. Чучалина // Пересмотр 2016 года // [www.spulmo.ru](http://www.spulmo.ru))

При использовании небулайзера, обычно, применяют однократные дозы салбутамола 2,5 мг. на 1 ингаляцию. При тяжелом обострении БА часто используют следующую схему терапии: в 1-й час терапии проводится 3 ингаляции по 2,5 мг каждые 20 минут, затем ингаляции проводят каждый час до значимого улучшения состояния, после чего возможно назначение препарата каждые 4-5 часов. Однократная доза салбутамола при использовании ДАИ со спейсером обычно составляет 400 мг, кратность введения может значительно варьировать, как правило, такая же, как при использовании небулайзера; (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)

при необходимости можно применить комбинацию  $\beta_2$ -агониста с ипратропия бромидом (беродуалом) через небулайзер (усиливается бронхорасширяющий эффект без увеличения побочных эффектов  $\beta_2$ -адреностимуляторов). При обострении БА рекомендовано использование ипратропия бромидом с помощью небулайзера в дозе 500 мкг каждые 4-6 часов, возможно и более частое использование (каждые 2-4 часа). Безусловным показанием к назначению ипратропия бромидом является бронхоспазм, вызванный приемом  $\beta$ -адреноблокаторов. (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)

Системные глюкокортикоиды следует назначать при лечении всех обострений. Внутривенный и пероральный пути введения ГК одинаково эффективны при обострении БА. У больных, не способных принимать препараты в таблетированной форме предпочтение отдается внутривенному введению ГК. Адекватной дозой системных ГК является преднизолон (или эквивалент) 40-50 мг/сут 1 раз в сутки в течение 5-7 дней. (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)

Эффективность ингаляционных глюкокортикоидов, назначаемых с помощью ДАИ и спейсера или небулайзера, не уступает системным ГК и даже может их превосходить по безопасности и скорости наступления положительных эффектов. Результаты клинических исследований свидетельствуют о более быстром действии ГК при их ингаляционном назначении (в течение 3 часов). (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)

С учетом эффективности и сравнительной безопасности  $\beta_2$ - агонистов быстрого действия теofilлин играет минимальную роль в лечении обострений БА. Добавление теofilлина к рекомендуемой при тяжелом обострении БА терапии у взрослых обычно не дает никаких преимуществ. (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)

Подкожное или внутримышечное введение эпинефрина (Адреналина) может потребоваться при неотложном лечении анафилаксии или ангионевротического отека, этот препарат не является стандартным средством для лечения обострения БА. (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)

Внутривенное введение магния сульфата, согласно ряду исследований, обладает эффективным бронхорасширяющим эффектом у больных с обострением БА, рефрактерным к терапии  $\beta_2$ - агонистами. Чаще всего при обострении БА применяют дозы магния сульфата 2 г внутривенно в течение 20 минут. Особую предосторожность при назначении этого препарата следует соблюдать у больных с поражением функции почек. (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)

Гелиево - кислородная терапия. Гелиокс является смесью гелия и кислорода с содержанием гелия от 60 до 80%. Достоинством гелиокса является его более низкая плотность по сравнению с воздухом или кислородом. Дыхание гелиоксом позволяет снизить сопротивление потоку в дыхательных путях, то ведет к снижению работы дыхания и уменьшению риска развития утомления дыхательной мускулатуры. Проведенные исследования показали, что терапия гелиоксом у больных с тяжелым обострением БА приводит к снижению диспноэ, парадоксального пульса, гиперкапнии, повышению пиковых инспираторного и экспираторного потоков и уменьшению гиперинфляции легких. Таким образом, терапия гелиоксом может рассматриваться как метод, позволяющий «прикрыть» наиболее уязвимый период, в который еще в полной мере не проявились свойства медикаментозной терапии. Возможность его применения следует рассмотреть у больных, не ответивших на стандартную терапию. (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)

Наилучшими кандидатами для неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) являются больные с обострением БА, имеющие тяжелое диспноэ, гиперкапнию, клинические признаки повышенной работы дыхательной мускулатуры, однако без признаков утомления, без нарушения уровня сознания (оглушение или кома). (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017).

- Проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) требуется больным с обострением БА в тех случаях, когда все другие виды консервативной терапии оказались неэффективными. Тяжелая артериальная гипоксемия, рефрактерная к высоким потокам кислорода, является абсолютным показанием к ИВЛ. Ценными ориентирами при назначении вентиляции легких являются клинические признаки: признаки чрезмерной работы дыхания и утомления дыхательной мускулатуры, тахипноэ, истощение, усталость, сонливость больного (маркеры гипоксии головного мозга), так как в данной ситуации существует высокий риск быстрого и неожиданного развития остановки дыхания.

Абсолютными показаниями к респираторной поддержке при астматическом статусе являются: остановка дыхания, нарушение сознания (сопор, кома), нестабильная гемодинамика ( $\text{АДс} < 70 \text{ мм.рт.ст.}$ ,  $\text{ЧСС} < 50 \text{ мин-1}$  или  $> 160 \text{ мин-1}$ ), общее утомление, «кисотощение» больного, утомление дыхательных мышц и рефрактерная гипоксемия ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ мм.рт.ст.}$  при  $\text{FiO}_2 > 60\%$ ). (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад. РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017).

**Критериями выписки пациентов из стационара** являются: показатели функции легких после лечения в интервале 40-60% должных значений. Пациентов можно выписать при условии, что им будет обеспечено адекватное медицинское наблюдение в амбулаторных условиях и уверенность в том, что они будут выполнять врачебные рекомендации (Клинические рекомендации БА, 2016).

## **Клинические формы бронхиальной астмы**

### **Бронхиальная астма и ХОБЛ**

Наличие необратимой бронхиальной обструкции у пациентов с БА может быть связано с сопутствующей ХОБЛ и ремоделированием стенки мелких бронхов. При этом в стенках мелких бронхов при гистологическом исследовании описано отложение коллагена, выражен ангиогенез, гипертрофия гладкой мускулатуры и подслизистых желез. Причины этого феномена до конца не ясны и в настоящее время интенсивно изучаются.

### **Бронхиальная астма физического усилия (АФУ)**

Приступ удушья при этом варианте заболевания обусловлен гипервентиляцией на фоне физической нагрузки. Гипервентиляция приводит к охлаждению и высыханию дыхательных путей, что вызывает активизацию тучных клеток и выделению ими бронхоспастических медиаторов. Кроме того, бронхоспазм, вероятно, обусловлен активацией афферентных нервов.

Факторами, способствующими развитию приступа АФУ, являются: непрерывная тяжелая нагрузка с вдыханием холодного и/или сухого воздуха в течение 6-8 минут; физическая нагрузка у больных атопической бронхиальной астмой в сезон обострений (палинация соответствующих растений); невозможность по каким-либо причинам своевременно принять необходимое лекарственное средство.

На самом деле, БА физического усилия – это одно из проявлений гиперчувствительности бронхов, а не особая форма БА, поэтому она нередко служит индикатором плохого контроля БА.

### **Бронхиальная астма и беременность**

Беременность по-разному влияет на течение БА у женщин, страдающих этим заболеванием. Считается, что у 1/3 женщин течение БА в период беременности улучшается, у 1/3 – не меняется и у 1/3 – ухудшается, причем женщины с тяжелым течением заболевания более склонны к обострению в период беременности, чем женщины с легким течением БА. Обострения БА более часто отмечаются в начале третьего триместра и весьма редко симптомы астмы проявляются во время родов.

Неконтролируемая (нелеченная или плохо леченная) БА может приводить к развитию осложнений у матери (преэклампсии, отслойке плаценты, гипертензии беременных, токсемии, кесареву сечению) и плода (повышенному риску перинатальной смерти, задержке внутриматочного роста плода, низкому весу при рождении, преждевременным родам и неонатальной гипоксии).

Установлено, что противоастматические препараты -  $\beta_2$ -агонисты, кромогликат натрия и ингаляционные стероиды не оказывают негативного влияния на плод или мать. Предпочтительным является использование ингаляционных глюкокортикостероидов в минимальной эффективной дозе, причем, препаратом выбора является будесонид, поскольку именно с ним проводились многоцентровые исследования по эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов у беременных женщин. Если возникает необходимость, можно без опасений использовать системные кортикостероиды для приема внутрь, причем, в таких случаях, рекомендуется использовать преднизолон, но не дексаметазон.

### **Аспириновая бронхиальная астма**

Аспириновая астма – это особый вариант БА, когда одним из бронхоконстрикторных факторов у больного являются нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВ). От 5 до 30% астматических пациентов имеют повышенную чувствительность к аспирину. Приступы удушья у аспириновых чувствительных пациентов могут вызывать не только аспирин, но и другие НСПВ, блокирующие циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты. Однажды развившаяся непереносимость к аспирину или НСПВ продолжается всю жизнь.

Аспириновая астма складывается из триады симптомов: полипозный риносинусит, приступы удушья и непереносимость НСПВ ("аспириновая триада").

По своему течению аспириновая БА относится к тяжелым формам, характеризуется высокой частотой инвалидизации и возможностью развития внезапной смерти, отличается более частой госпитализацией больных в реанимационные отделения.

В основе развития этого симптомокомплекса лежат неиммунологические неаллергические механизмы. Ключевым звеном в развитии аспириновой астмы является образование цистеиновых лейкотриенов и процесс ремоделирования в дыхательных путях.

Диагноз обычно устанавливается на основании анамнестических данных о реакции больного на прием обезболивающих или жаропонижающих препаратов и анализе клинических проявлений болезни. Для подтверждения диагноза проводится провокационный дозируемый тест с аспирином. Данное исследование является сложной диагностической процедурой и его проводят только специально подготовленные врачи в аллергологических или пульмонологических центрах.

Лечение аспириновой БА проводится в соответствии с рекомендациями клинических руководств по лечению других форм БА. Ключевым компонентом для достижения контроля над симптомами аспириновой астмы является исключение использования НСПВ у аспириновых чувствительных пациентов в лечебной практике. Больным с аспириновой астмой запрещают принимать аспирин, все продукты его содержащие. Однако, при необходимости, допускается прием парацетамола, салицилата натрия, салицилата холина, салицилсалициловой кислоты.

Риносинуситы и назальные полипы у больных с аспириновой астмой требуют активного лечения назальными стероидами

Важнейшей патогенетической группой лекарственных средств для больных с аспириновой астмой являются антилейкотриеновые препараты, такие как зафирлукаст (аколат) и монтелукаст (сингулар). При использовании антагонистов лейкотриеновых рецепторов в комбинации с топическими стероидами отмечается выраженный *sparring* - эффект (сберегающее действие обоих препаратов), что позволяет использовать их в меньших дозах. Антилейкотриеновые препараты являются препаратами базисной, профилактической терапии и не используются для купирования острых приступов бронхиальной обструкции вместо  $\beta$ -2-агонистов.

Больным, чувствительным к нестероидным противовоспалительным препаратам, которым эти препараты жизненно необходимы для лечения других заболеваний проводят десенситизацию в условиях стационара под руководством специалиста.

### **Профессиональная бронхиальная астма**

В развитых странах БА является самым частым профессиональным заболеванием. Профессиональную бронхиальную астму определяют, как астму, вызываемую контактом с агентом, присутствующим в среде, в которой пациент находится на работе. По существующим оценкам, профессиональные факторы являются причиной примерно 1 из каждых 10 случаев БА у взрослых, в том числе впервые выявленной, а также обострений уже имеющейся БА. К профессиям, сопряженным с высоким риском профессиональной БА относятся занятия сельским хозяйством, работа с красками (включая малярные работы), профессии уборщиц и дворников, а также производство пластмасс.

Выделяют два вида профессиональной астмы: иммунологически опосредованную и неиммунологически опосредованную. Иммунологически опосредованная встречается чаще и имеет латентный период от нескольких месяцев до нескольких лет после начала контакта с

провоцирующими факторами. В её развитии участвуют Ig E-опосредованные и, возможно, клеточные аллергические реакции, вследствие сенсибилизации организма к профессиональному фактору. Неиммунологически опосредованная БА не имеет латентного периода и возникает чаще всего в пределах 24 часов после контакта с высокой концентрацией газа, дыма или химического вещества у ранее здоровых лиц и продолжается не менее 3 месяцев.

Для постановки диагноза профессиональной астмы необходимо тщательно собирать анамнез об условиях работы пациента возможном воздействии различных веществ. В типичных случаях на протяжении рабочей недели течение БА постепенно усугубляется. В выходные дни или во время отпуска, то есть когда прекращается контакт с профессиональным фактором, больные, наоборот, отмечают улучшение состояния. Для подтверждения диагноза рекомендуется проводить мониторинг пиковой скорости выдоха не реже четырех раз в сутки в течение двух недель, когда пациент работает, и в течение такого же периода когда он не ходит на работу.

Как только диагноз установлен, лучшим средством лечения будет полное устранение контакта с соответствующими провоцирующим фактором, однако, в некоторых случаях возникает необходимость в регулярном противоастматическом лечении. Зачастую заболевание сохраняется даже после смены места работы.

### **Гастроэзофагеальный рефлюкс**

Гастроэзофагеальный рефлюкс – достаточно частое заболевание среди детей младшего детского возраста, даже не страдающих неврологическими заболеваниями. Микроаспирации желудочного содержимого в дыхательные пути проявляются короткими эпизодами обратимой обструкции бронхов и могут симулировать бронхиальную астму. Эти особенности отличают микроаспирации от массивных аспираций, после которых развивается пневмония.

Связь усиления симптомов БА у взрослых, особенно ночью, с гастроэзофагеальным рефлюксом остается предметом дискуссии, хотя это состояние примерно в 3 раза чаще встречается среди больных бронхиальной астмой. У большинства таких больных есть также грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, а использование метилксантинов и  $\beta_2$ -адрностимуляторов (особенно, перорально) может усилить вероятность появления рефлюкса за счет развития слабости нижнего пищеводного кольца.

При наличии связи симптомов БА с гастроэзофагеальным рефлюксом рекомендуются: отказ от приёма пищи на ночь, сон с приподнятым головным концом кровати, приём ингибиторов протонной помпы (омепрозола) или H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов (ранитидина). В резерве остаются хирургические методы лечения гастроэзофагеального рефлюкса, однако, они эффективны не у всех больных.

### **Бронхиальная астма в пожилом и старческом возрасте**

Это связано с особенностями течения заболевания в гериатрическом возрасте. У большей части больных бронхиальной астмой гериатрического возраста отсутствуют типичные приступы удушья, а заболевание клинически проявляется эпизодами дыхательного дискомфорта, одышкой смешанного характера, постоянным затруднением дыхания с удлиненным выдохом и приступообразным кашлем. Другой характерной особенностью у больных бронхиальной астмой пожилого и старческого возраста является выраженная гиперреактивность бронхов на неспецифические раздражители: резкие запахи, холодный воздух, изменение метеоусловий.

Одной из важнейших особенностей БА пожилого и старческого возраста служит мультиморбидность – наличие сопутствующих заболеваний (от 2 до 6). Чаще всего встречаются сопутствующая сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта, почек. Нередко у больных гериатрического возраста при обострении БА быстро развивается сердечная декомпенсация, что, в свою очередь, усугубляет нарушения функции внешнего дыхания, поддерживая более тяжелое течение заболевания. Формируется «синдром взаимного отягощения».

Описанные особенности течения БА у лиц гериатрического возраста требуют коррекции лечебных мероприятий. Наличие сопутствующей ИБС предпочтение следует отдавать М-

холинолитикам (атровент) или комбинированным препаратам (беродуал). Все ингаляционные препараты рекомендуется применять с использованием спейсера, поскольку пациенты гериатрического возраста часто не могут синхронизировать вдох с ингаляцией лекарственного средства. Показано также лечение сопутствующих заболеваний, однако, не следует забывать о полифармазии и взаимовлиянии различных групп лекарственных средств.

### **Тяжелая бронхиальная астма**

Больные с тяжелым течением БА встречаются в 5-10 % случаев. Следует отметить, что не все пациенты с трудно поддающиеся лечению БА имеют тяжелую БА. Если симптомы БА не контролируются, частые обострения, имеется персистирующая фиксированная обструкция, несмотря на максимальную стандартную терапию, необходимо проверить правомерность диагноза БА, устранить или минимизировать все триггеры, оценить влияние коморбидной патологии, приверженность к терапии, правильность техники ингаляций.

Согласно определению Международного соглашения ATS/ERS (2014) тяжелая астма соответствует ступеням 4-5 терапии GINA (высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с длительно действующими  $\beta$ -адреноагонистами (ДДБА плюс тиотропия бромид или антилейкотриеновыми препаратами/пролонгированными теофиллинами или антицитокиновая терапия по показаниям] за предыдущий год или системных ГКС на 50% больше, чем в предыдущем году, для предотвращения потери контроля или остающуюся неконтролируемой, несмотря на эти объемы терапии.

При наличии по меньшей мере одного из перечисленных симптомов БА считается неконтролируемой.

1) Плохой контроль симптомов  $ASQ > 1,5$ ;  $ACT < 20$  (или отсутствие контроля по критериям GINA)

2) Частые тяжелые обострения БА:  $\geq 2$  курсов СГКС ( продолжительностью  $> 2$  дней каждый) в предыдущий год,

3) Серьезные обострения: одна госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или механическая вентиляция в предыдущий год

4) Ограничение бронхиальной постбронходилатационной проходимости  $ОФВ1 < 80\%$  должного ( при  $ОФВ1/ФЖЕЛ$  меньше нижней границы нормальных значений).

Контролируемая БА, которая ухудшается при уменьшении высоких доз ИГКС или СГКС ( или биологических препаратов), также должна считаться тяжелой.

ГКС в разной форме могут использоваться как для купирования обострения, так и для достижения контроля над течением БА. ИГКС применяются как основные лекарственные средства для базисной (контролирующей) терапии. Использование оральных ГКС для достижения контроля возможно только на 5 ступени терапии у пациентов с тяжелой ( гормонозависимой ) БА, когда возможности альтернативной терапии исчерпаны.

Пациенты могут по-разному отвечать на лечение системными ГКС. Прием системного ГКС в суточной дозе не менее 20 мг. в течение недели не приводит к приросту  $ОФВ1$  свыше 15% у стероидрезистентных пациентов. Различают приобретенную (вторичную 1-го типа) и истинную (первичную 2-го типа) стероидорезистентность (СР). В первом случае СР формируется в результате неадекватной терапии ГКС на фоне длительного воздействия различных факторов воспаления. Клинический эффект при этом достигается лишь на фоне нехарактерно высоких для БА доз системных ГКС с развитием множественных побочных эффектов стероидной терапии. При СР 2-го типа имеет место изначально низкое содержание глюкокортикоидных рецепторов в мононуклеарах периферической крови, нарушения в функционировании рецепторов бывают необратимыми, в ответ на лечение высокими дозами СГКС практически не бывает побочных эффектов (ERS/ATS-2014).

**Астматическое состояние** характеризуется клинической картиной нарастающего обострения и резкого снижения эффективности бронхорасширяющих препаратов. В клинической картине обострения БА появляется такой синдром, как "немое легкое"; в особо тяжелых случаях развивается гипоксическая кома.

**К факторам**, способным приводить к **тяжелому течению обострения БА** относятся:

1. инфекционные вирусные заболевания дыхательных путей
2. лекарственные препараты:
  - a) аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты
  - b) бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
  - c) антибиотики
3. факторы внешней среды (поллютанты, аллергены, «черный дым»)
4. социально-экономические проблемы.

Своевременная диагностика тяжелого обострения БА (критерии представлены в таблице

1.5) поможет врачу, как можно раньше начать проводить адекватное лечение больного.

Таблица 1.5

### Критерии тяжелого обострения бронхиальной астмы

Тяжелое обострение БА	Жизненно -угрожающее обострение БА
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEF&lt;50% лучших значений</li> <li>• Невозможность произнести фразу на одном выдохе</li> <li>• Пульс &gt;110уд/мин</li> <li>• Частота дыхания &gt; 25 дых./мин</li> <li>• Сатурация Sat O<sub>2</sub> &gt; 92 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEF&lt;33% от лучших значений</li> <li>• Немое легкое</li> <li>• Цианоз</li> <li>• Слабое дыхательное усилие</li> <li>• Брадикардия</li> <li>• Гипотензия</li> <li>• Утомление</li> <li>• Оглушение, кома</li> <li>• Сатурация Sat O<sub>2</sub> &lt;92 %</li> <li>• Pa O<sub>2</sub> &lt;60%</li> <li>• Pa CO<sub>2</sub> в норме (36-45%)или повышен</li> <li>• pH &lt;7,35</li> </ul>

Неблагоприятными прогностическими признаками при тяжелом обострении БА являются:

- угнетение сознания
- парадоксальный пульс > 15мм рт.ст.
- выраженная гиперинфляция легких
- нарастание ретенции CO<sub>2</sub>
- цианоз несмотря на O<sub>2</sub> -терапию
- задержка бронхиального секрета
- нестабильная гемодинамика

Факторы, ассоциированные с развитием жизнеугрожающей астмы. К ним относятся:

- наличие в анамнезе жизнеугрожающего обострения БА
- наличие в анамнезе эпизода ИВЛ по поводу обострения БА
- наличие в анамнезе пневмоторакса или пневмомедиастинума
- госпитализация по поводу БА в течение последнего года
- психологические проблемы (отрицание заболевания)
- социоэкономические факторы (низкий доход, недоступность медикаментов)
- недавнее уменьшение дозы или полное прекращение приёма кортикостероидов
- низкий комплаенс к терапии
- снижение чувствительности к терапии

## **Профилактика бронхиальной астмы**

**Профилактика астмы** рассматривается как система мер медицинского и немедицинского характера, направленная на предупреждение, снижение риска ее развития, предотвращение или замедление прогрессирования астмы, уменьшение неблагоприятных последствий болезни.

Для профилактики БА рассматриваются три уровня: первичная, вторичная и третичная.

**Первичная профилактика** (primary prevention) - это комплекс медицинских и немедицинских мероприятий, направленных на предупреждение заболевания, общих для всего населения и отдельных региональных, социальных, возрастных, профессиональных и иных групп и индивидуумов. Первичная профилактика потенциально направлена на лиц группы риска и предотвращение у них образования IgE –антител (иммунологической сенсibilизации): исключить курение и воздействие табачного дыма, особенно во время беременности, исключительно грудное вскармливание до 4-6 месяцев, исключить возможность задымленности помещений, уменьшение действия домашних поллютантов, уменьшение экспозиции ингаляционных аллергенов в первые годы жизни у детей с высоким риском атопии (домашняя пыль, животные, тараканы), элиминировать воздействие на беременную и кормящую маму сенситизаторов и ирритантов на рабочем месте (С).

**Вторичная профилактика** (secondary prevention) - комплекс медицинских, социальных, санитарно-гигиенических, психологических и иных мер, направленных на раннее выявление и предупреждение обострений, осложнений и хронизации астмы и аллергии, ограничений жизнедеятельности, вызывающих дезадаптацию больных в обществе, снижение трудоспособности, в том числе инвалидизации и преждевременной смертности от астмы и аллергии. Вторичная профилактика проводится чтобы предотвратить прогрессирование развития болезни вследствие сенсibilизации (например, трансформацию атопического дерматита или риноконъюнктивита в более тяжелые формы болезни – астму). Огак включает элиминационные мероприятия, аллергенспецифическую иммунотерапию и превентивную фармакотерапию.

**Третичная профилактика** (синоним - реабилитация, восстановление здоровья) - комплекс психологических, педагогических, социальных мероприятий, направленных на устранение или компенсацию ограничений жизнедеятельности, восстановление утраченных функций с целью возможно более полного восстановления социального и профессионального статуса. Третичная профилактика предполагает правильное лечение уже имеющих астму и аллергии, т.е. третичная профилактика совпадает по своей сути с лечебно-реабилитационными программами.

Проведение профилактики должно сочетаться с образовательными программами.

### **Вакцинация**

Согласно рекомендациям Комитета советников по иммунизационной практике выделяют следующие целевые группы для проведения вакцинации:

- Лица старше 50 лет
- Лица, проживающие в домах длительного ухода для престарелых
- Взрослые и дети, страдающие хроническими бронхолегочными (включая бронхиальную астму) и сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Взрослые и дети, подлежащие постоянному медицинскому наблюдению и находившиеся на стационарном лечении в предшествующем году по поводу метаболических расстройств (включая сахарный диабет), заболеваний почек, гемоглобинопатии, иммуносупрессии (включая медикаментозную и ВИЧ-инфекцию)
- Дети и подростки (от 6 месяцев до 18 лет), получающие длительную терапию аспирином и имеющие риск развития синдрома Reye после перенесенного гриппа
- Женщины, находящиеся во 2-3 триместрах беременности.

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

- Врачи, медсестры и другой медперсонал больниц и амбулаторных учреждений
- Сотрудники отделений сестринского ухода
- Члены семей, входящих в группы риска
- Медицинские работники, осуществляющие уход на дому за лицами, входящими в группы риска

Вакцинация должна проводиться ежегодно, т.к. уровень защитных антител снижается в течение ближайшего года (категория доказательности А).

Больным с умеренной и тяжелой астмой можно посоветовать выполнять ежегодную противогриппозную вакцинацию. Высокая степень очистки вакцин сделала побочные реакции на них менее частыми. Однако обзор Кохрановского фонда свидетельствует о том, что данных для оценки преимущества и риска противогриппозной вакцинации у больных бронхиальной астмой недостаточно. Нет пока достаточно данных об эффективности профилактики пневмококковой вакциной при бронхиальной астме.

#### **Рекомендуемая литература**

1. Global Initiative for Asthma. Global Initiative for Asthma Management and Prevention. Revised 2018 // [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Под редакцией акад. РАН А.Г. Чучалина // Пересмотр 2016 года // [www.spulmo.ru](http://www.spulmo.ru)
3. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. Г.Б.Федосеев, В.И.Трофимов, М.А. Петрова. – СПб.: Нордмедиздат, 2011- 344с.
4. Респираторная медицина: руководство в 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Литтерра, 2017. - Т. 2. - 544 с.

## **Приложение**

Приложение 1.

### **Классификация бронхиальной астмы с представлением клиничко-патогенетических вариантов заболевания, разработанная Г.Б. Федосеевым**

1. Этапы развития бронхиальной астмы
  - 1.1. Биологические дефекты у практически здоровых лиц
  - 1.2. Состояние преаастмы
  - 1.3. Клинически выраженная БА
2. Тяжесть течения бронхиальной астмы
  - 2.1. Легкое течение
  - 2.2. Течение средней тяжести
  - 2.3. Тяжелое течение
3. Фазы течения бронхиальной астмы
  - 3.1. Обострение
  - 3.2. Нестабильная ремиссия
  - 3.3. Ремиссия
  - 3.4. Стойкая ремиссия
4. Клиничко-патогенетические варианты бронхиальной астмы
  - 4.1. Атопический
  - 4.2. Инфекционно-зависимый
  - 4.3. Аутоиммунный

- 4.4 Дисгормональный (гормонозависимый)
- 4.5 Дизовариальный
- 4.6 Выраженный адренергический дисбаланс
- 4.7 Холинергический
- 4.8 Нервно-психический
- 4.9 Аспириновый
- 4.10 Астма физического усилия
- 5. Осложнения
- 5.1 Легочные: пневмоторакс, ателектаз, легочное недостаточность и др.
- 5.2 Внелегочные: легочное сердце, сердечная недостаточность и др.

Диагностика биологических дефектов у практически здоровых лиц, прежде всего, кровных родственников больных бронхиальной астмой может позволить проводить первичную профилактику развития заболевания. Диагноз преаастмы может быть изъят, так как существует представление о бесприступной (кашлевой) форме БА. Диагностика и выявление, отдельных клиничко – патогенетических вариантов проводится прежде всего на основании тщательно собранных жалоб и анамнеза заболевания, однако, чаще всего в формировании БА у каждого больного участвуют несколько этиологических факторов и патогенетических механизмов. Поэтому у большинства больных приходится говорить о смешанном генезе БА с выделением ведущего клиничко-патогенетического варианта: наиболее часто встречаются – атопический (аллергический) и инфекционно-зависимый.

## Приложение 2.

### **Примеры формулировки диагноза:**

В диагнозе должны быть указаны:

- этиология (если таковая установлена);
- степень тяжести и - уровень контроля;
- сопутствующие заболевания, которые могут оказать влияние на течение бронхиальной астмы,
- а также при наличии - обострение с указанием степени тяжести обострения.

Примеры формулировок диагноза:

Аллергическая бронхиальная астма аллергическая (бытовая сенсibilизация - к аллергенам клещей домашней пыли), персистирующая, легкое течение, контролируемая. Круглогодичный аллергический ринит, легкое течение.

Неаллергическая бронхиальная астма: инфекционно-зависимая, аспириновая (полная астматическая триада, непереносимость НСПВП), персистирующая, течение средней тяжести, контролируемая. Рецидивирующий полипозный синусит.

Аллергическая бронхиальная астма (пыльцевая сенсibilизация к пыльцевым аллергенам (деревья)), течение средней тяжести, неконтролируемая. Среднетяжелое обострение. Сезонный аллергический ринит, тяжелое течение.

Неаллергическая бронхиальная астма, тяжелое течение, неконтролируемая. Тяжелое обострение. Ожирение II ст.

## **Хроническая обструктивная болезнь легких**

Актуальность методического пособия обусловлена необходимостью приобретения новых сведений о хронической обструктивной болезни легких, в связи с его распространенностью и неуклонным ростом среди населения, а также, разнообразием заболеваний, приводящих к развитию данного синдрома и тяжестью возникающих осложнений. ХОБЛ одна из важнейших причин нарушения здоровья и смертности по всему миру. Годами многие люди болеют ХОБЛ, преждевременно умирая от нее или от ее осложнений. ХОБЛ является четвертой причиной смертности во всем мире, и, как предсказывается, в ближайшие десятилетия будет наблюдаться увеличение ее распространенности и смертности от нее. В связи с этим необходимо привлечь внимание к своевременной диагностике и лечению данной патологии.

### **Распространенность**

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой. В разных странах мира распространенность ХОБЛ варьирует (от 6% в Мексике до 20% в Чили). Причинами такой вариабельности служат различия в образе жизни людей, их поведении и контакте с разнообразными повреждающими агентами. Распространенность ХОБЛ II стадии и выше, по данным глобального исследования GOLD, среди лиц старше 40 лет составила 10,1±4,8%. Согласно исследованию, проведенному в 12 регионах России (в рамках программы GARD), включавшему 7164 человека (средний возраст 43.4 года), распространенность ХОБЛ в общей популяции составила 15.3%, а среди лиц с респираторными симптомами - 21.8% (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

По данным ВОЗ, в настоящее время ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2.8 млн человек, что составляет 4.8% всех причин смерти. В Европе летальность от ХОБЛ значительно варьирует: от 0.20 на 100.000 населения в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии, до 80 на 100.000 в Румынии. Летальность от ХОБЛ за период от 1990 г до 2010 г практически не изменилась: среднее число пациентов, ежегодно умирающих от ХОБЛ, колеблется между 2.8 млн и 3 млн человек. Основной причиной смерти пациентов ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания; около 50-80% больных ХОБЛ умирают от респираторных причин, либо во время обострений ХОБЛ. Смертность от опухолей легких колеблется от 8.5 до 27% (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

### **Определение**

Хроническая обструктивная болезнь легких – заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани в ответ на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картины и прогноз (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

### **Механизмы ограничения воздушного потока при ХОБЛ**

Ограничение воздушного потока при ХОБЛ вызывается как поражением мелких бронхов (обструктивный бронхит), так и деструкцией паренхимы (эмфизема). Хроническое воспаление приводит к структурным изменениям и сужению мелких бронхов. Деструкция легочной паренхимы, так же являющаяся результатом воспаления, приводит к потере связей

альвеол с мелкими бронхами и уменьшению эластической тяги легких; в свою очередь эти изменения уменьшают способность дыхательных путей оставаться раскрытыми во время выхода. Согласно современным представлениям такие термины как «эмфизема» и «хронический бронхит» не включены в определение ХОБЛ.

Вместе с тем ХОБЛ является заболеванием, развивающимся у длительно курящих лиц в среднем возрасте, а, как правило, такие пациенты часто страдают различными другими заболеваниями, связанные с курением или возрастом. Кроме того, сама ХОБЛ обладает выраженными внелегочными (системными) эффектами, приводящими к сопутствующим болезненным состояниям. Установлено, что 25% лиц в возрасте старше 65 лет страдают двумя, а до 17% тремя сопутствующими заболеваниями. В связи с этим у каждого пациента с хроническим ограничением скорости воздушного потока необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику и точную оценку степени тяжести сопутствующих заболеваний.

### Классификация

Классификация ХОБЛ в последние годы строилась на показателях функционального состояния легких, базирующихся на постбронходилатационных значениях ОФВ<sub>1</sub> и в ней выделялось 4 стадии заболевания (I– IV) (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016). (таблица 2.1).

Таблица 2.1

#### Спирометрическая классификация тяжести ХОБЛ, основанная на постбронходилатационном ОФВ<sub>1</sub>

I - легкая	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ <0,70 ОФВ <sub>1</sub> ≥80% от должного
II - среднетяжелая	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ <0,70 50% ≤ОФВ <sub>1</sub> <80% от должного
III – тяжелая	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ <0,70 30% ≤ОФВ <sub>1</sub> <50% от должного
IV – тяжелая	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ <0,70 ОФВ <sub>1</sub> <30% от должного или ОФВ <sub>1</sub> <50% от должного в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью

Влияние ХОБЛ на конкретного пациента зависит не просто от степени ограничения скорости воздушного потока, но также от выраженности симптомов. Характерными симптомами ХОБЛ являются хроническая и прогрессирующая одышка, кашель и продукция мокроты. Хронический кашель и выделение мокроты могут предшествовать развитию ограничения скорости воздушного потока в течение многих лет, хотя не у всех, у кого имеется продуктивный кашель, развивается ХОБЛ. И наоборот, выраженное ограничение скорости воздушного потока может не сопровождаться хроническим кашлем и продукцией мокроты.

Стадия I- легкая ХОБЛ - характеризуется легким ограничением скорости воздушного потока (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ <0,70; ОФВ<sub>1</sub> ≥80% от должного). Симптомы хронического кашля и продукция мокроты могут присутствовать, но не всегда. Человек обычно неосведомлен, что функция его легких нарушена.

Стадия II – среднетяжелая ХОБЛ – характеризуется ухудшением ограничения скорости воздушного потока (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ <0,70; 50% ≤ОФВ<sub>1</sub> <80% от должного) с одышкой, которая, как правило, развивается во время физической нагрузки, а также кашлем и продукцией мокроты. На этой стадии пациенты обычно обращаются за медицинской помощью из-за хронических респираторных симптомов или обострения заболевания.

Стадия III – тяжелая ХОБЛ – характеризуется дальнейшим усугублением ограничения скорости воздушного потока (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ <0,70; 30% ≤ОФВ<sub>1</sub> <50% от должного), усилением

одышки, снижением способности к физическим нагрузкам, утомляемостью и повторяющимися обострениями, которые почти всегда влияют на качество жизни пациентов.

Стадия IV - крайне тяжелая ХОБЛ – характеризуется тяжелыми ограничениями скорости воздушного потока ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ ;  $ОФВ_1 < 30\%$  от должного или;  $ОФВ_1 < 50\%$  от должного в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью). Дыхательная недостаточность определяется как снижение парциального давления кислорода в артериальной крови ниже (60 мм рт. ст.) с повышением или без повышения парциального давления углекислого газа более 50 мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом на высоте, соответствующей уровню моря.

Ограничение скорости воздушного потока может также развиваться у некурящих пациентов, проявляться сходными с ХОБЛ симптомами и может быть связано с другими заболеваниями. ХОБЛ может сосуществовать с бронхиальной астмой. Однако лежащее в основе этих двух заболеваний хроническое воспаление дыхательных путей имеет выраженные различия.

В 2011 году была предложена новая классификация, основанная на интегральной оценке тяжести больных ХОБЛ. Она учитывает не только степень тяжести бронхиальной обструкции (степень нарушения бронхиальной проходимости) по результатам спирометрического исследования, но и клинические данные о пациенте: количество обострений ХОБЛ за год и выраженность клинических симптомов по результатам mMRC и теста САТ (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

Классификация ХОБЛ с учетом рекомендаций программы GOLD 2016 года (международные рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ) представлена в таблице 2.2. (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

Таблица 2.2

### Классификация ХОБЛ в соответствии с GOLD (2016)

Классификация ХОБЛ согласно GOLD (2011 г.) Группа больных	Характеристика	Спирометрическая классификация	Число обострений за 1 год	Шкала mMRC	САТ-тест
А	Низкий риск обострений Симптомы не выражены	GOLD 1–2	$\leq 1$	0–1	$< 10$
В	Низкий риск обострений Симптомы выражены	GOLD 1–2	$\leq 1$	$> 2$	$\geq 10$
С	Высокий риск обострений Симптомы не выражены	GOLD 3–4	$> 2$	0–1	$< 10$
Д	Высокий риск обострений Симптомы выражены	GOLD 3–4	$> 2$	$> 2$	$\geq 10$

При оценке степени риска рекомендуется выбирать **наивысшую степень** в соответствии с ограничением скорости воздушного потока по классификации GOLD или с частотой

обострений в анамнезе. Также добавлено положение о том, что при наличии у пациента в предыдущем году даже одного обострения, приведшего к госпитализации (то есть тяжелого обострения), больного необходимо относить к группе высокого риска.

В формулировке диагноза ХОБЛ следует учитывать следующие параметры:

«Хроническая обструктивная болезнь лёгких...» и далее следует оценка:

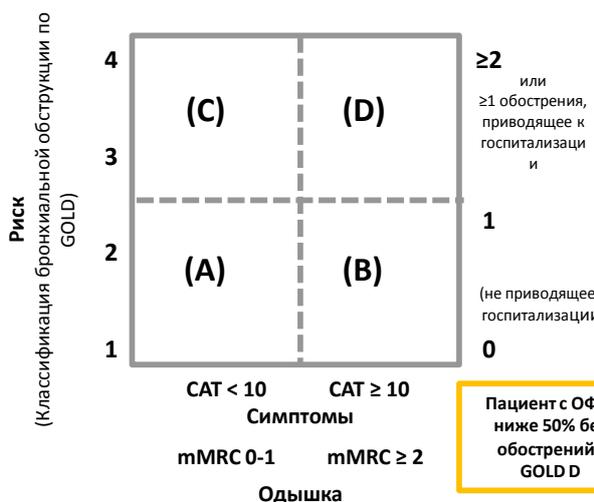
- степени тяжести (I – IV) нарушения бронхиальной проходимости;
- выраженности клинических симптомов: выраженные (CAT $\geq$ 10, mMRC $\geq$ 2), невыраженные (CAT $<$ 10, mMRC $<$ 2);
- частоты обострений: редкие (0 – 1), частые ( $\geq$ 2);
- фенотипа ХОБЛ (если это возможно);
- осложнений (дыхательной недостаточности, легочной гипертензии и др.);
- сопутствующих заболеваний.

Изменения в GOLD 2017 г касаются того, что в классификации ABCD учитываются только выраженность симптомов и частота обострений. Пересмотрена роль спирометрии в ведении пациентов с ХОБЛ. Оценка степени бронхиальной проходимости проводится перед оценкой выраженности симптомов и частоты обострений (Рис. 2.1.).

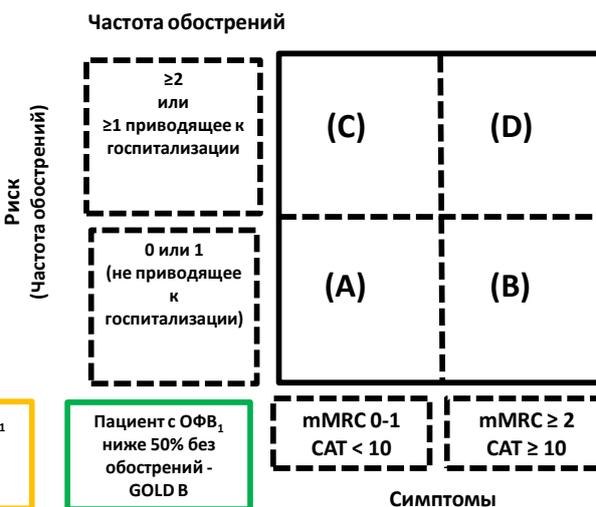
### GOLD 2017: оценка ХОБЛ

- Функция легких отделена от клинических характеристик и связана с диагнозом и прогнозом. Классификация ABCD используется для выбора фармакологической терапии и базируется на выраженности симптомов и частоте обострений.

#### ■ GOLD 2016



#### ■ GOLD 2017



CAT, COPD Assessment Test;  
mMRC; modified Medical Research Council

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://www.goldcopd.org/>

Рис. 2.1. Изменения в GOLD 2017 г (GOLD, 2017).

### Факторы риска

Идентификация факторов риска является важным шагом на пути развития стратегии профилактики и лечения любой болезни. Курение является наиболее изученным, но не единственным фактором риска ХОБЛ, и данные эпидемиологических исследований

неоднократно показывали, что у некурящих лиц также возможно развитие хронического ограничения скорости воздушного потока.

### **Факторы риска развития ХОБЛ**

В развитии ХОБЛ играют роль как эндогенные факторы, так и факторы воздействия внешней среды.

К факторам риска возникновения ХОБЛ является генетическая предрасположенность, ингаляционные воздействия (табачный дым, профессиональные пыли (органические и неорганические), загрязнение воздуха внутри помещений из-за отопления и приготовления пищи с использованием биоорганического топлива в плохо проветриваемых помещениях, загрязнение атмосферного воздуха), рост и развитие легких, окислительный стресс, пол, возраст, респираторные инфекции, социально-экономический статус, питание, сопутствующие заболевания.

**Гены.** Врожденный дефицит альфа-1-антитрипсина, аутосомно-рецессивное моногенное заболевание, предрасполагающее к развитию ХОБЛ, связано с его развитием менее чем в 1% случаев. Другие генетические факторы предрасположенности к ХОБЛ сложны, и вклад их в развитие заболевания в настоящее время недостаточно ясен. Развитие ХОБЛ ассоциировано с полиморфизмом множества генов, но только немногие из этих ассоциаций были показаны в независимых популяционных выборках (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

**Ингаляционные воздействия.** Каждый вид частиц в зависимости от размера или состава может вносить различный вклад в уровень риска, а общий риск будет зависеть от интеграла ингаляционных воздействий.

- Курение остается основной причиной ХОБЛ. По некоторым оценкам в индустриальных странах с курением вносит вклад в смертность около 80% мужчин и 60% женщин, в то время как в развивающихся странах – у 45% мужчин и 20% женщин. Характерен дозозависимый риск развития ХОБЛ. Возраст, в котором начато курение, общее количество пачек-лет и текущий статус курения являются прогностическими показателями для смертности от ХОБЛ. Клинически значимая ХОБЛ развивается не у всех курильщиков, что позволяет предположить влияние генетических факторов на величину риска у каждого конкретного человека. Пассивное курение также может вносить свой вклад в развитие респираторных симптомов и ХОБЛ вследствие увеличения общего ущерба легким от ингалируемых частиц и газов.
- Профессиональные пыли (органические и неорганические) являются важными факторами риска ХОБЛ. Анализ данных показал, что доля ХОБЛ, обусловленной профессиональной деятельностью составляет 19,2% среди всех обследованных и 31,1 % среди никогда не курящих лиц. В Европе и Северной Америке вклад загрязнения воздуха на рабочем месте в развитие ХОБЛ оценивается как 15-20%. Загрязнение воздуха на рабочем месте биологической, минеральной пылью, газами и дымом (на основании самостоятельной оценки пациентами) было ассоциировано с большей распространенностью ХОБЛ.
- Загрязнение воздуха внутри помещений из-за отопления и приготовления пищи с использованием биоорганического топлива в плохо проветриваемых помещениях. Почти 3 млрд. людей в мире используют биоорганическое топливо и уголь в качестве основного источника топлива. По оценкам загрязнение воздуха внутри помещений вследствие сжигания древесины и других видов топлива ежегодно служит причиной смерти 2 млн. женщин и детей.
- Загрязнение атмосферного воздуха - высокий уровень загрязнения городского воздуха опасен для людей с заболеваниями сердца и легких. Роль атмосферного загрязнения в развитии ХОБЛ неясна, однако, по видимому, невелика по сравнению с сигаретным дымом.

**Рост и развитие легких:** Любой фактор, оказывающий неблагоприятное влияние на рост легких во время внутриутробного развития и в детском возрасте, может увеличивать индивидуальный риск развития ХОБЛ.

**Окислительный стресс:** Легкие непрерывно подвергаются действию оксидантов, которые эндогенно образуются в фагоцитах и других клетках или поступают извне при загрязнении воздуха или в составе сигаретного дыма. Клетки легких защищены от таких окислительных факторов хорошо развитыми ферментными и неферментными системами. В случае сдвига баланса между оксидантами и антиоксидантами в сторону первых развивается окислительный стресс, запускающий воспалительный процесс в легочной ткани.

**Пол:** Исследования в развитых странах показали, что распространенность ХОБЛ в настоящее время почти одинакова среди женщин и мужчин, что вероятно, отражает изменение общей картины курения табака.

**Инфекции:** Инфекции могут вносить свой вклад в патогенез и прогрессирование ХОБЛ; бактериальная колонизация, связанная с воспалением в дыхательных путях, также может играть значимую роль в развитии обострения. Перенесенная в детстве респираторная инфекция может приводить к снижению функции легких и более частым респираторным инфекциям во взрослом возрасте.

**Социально-экономический статус:** Риск развития ХОБЛ находится в обратной зависимости от социально-экономического статуса.

**Питание:** Роль питания как независимого фактора риска развития ХОБЛ неясна. Однако у женщин с длительной нервной анорексией при КТ выявляются эмфиземоподобные изменения.

**Сопутствующие заболевания:** бронхиальная астма может служить фактором риска развития ХОБЛ. У взрослых пациентов с бронхиальной астмой риск развития ХОБЛ в 12 раз выше, чем у лиц без астмы. Бронхиальная гиперреактивность является фактором риска даже в отсутствии диагноза бронхиальной астмы, имеются данные о том, что симптомы хронического бронхита могут увеличивать риск развития ХОБЛ (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

### **Патоморфология**

Характерные для ХОБЛ патоморфологические изменения обнаруживаются в проксимальных дыхательных путях, периферических дыхательных путях, паренхиме легких и легочных сосудах (таблица 2.3).

Таблица 2.3

### **Патоморфологические изменения при ХОБЛ**

<p><b>Проксимальные дыхательные пути (трахея, бронхи с внутренним диаметром &gt; 2 мм)</b>          Воспалительные клетки: повышенное количество макрофагов, Т-лимфоцитов CD8+ (цитотоксические), небольшое количество нейтрофилов и эозинофилов.          Структурные изменения: повышенное количество бокаловидных клеток, увеличенные подслизистые железы (обе особенности ведут к гиперсекреции слизи), плоскоклеточная метаплазия эпителия</p>
<p><b>Периферические дыхательные пути (бронхиолы с внутренним диаметром &lt; 2 мм)</b>          Воспалительные клетки: повышенное количество макрофагов, Т-лимфоцитов (CD8+ &gt;CD4+) и В- лимфоцитов , лимфоидные фолликулы, повышенное количество фибробластов, небольшое количество нейтрофилов и эозинофилов.          Структурные изменения: утолщение стенки бронхиол, перибронхиальный фиброз, воспалительный экссудат в просвете бронха, сужение бронхиол (обструктивный бронхиолит); усиление воспалительного ответа и увеличение экссудата коррелирует со степенью тяжести заболевания.</p>
<p><b>Паренхима легких (респираторные бронхиолы и альвеолы)</b>          Воспалительные клетки: повышенное количество макрофагов и Т-лимфоцитов CD8+.          Структурные изменения: разрушение альвеолярных стенок, апоптоз эпителиальных и эндотелиальных клеток.          Центрилобулярная эмфизема: дилатация и разрушение респираторных бронхиол, чаще</p>

<p>всего выявляемые у курильщиков.</p> <p>Панацинарная эмфизема: разрушение альвеолярных мешочков, а также респираторных бронхиол; чаще всего обнаруживаемое при дефиците <math>\alpha 1</math>-антитрипсина.</p>
<p><b>Легочные сосуды</b></p> <p>Воспалительные клетки: повышенное количество макрофагов и Т-лимфоцитов.</p> <p>Структурные изменения: утолщение интимы, дисфункция эндотелиальных клеток, гипертрофия гладкомышечных клеток легочная гипертензия</p>

### Патогенез

Воспаление в дыхательных путях у пациентов с ХОБЛ выглядит как патологически усиленный нормальный воспалительный ответ дыхательных путей на хронические раздражители, например сигаретный дым. В ряде случаев ХОБЛ может развиваться у некурящих лиц. В результате окислительного стресса и избытка протеиназ в легочной ткани происходит дальнейшее усиление воспалительного процесса в легких. Вкупе все эти механизмы приводят к характерным для ХОБЛ патоморфологическим изменениям.

### Воспалительные клетки

Для ХОБЛ характерна специфическая картина, включающая нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты, которые выделяют воспалительные медиаторы и взаимодействуют со структурными клетками дыхательных путей и паренхимы легких (таблица 2.4).

Таблица 2.4

### Воспалительные клетки при ХОБЛ

<p><b>Нейтрофилы.</b> Повышенное количество в мокроте курильщиков без ХОБЛ. В дальнейшем повышается при ХОБЛ и зависит от тяжести заболевания. В тканях обнаруживается небольшое количество нейтрофилов. Они могут играть важную роль в гиперсекреции слизи и высвобождении протеиназ.</p>
<p><b>Макрофаги.</b> Значительно повышенное количество в просвете дыхательных путей, паренхиме легких и жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Образуются из моноцитов крови, которые дифференцируются в макрофаги в ткани легких. У пациентов с ХОБЛ вырабатывают увеличенные количества воспалительных медиаторов и протеиназ в ответ на сигаретный дым и способны к защитному фагоцитозу.</p>
<p><b>Т-лимфоциты.</b> В стенке дыхательных путей и легочной паренхиме отмечается повышение количества клеток CD4+ и CD8+, причем увеличивается соотношение CD8+/CD4+. Повышенное количество Т-клеток CD8+ (Tc1) и клеток Th1, которые выделяют интерферон-<math>\gamma</math> и экспрессируют хемокиновый рецептор CXCR3. Клетки CD8+ могут оказывать цитотоксическое действие на альвеолярные клетки, что способствует их разрушению.</p>
<p><b>В-лимфоциты.</b> Повышенное количество в периферических дыхательных путях и лимфоидных фолликулах, возможно, в ответ на хроническую колонизацию и инфекцию дыхательных путей.</p>
<p><b>Эозинофилы.</b> Увеличение количества эозинофильных белков в мокроте и эозинофилов в стенке дыхательных путей при обострениях.</p>
<p><b>Эпителиальные клетки.</b> Могут активироваться под действием сигаретного дыма и вырабатывать воспалительные медиаторы.</p>

### Воспалительные медиаторы

У пациентов с ХОБЛ повышаются концентрации многих воспалительных медиаторов, которые привлекают воспалительные клетки из кровотока, усиливают воспалительный процесс и вызывают структурные изменения (таблица 2.5).

Таблица 2.5

## Воспалительные медиаторы, участвующие в патогенезе ХОБЛ

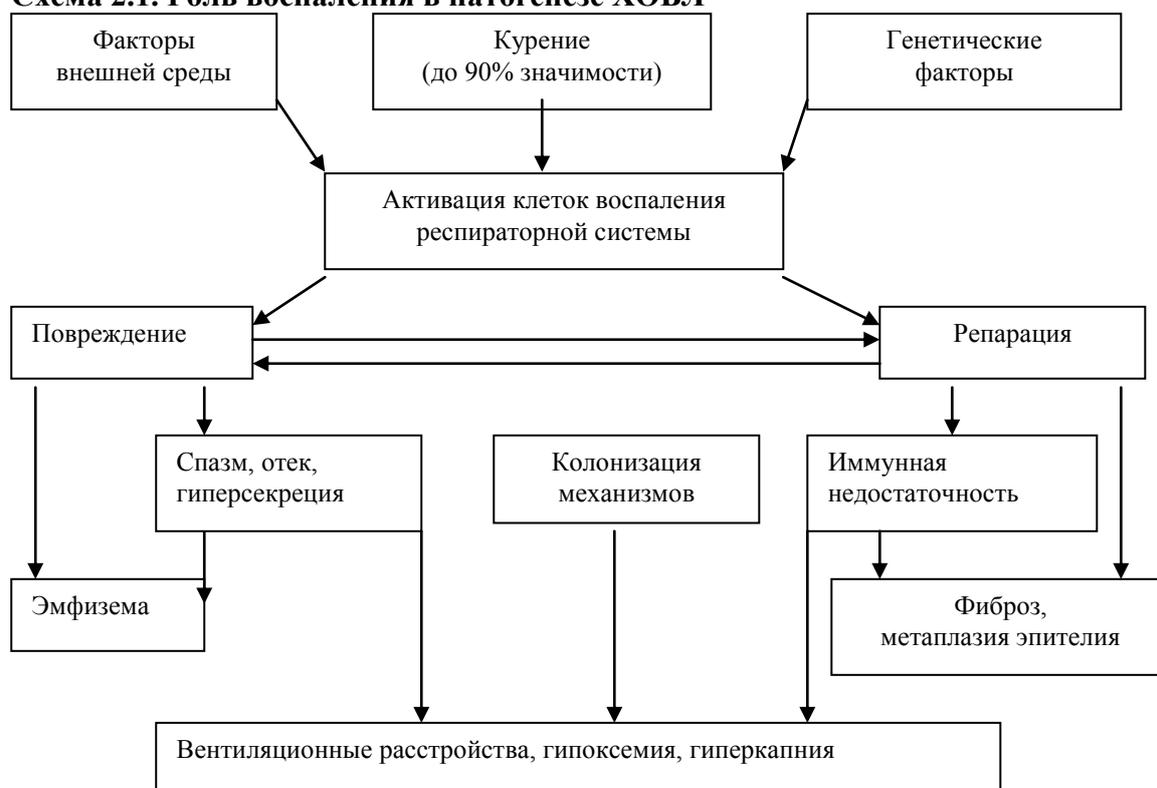
### Факторы хемотаксиса:

- **Липидные медиаторы:** например, лейкотриен В<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) привлекает нейтрофилы и Е-лимфоциты
- **Хемокины:** например, интерлейкин -8 (IL-8) привлекает нейтрофилы и моноциты.

**Провоспалительные цитокины:** например фактор некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 и IL-6 усиливают воспалительный процесс и могут способствовать развитию некоторых системных эффектов ХОБЛ.

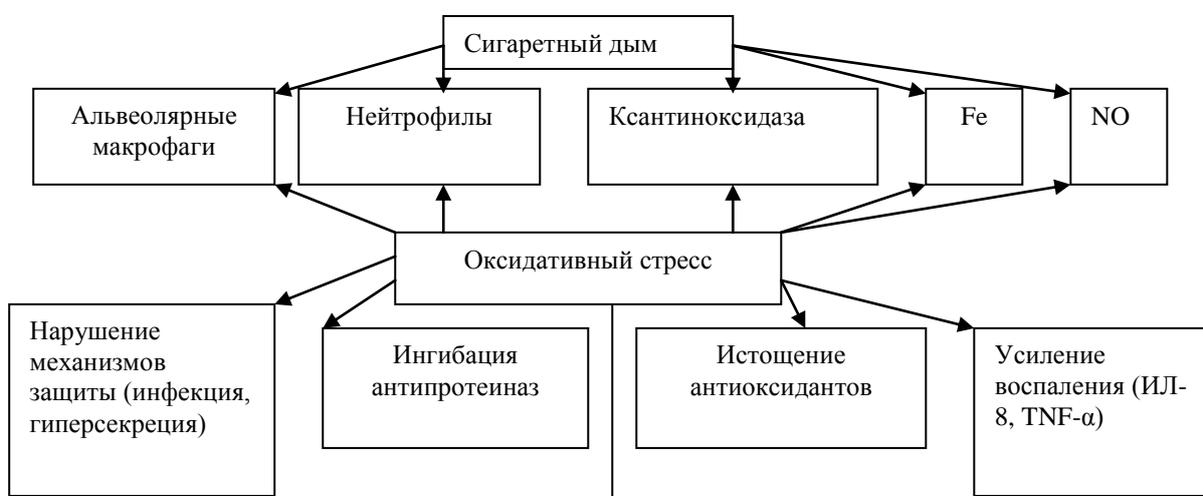
**Факторы роста:** например, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) может вызывать развитие фиброза в мелких бронхах.

**Схема 2.1. Роль воспаления в патогенезе ХОБЛ**



**Оксидативный стресс:** Может играть при ХОБЛ роль важного усиливающего механизма. Он еще более усиливается при обострении. Под влиянием сигаретного дыма и других вдыхаемых частиц происходит образование оксидантов и их высвобождение из активированных клеток воспаления. Возможно снижение уровня эндогенных антиоксидантов. Оксидативный стресс сопровождается неблагоприятными последствиями: активацией генов воспаления, инактивацией антипротеиназ, стимуляцией секреции слизи и повышением экссудации плазмы.

**Схема 2.2. Роль оксидативного стресса в патогенезе ХОБЛ**





**Дисбаланс в системе протеиназы-антипротеиназы:** Существуют убедительные данные о том, что в легких больных ХОБЛ нарушен баланс между протеиназами, расщепляющими компоненты соединительной ткани, и антипротеиназами, защищающими от действия протеиназ. Опосредованное протеиназами разрушение эластина, главного соединительнотканного компонента паренхимы легких, служит важной характерной особенностью эмфиземы и, вероятно, является необратимым (Таблица 2.6).

Таблица 2.6

### Протеиназы и антипротеиназы участвующие в развитии ХОБЛ

Повышение уровня протеиназ	Снижение уровня антипротеиназ
<b>Сериновые протеиназы</b>	
Нейтрофильная эластаза Катепсин G Протеиназа 3	A1- антитрипсин A1- антихимотрипсин Секреторный ингибитор эластазы Элафин
<b>Цистеиновые протеиназы</b>	
Катепсины В,К,L,S	Цистатины
<b>Матриксные металлопротеиназы (ММП)</b>	
ММП-8, ММП-9, ММП-12	Тканевые ингибиторы ММП-1 – ММП4 (ТИМП 1-4)

### Схема 2.3. Место инфекции в патогенезе ХОБЛ





### Особенности воспаление в легких при ХОБЛ и БА

Для ХОБЛ и БА характерно хроническое воспаление дыхательных путей, в развитии которых участвуют разные воспалительные клетки и медиаторы, что в свою очередь обуславливает различия в физиологических эффектах, симптомах и ответе на терапию (Таблица 2.7).

Таблица 2.7

	ХОБЛ	БА	Тяжелое БА
Клетки	Нейтрофилы ++ Макрофаги +++ CD8+ Т-Лимфоциты (Tc1)	Эозинофилы ++ Макрофаги + CD4+ Т-лимфоциты (Th2)	Нейтрофилы + Макрофаги CD4+ Т-лимфоциты (Th2), CD8+ Т-лимфоциты (Tc1)
Основные медиаторы	IL-8, TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL-6, NO+	Эотаксин, IL4, IL5, IL13, NO+++	IL8, IL5, IL13, NO++
Окислительный стресс	+++	+	+++
Локализация изменений	Периферические дыхательные пути Паренхима легких Легочные сосуды	Проксимальные дыхательные пути	Проксимальные дыхательные пути Периферические дыхательные пути
Последствия	Плоскоклеточная метаплазия Метаплазия слизистой Фиброз мелких бронхов Разрушение паренхимы Ремоделирование легочных сосудов	Повышенная ранимость эпителия Метаплазия слизистой Утолщение базальной мембраны Бронхоспазм	
Ответ на лечение	Незначительный ответ на бронхолитики Плохой ответ на ГКС	Выраженный ответ на бронхолитики Хороший ответ на ГКС	Менее выраженный ответ на бронхолитики Сниженный ответ на ГКС

Однако при тяжелой БА и ХОБЛ воспаление в легких имеет гораздо больше схожих черт, чем различий. У некоторых пациентов с ХОБЛ имеются признаки БА и возможен смешанный характер воспаления с повышением уровня эозинофилов. У курящих больных БА развиваются патоморфологические изменения, типичные для ХОБЛ.

Таким образом, основные патогенетические механизмы представлены в таблице 2.8.

### Патофизиология

**Ограничение скорости воздушного потока и воздушные ловушки:** выраженность воспаления, фиброза и экссудации в просвет мелких бронхов коррелирует со степенью

снижения ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ. Такая обструкция периферических дыхательных путей все сильнее препятствует выходу воздуха из легких в фазу выдоха (так называемые воздушные ловушки) и в результате развивается гиперинфляция. В основе легочной гиперинфляции (ЛГИ) лежит воздушная ловушка, которая развивается из-за неполного опорожнения альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких (статическая ЛГИ) или вследствие недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока (динамическая ЛГИ).

Гиперинфляция приводит к снижению инспираторной емкости, особенно при физической нагрузке, в результате появляется одышка и ограничение переносимости физической нагрузки.

Неблагоприятными функциональными последствиями ЛГИ являются:

- уплощение диафрагмы, что приводит к нарушению ее функции и функции других дыхательных мышц;
- ограничение возможности увеличения дыхательного объема во время физической нагрузки;
- нарастание гиперкапнии при физической нагрузке;
- создание внутреннего положительного давления в конце выдоха; повышение эластической нагрузки на респираторную систему (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

Таблица 2.8

### Основные патогенетические механизмы ХОБЛ

Группы механизмов	Уровни нарушений
Воспаление	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение числа клеток воспаления и их активация: CD8*-лимфоциты</li> <li>• Увеличение продукции медиаторов воспаления: IL-8, TNF<math>\alpha</math>, LTB-4, оксиданты</li> <li>• Нарушение баланса протеиназы/антипротеиназы</li> <li>• Колонизация микроорганизмов</li> </ul>
Мукоцилиарная дисфункция	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперсекреция бронхиальной слизи</li> <li>• Редукция мукоцилиарного клиренса</li> <li>• Повреждение слизистой</li> </ul>
Структурные изменения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперплазия/метаплазия бокаловидных клеток</li> <li>• Гипертрофия слизистых желез</li> <li>• Гипертрофия гладкой мускулатуры</li> <li>• Фиброз воздухоносных путей</li> <li>• Расширение альвеол</li> </ul>
Снижение скорости потока выдыхаемого воздуха	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обструкция/нарушение прикрепления альвеол к бронхам, спазм и гипертрофия гладкой мускулатуры, отек слизистой</li> <li>• Потеря эластической тяги альвеол</li> </ul>
Системные (внелегочные) механизмы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипотрофия</li> <li>• Снижение индекса массы тела</li> <li>• Остеопении, остеопорозы</li> <li>• Повреждение скелетных мышц, слабость, гипотрофия</li> </ul>

**Нарушение газообмена** приводит к гипоксемии и гиперкапнии и при ХОБЛ бывают обусловлены несколькими механизмами. В целом газообмен ухудшается по мере прогрессирования заболевания. Степень тяжести эмфиземы коррелирует со снижением PaO<sub>2</sub> в артериальной крови и другими признаками нарушенного вентиляционно-перфузионного

отношения ( $V_A/Q$ ). Обструкция периферических бронхов также приводит к нарушению отношения  $V_A/Q$ . Нарушение альвеолярной вентиляции и уменьшение легочного кровотока обуславливает дальнейшее прогрессирование дисбаланса  $V_A/Q$ .

**Гиперсекреция слизи**, приводящая к хроническому продуктивному кашлю, является характерной особенностью хронического бронхита и не обязательно сочетается с ограничением скорости воздушного потока. Гиперсекрецию стимулируют различные медиаторы и протеиназы, многие из них действуют путем активации рецепторов эпидермального фактора роста.

**Легочная гипертензия:** Легкая или среднетяжелая легочная гипертензия может развиваться на поздних стадиях ХОБЛ вследствие обусловленного гипоксией спазма мелких артерий легких, который в итоге приводит к структурным изменениям сосудов. Прогрессирующая легочная гипертензия может приводить к гипертрофии правого желудочка и в итоге к правожелудочковой сердечной недостаточности.

**Системные проявления:** При тяжелом течении ХОБЛ отмечаются различного рода системные проявления, оказывающие выраженное влияние на выживаемость пациентов и развитие сопутствующих заболеваний. К ним относятся: кахексия (потеря тощей массы), потеря скелетной мускулатуры (апоптоз, атрофия от бездействия), остеопороз, депрессия, нормохромная нормоцитарная анемия, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с повышенным уровнем СРБ и др.

### **Клиническая картина ХОБЛ (стабильное течение)**

В условиях факторов риска (активное и пассивное курения, биоорганическое топливо, поллютанты ХОБЛ развивается медленно и постепенно прогрессирует. Особенность клинической картины ХОБЛ состоит в том, что долгое время болезнь протекает без выраженных клинических проявлений. Течение ХОБЛ представляет собой чередование стабильной фазы и обострения заболевания, но у разных людей оно протекает неодинаково. (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017).

Стабильным считается состояние, когда выраженность симптомов существенно не меняется в течение недель и даже месяцев, а прогрессирование заболевания можно обнаружить лишь при длительном динамическом наблюдении за больным (6-12 месяцев).

**Обострение ХОБЛ** – периодически возникающие ухудшения состояния (длительностью не менее 2-3 дней), сопровождаемые нарастанием интенсивности симптоматики и функциональными расстройствами.

*Выделяют два типа обострения:* (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017).

I тип обострения характеризуется нарастанием проявлений воспалительного синдрома и сопровождается повышением температуры тела, увеличением количества, вязкости и «гнойности» мокроты, ростом острофазовых показателей крови (лейкоцитоз, повышение скорости эритроцитов, **СРБ**) – **инфекционный фенотип обострения**.

II тип обострения проявляется нарастанием одышки, усилением внелегочных проявлений ХОБЛ (слабость, усталость, головная боль, плохой сон, депрессия), может появиться удушье – **неинфекционный фенотип обострения**.

Классическими признаками, характеризующими обострение заболевания, являются критерии, предложенные N. Anthonisen и соавторами.

1. появление или усиление одышки;
2. увеличение объема отделяемой мокроты;
3. усиление гнойности мокроты

Наличие двух и более из трех указанных выше критериев описывается как I тип обострения заболевания (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017).

Помимо кардинальных признаков обострения ХОБЛ, рекомендуется учитывать дополнительные признаки:

- симптомы инфекции верхних дыхательных путей, сохраняющиеся в течение последних 5 дней;
- лихорадка без других видимых причин
- нарастание свистящих хрипов над легочными полями;
- усиление кашля, повышение ЧД или ЧСС.

Чем более выражена тяжесть ХОБЛ, тем более тяжело протекает обострение. Обострения ХОБЛ разделяют по тяжести проявлений на легкое, среднетяжелое или умеренное и тяжелое (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад. РАН А.Г. Чучалина, Т.1., 2017).

**Начальная диагностика:** Диагноз «Хроническая болезнь легких» следует заподозрить у всех пациентов с одышкой, кашлем и/или выделением мокроты и выявлении факторов риска развития ХОБЛ.

Первыми признаками, с которыми пациенты обращаются к врачу, является кашель, часто с выделением мокроты и/или одышка. Эти симптомы бывают наиболее выражены по утрам. В холодные сезоны возникают «частые простуды». Такова клиническая картина дебюта заболевания, которая расценивается как проявление бронхита курильщика и диагноз «ХОБЛ» на этой стадии практически не ставится. (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад. РАН А.Г. Чучалина, Т.1., 2017).

**Хронический кашель** обычно первый симптом ХОБЛ, который часто недооценивается пациентом. Вначале он может быть интермиттирующим, но после он присутствует каждый день. При ХОБЛ кашель может быть непродуктивным, но обычно у больных выделяется небольшое количество вязкой мокроты.

**Одышка** – наиболее важный симптом ХОБЛ, нередко служит причиной обращения за медицинской помощью и основной причиной, ограничивающей трудовую деятельность больного. В типичных случаях описывают одышку как чувство увеличивающихся усилий для дыхания, тяжести, нехватки воздуха, удушья. Одышка при ХОБЛ является персистирующей и прогрессирующей. Вначале она отмечается только при необычных усилиях. По мере прогрессирования нарушения функции легких одышка становится более беспокоящей, и пациенты отмечают, что не могут ходить с той же скоростью что и другие люди того же возраста. Со временем одышка начинает появляться при обычной ежедневной активности. Очень важным показателем оценки состояния здоровья является объективизация тяжести одышки. Чаще всего используется шкала mMRS (Таблица 2.8).

Таблица 2.8

#### Шкала MRS для оценки степени одышки

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3	Тяжелая	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной местности
4	Крайне тяжелая	Одышка не позволяет выходить из дому или появляется при одевании и раздевании

Также используется визуальная шкала BORG для количественной характеристики одышки в баллах при проведении 6-минутной ходьбы (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад. РАН А.Г. Чучалина, Т.1., 2017).

**Продукция мокроты:** Обычно выделяется небольшое количество вязкой мокроты после серии кашлевых толчков. Регулярная продукция мокроты в течение 3 месяцев и более на протяжении 2 лет является определением хронического бронхита. Отделение большого количества мокроты может быть обусловлено бронхоэктазами. Появление гнойной мокроты может указывать на появление обострения.

**Свистящее дыхание и стеснение в груди:** Это относительно нехарактерные симптомы ХОБЛ и могут присутствовать на I стадии ХОБЛ. Отсутствие хрипов или стеснения в грудной клетке не исключает ХОБЛ, а их наличие не является подтверждением БА.

**Дополнительные симптомы при ХОБЛ тяжелого течения:** потеря веса, анорексия, психические расстройства. Прогрессирующая легочная гипертензия может приводить к гипертрофии правого желудочка и в итоге - к легочному сердцу и правожелудочковой недостаточности. Подъем давления в яремных венах и наличие небольших отеков на голеностопных суставах являются наиболее частыми, по которым судят о наличии легочного сердца (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017).

В зависимости от индивидуальных особенностей больных выделяют две клинические формы заболевания – эмфизематозную и бронхитическую. имеющие разграничительные признаки

**Эмфизематозный фенотип** – связан с панацинарной эмфиземой. Таких больных образно называют «розовыми пыхтельщиками» - поскольку для преодоления преждевременно наступающего экспираторного бронхов выдох производится через сложенные в трубочку губы и сопровождается своеобразным пыхтением. В клинической картине превалирует одышка, больные обычно худые, кашель чаще сухой или со скудной мокротой - характеризуется развитием дыхательной недостаточности. Цвет лица розовый. Легочная гипертензия умеренно выражена.

**Бронхитический фенотип** чаще наблюдается при центриацинарной эмфиземе и в основе своей имеет картину хронического бронхита. Постоянная гиперсекреция вызывает увеличение сопротивления на вдохе и выдохе, что способствует нарушению вентиляции. Резкое снижение вентиляции приводит к значительному уменьшению кислорода в альвеолах, последующему нарушению перфузионно – диффузионных соотношений и шунтированию крови. Это обуславливает характерный синий оттенок диффузного цианоза у больных. Такие больные тучные «синие одутловатики», в клинической картине преобладает кашель с обильным количеством мокроты. Быстрое развитие легочного сердца (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017).

На практике чаще встречаются больные со смешанным фенотипом заболевания.

В настоящее время выделяют и другие фенотипы заболевания.

**Фенотип ХОБЛ + БА** характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока и рядом симптомов, которые обычно связаны с БА, а также рядом симптомов, которые обычно свойственны ХОБЛ. Такие пациенты хорошо отвечают на терапию глюкокортикостероидами (ГКС) (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017).

Диагностические критерии БА + ХОБЛ

А. Большие критерии

1. Бронходилатационный ответ  $>400$  мл и  $>15\%$  ОФВ1
2. Эозинофилия мокроты ( $>3\%$ )
3. Верифицированная ранее БА

Б. Малые критерии

1. Повышенный уровень общего IgE
2. Анамнез атопии
3. Бронходилатационный ответ  $>200$  мл и  $>12\%$  ОФВ1

Диагноз сочетания БА и ХОБЛ ставится: при наличии двух больших или одного большого и двух малых критериев (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017).

**Физикальное обследование:** является важной частью наблюдения за больным, но его результаты редко служат диагностическим критерием при ХОБЛ. Объективные признаки ХОБЛ на начальной стадии могут отсутствовать.

#### **Осмотр:**

- Выдох через сомкнутые губы, что приводит к замедлению скорости потока выдыхаемого воздуха из-за коллапса мелких бронхов
- Участие в акте дыхания вспомогательных мышц: mm. scalenii и sternocleidomastoideus, что является индикатором повышения нагрузки на аппарат дыхания
- Центральный серо-пепельный цианоз вследствие артериальной гипоксемии
- Набухшие шейные вены
- Признаки гиперинфляции грудной клетки: бочкообразная грудная клетка с расширенными межреберьями, горизонтальное направление ребер
- Уплотнение диафрагмы приводит к втяжению нижних ребер при вдохе
- Парадоксальное дыхание: на вдохе втяжение передней стенки брюшной полости вовнутрь, а грудная клетка движется кнаружи (утомление диафрагмы и слабость дыхательных мышц)
- Тахипное (ЧДД в покое >20/мин), поверхностное дыхание
- «Барабанные палочки» и «часовые стекла»
- Отеки нижних конечностей.
- Измерение массы тела и вычисление ИМТ (значение менее 21 кг/м<sup>2</sup> связаны с повышенным риском смертности).

**Пальпация и перкуссия** носят малоинформативный характер и в основном позволяют оценить коробочный перкуторный звук, смещение печени вниз вызванное гиперинфляцией легких.

**Аускультация** позволяет выявить:

- Ослабление дыхательных шумов;
- Сухие свистящие хрипы вследствие бронхообструкции;
- Крепитирующие хрипы на вдохе.
- Акцент II тона над легочной артерией
- Сужение или исчезновение зоны сердечной тупости при перкуссии
- Приглушенные тоны сердца из-за эмфиземы

### **Диагностика ХОБЛ**

Диагноз ХОБЛ всегда необходимо подтверждать результатами исследования функции внешнего дыхания (ФВД). Функция легких отделена от клинических характеристик и связана с диагнозом и прогнозом.

При обследовании пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ или с подозрением на ХОБЛ следует оценить следующие факторы:

- курение или контакт с поллютантами окружающей среды либо профессиональными вредностями;
- респираторные болезни у родственников;
- наличие длительного кашля, продукции мокроты и/или одышки.

#### **Основные направления диагностики ХОБЛ включают:**

Выявление факторов риска (установление ингаляционного воздействия патогенных агентов, в первую очередь табачного дыма)

- важно оценивать индекс курящего человека: количество выкуренных сигарет в день умножить на 12. Если эта величина более 160, то курение как фактор риска ХОБЛ, если 200 – категория «злостных курильщиков». Количество, пачки/лет = количество сигарет в день X на количество лет/ на 20);

- Оценка данных опросника mMRC

Для оценки клинической картины применение оценочного теста COPD Assessment Test (CAT) (Таблица 2.9) (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)

- Объективизацию симптомов обструкции (данные объективного обследования)
- Исследование респираторной функции легких( диагноз ХОБЛ должен быть подтвержден данными спирометрии: постбронходилатационные значения ОФВ1/ФЖЕЛ <70% на всех стадиях заболевания. Показатель ОФВ1 отражает степень бронхиальной проводимости).

Таблица 2.9

**Оценочный тест ХОБЛ (CAT)**

Я никогда не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я постоянно кашляю
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0	1	2	3	4	5	Мои легкие наполнены мокротой
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0	1	2	3	4	5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1	2	3	4	5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, возникает сильная одышка
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1	2	3	4	5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома
Я сплю очень хорошо	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо
У меня много энергии	0	1	2	3	4	5	У меня совсем нет энергии

0 – 10 баллов – незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента; 11 – 20 баллов – умеренное; 21 – 30 баллов – сильное; 31 – 40 баллов – чрезвычайно сильное.

**Измерение ограничения скорости воздушного потока (спирометрия)**

Всем пациентам, у которых может быть ХОБЛ, следует проводить спирометрию. При выполнении спирометрии необходимо выполнять некоторые условия, которые должны соблюдаться для получения достоверных результатов. Бронхиальная обструкция является хронической, если она регистрируется при проведении повторных спирометрических исследований как минимум 3 раза в течение 1 года, несмотря на проводимую терапию. Рекомендации по выполнению спирометрии представлены в таблице 2.10.

Таблица 2.10

**Рекомендации по выполнению спирометрии**

<p><b>Подготовка</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Спирометр требует регулярной калибровки</li> <li>• Спирометр должен выдавать результаты на бумажном носителе, иметь автоматическую индикацию неудовлетворительного теста.</li> <li>• Медперсонал должен иметь соответствующую подготовку</li> <li>• При выполнении теста требуется максимальное усилие пациента, чтобы избежать ошибок диагностики.</li> </ul> <p><b>Выполнение</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Спирометрия выполняется по стандартным методикам</li> <li>• Кривые зависимости объема выдыхаемого воздуха от времени должны быть гладкими и без резких скачков</li> <li>• Время регистрации должно быть достаточным для выполнения маневра</li> <li>• Величины ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> определяются как максимальные значения из трех кривых</li> <li>• Отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ определяют по технически удовлетворительной кривой с наибольшей суммой ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub></li> </ul> <p><b>Оценка</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Спирометрические измерения оцениваются путем сравнения с должными результатами</li> <li>• Если после приема бронхолитика ОФВ<sub>1</sub> &lt;80% от должной и одновременно ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ &lt;0,70, это свидетельствует о наличии не полностью обратимого ограничения скорости воздушного потока</li> </ul>
---

#### **Дополнительные исследования**

**Бронходилатационный тест на обратимость обструкции:** У пациентов с клинически подтвержденным диагнозом ХОБЛ и спирометрическими нарушениями ни тест на обратимость с бронхолитиком, ни тест на обратимость с ГКС не позволяют прогнозировать прогрессирование заболевания. Но в некоторых случаях может понадобиться выполнить тест на обратимость с бронхолитиком по протоколу представленному ниже (Таблица 2.11).

**Рентгенологическое исследование грудной клетки:** Рентгенологические изменения, связанные с ХОБЛ, включают признаки гиперинфляции (уплощение купола диафрагмы, ограничение подвижности диафрагмы при дыхательных движениях, увеличение ретростерального пространства), повышенную прозрачность легких, вертикальное расположение сердца, исчезновение сосудистого рисунка. Компьютерная томография грудной клетки не рекомендуется в рутинной практике и показана только с целью проведения дифференциального диагноза.

**ЭКГ** относится к обязательным методам обследования и позволяет у ряда больных выявить признаки гипертрофии и/или перегрузки правых отделов сердца. Данные ЭКГ в большинстве случаев помогают исключить кардиальный генез респираторной симптоматики. (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)

Из числа **лабораторных методов диагностики** к обязательно выполняемым относятся исследования клинического анализа крови и цитологии мокроты. (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)

Таблица 2.11

#### **Тестирование обратимости бронхообструкции с помощью бронхолитика**

<p><b>Подготовка</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тесты должны выполняться, когда пациент клинически стабилен и не болеет респираторными инфекциями</li> <li>• Пациент не должен принимать короткодействующие бронхолитики в течение 6 ч перед</li> </ul>
---

тестом, длительнодействующие бронхолитики в течение 12/24 часов перед тестом, теофилины медленного высвобождения в течение 24 часов перед тестом.

### **Спирометрия**

- Вначале, перед приемом бронхолитика, следует измерить ОФВ<sub>1</sub>
- Бронхолитик следует давать с помощью дозирующего ингалятора через спенсер или с помощью небулайзера, чтобы быть уверенным, что препарат ингалирован.
- Дозу бронхолитика следует выбирать на высокой части кривой доза-ответ.
- Возможные протоколы дозирования: 400 мкг β<sub>2</sub> агониста, до 160 мкг холинолитика или комбинация этих препаратов. ОФВ<sub>1</sub> следует измерить вновь через 10-15 минут после приема короткодействующего бронхолитика (через 30-45 минут после приема комбинации)

### **Результаты**

- Увеличение ОФВ<sub>1</sub> на величину более 200 мл или на 12% относительно ОФВ<sub>1</sub> до приема бронхолитика является значимым. Для того чтобы дать верную клиническую оценку улучшения ОФВ<sub>1</sub>, обычно полезно документировать и абсолютный прирост, и процентное изменение по отношению к базовому уровню.

**Культурально микробиологическое исследование мокроты** целесообразно проводить при неконтролируемом прогрессировании инфекционного процесса и использовать для подбора рациональной антибиотикотерапии. (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)

**Бронхоскопическое исследование** служит дополнительным при диагностике ХОБЛ. Оно проводится для оценки состояния слизистой оболочки бронхов и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями органов дыхания. (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)

**Исследование газов артериальной крови:** Является важной процедурой и должен выполняться если ОФВ<sub>1</sub> < 50% или при наличии признаков тяжелой дыхательной недостаточности, либо правожелудочковой СН.

**Определение дефицита α<sub>1</sub>-антитрипсина:** Показано проведение у пациентов европеоидной расы, которым диагноз ХОБЛ установлен в молодом возрасте (<45 лет), или у больных с явным семейным анамнезом этого заболевания.

**ЭХОКГ** проводится для выявления и оценки дисфункции правых отделов сердца и определения легочной гипертензии и степени ее выраженности. (Респираторная медицина. Руководство под ред. Акад.РАН А.Г.Чучалина, Т.1., 2017)

### **Дифференциальный диагноз**

У некоторых больных с хроническим течением БА отличить заболевание от ХОБЛ не представляется возможным. Другие возможные заболевания отличить от ХОБЛ легче (Таблица 2.12).

Таблица 2.12

### **Дифференциальная диагностика ХОБЛ**

<b>Диагноз</b>	<b>Предположительные признаки</b>
<b>ХОБЛ</b>	Начинается в среднем возрасте. Симптомы медленно прогрессируют Длительное предшествующее курение табака Одышка во время физической нагрузки

	В основном необратимая бронхиальная обструкция.
<b>БА</b>	Начинается в молодом возрасте (часто в детстве) Симптомы варьируют ото дня к дню Симптомы наблюдаются ночью или рано утром Имеются также аллергия, риниты и/или экзема. Семейная БА в анамнезе В основном обратимая бронхиальная обструкция
<b>Застойная СН</b>	Отчетливые влажные хрипы в нижних отделах легких при аускультации Рентгенография грудной клетки демонстрирует расширение сердца, отек легких Функциональные легочные тесты показывают объемную рестрикцию, а не обструкцию бронхов
<b>Бронхоэктазия</b>	Обильное выделение гнойной мокроты Обычно сочетается с бактериальной инфекцией Грубые хрипы при аускультации Рентгенография грудной клетки демонстрирует расширение бронхов, утолщение бронхиальной стенки
<b>Туберкулез</b>	Начинается в любом возрасте Рентгенография грудной клетки демонстрирует легочный инфильтрат Микробиологическое подтверждение Высокая местная распространенность туберкулеза
<b>Облитерирующий бронхолит</b>	Начало в молодом возрасте, у некурящих В анамнезе может быть ревматоидный артрит или воздействие вредных газов КТ на выдохе демонстрирует области с пониженной плотностью
<b>Диффузный панбронхит</b>	Большинство пациентов некурящие мужчины Почти все больны хроническим синуситом Рентгенография грудной клетки или КТ высокого разрешения демонстрирует диффузные малые центрилобулярные узловые затенения и гиперинфляцию
Примечание: эти признаки обычно характерны для сопутствующих заболеваний, но не обязательно присутствуют при любом клиническом случае. Например, у человека, никогда не курящего может развиваться ХОБЛ; БА может развиваться у взрослых и даже пожилых пациентов.	

### **Мониторирование прогрессирования болезни и развития осложнений**

ХОБЛ является неуклонно прогрессирующим заболеванием и для оценки степени прогрессирования показано выполнение ряда тестов:

- Оценки функции легких с помощью периодического проведения спирометрии
- Исследование газов артериальной крови (установление дыхательной недостаточности при  $PaO_2$  менее 60 мм рт.ст. и/или при  $PaCO_2$  более 50 мм рт.ст.) при насыщении крови кислородом  $SaO_2$  менее 92%.
- Оценка легочной гемодинамики (легочная гипертензия  $> 30$  мм рт.ст.) является важным феноменом только у тех, у кого имеется дыхательная недостаточность.
- Диагностика правожелудочковой недостаточности или легочного сердца (отеки голеней, увеличение печени, повышение давления в яремных венах).
- КТ и вентиляционно-перфузионное сканирование
- Гематокрит крови (полицитемия ( $Ht > 55\%$ ) может присутствовать у больных с артериальной гипоксемией. Анемия встречается у 25% больных ХОБЛ. Низкий гематокрит у больных, длительно получающих кислородотерапию, означает плохой прогноз).

- Функция респираторных мышц исследуется в тех случаях, когда исследование функции легких не дает ясного объяснения одышки или гиперкапнии или когда подозревается слабость периферических мышц.

- Исследование сна проводят при наличии симптомов ночного апноэ.

- Тесты с физической нагрузкой (тредмил, велоэргометрия, 6 минутный тест) проводятся согласно программ легочной реабилитации.

#### **Уменьшение воздействия факторов риска**

В случае ХОБЛ факторами риска являются табачный дым, профессиональные воздействия, а также поллютанты и раздражители внутри жилищ и в атмосфере. Поскольку курение сигарет повсеместно является самым распространенным фактором риска при ХОБЛ, необходимо внедрение программ по предупреждению табакокурения, причем программы отказа от курения должны быть легкодоступны и должны предлагаться для всех курильщиков. Для предупреждения начала и прогрессирования ХОБЛ также является важным снижение общего воздействия профессиональной пыли, паров и газов, а также поллютантов внутри помещений и в атмосфере.

### **Лечение ХОБЛ**

#### **Лечение ХОБЛ стабильного течения**

Несмотря на то, что важнейшей задачей является профилактика заболевания, как только диагноз ХОБЛ установлен, целями эффективного лечения должны быть:

- Устранение симптоматики и повышение качества жизни;
- Уменьшение будущих рисков, т.е. профилактика обострений;
- Замедление прогрессирования заболевания;
- Снижение летальности (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

Лечение этого заболевания базируется на фармакологических и нефармакологических подходах. К нефармакологическим методам относятся: прекращение курения, легочная реабилитация, кислородотерапия, респираторная поддержка и хирургическое лечение.

Отдельно рассматривается терапия обострений ХОБЛ. Общим подходом к лечению ХОБЛ стабильного течения должны быть усиление терапии в зависимости от тяжести течения заболевания и клинического статуса пациента. Лечение должно базироваться на индивидуальной оценке степени тяжести и терапевтического ответа на проводимое лечение и факторов влияющих на тяжесть ХОБЛ.

**Факторы, влияющие на тяжесть ХОБЛ:** тяжесть симптомов, тяжесть ограничения скорости воздушного потока, частота и тяжесть обострений, наличие одного или более осложнений, наличие дыхательной недостаточности, наличие сопутствующих заболеваний, общее состояние здоровья, количество лекарств, необходимых для лечения заболевания.

**Обучение.** Обучение само по себе не улучшает переносимость физических нагрузок или функцию легких, но может играть важную роль в улучшении навыков, способности справиться с болезнью и состояния здоровья. Обучение больных включает различные программы обучения:

- Отказ от курения;
- Базовая информация о ХОБЛ и патофизиологии болезни;
- Общие подходы к терапии и специфические вопросы лечения;
- Навыки по самоведению;
- Приемы для минимизации одышки;
- Совет как получить помощь;
- Самоведение и принятие решений во время обострений;
- Предварительные распоряжения и вопросы, связанные с окончанием жизненного пути.

**1. Фармакологическое лечение.** Фармакологическая терапия применяется для

предупреждения и контролирования симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, улучшения состояния здоровья и улучшения переносимости физической нагрузки.

Фармакологические методы лечения включают бронходилататоры, комбинации ИГКС и длительно действующих бронходилататоров (ДДБД), ингибиторы фосфодиэстеразы-4, теофиллин, а также вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции. Индивидуальный характер лечения базируется на доступности для пациента того или иного препарата и на результативности терапии (Таблица 2.13, Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

Таблица 2.13.

### Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии ХОБЛ

Фармакологический класс	Препараты
Короткодействующие $\beta$ 2-агонисты (КДБА)	Сальбутамол Фенотерол
Короткодействующие антихолинергики (КДАХ)	Ипратропий
Длительно действующие $\beta$ 2-агонисты (ДДБА)	Вилантерол Индакатерол Салметерол Олодатерол Формотерол
Длительно действующие антихолинергики (ДДАХ)	Аклидиний Гликопирроний Тиотропий Умеклидиний
Ингаляционные глюкокортикостероиды	Беклометазона дипропионат Будесонид Мометазон Флутиказона пропионат Флутиказона фуруат Циклесонид
Фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА	Гликопирроний/индакатерол Тиотропий/олодатерол
Фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА	Беклометазона дипропионат/формотерол Будесонид/формотерол Флутиказона пропионат/салметерол Флутиказона фуруат/вилантерол
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4	Рофлумиласт
Другие	Теофиллин

**Бронходилататоры (или бронхолитики).** Это препараты, направленные на снижение обструкции бронхов, поскольку они уменьшают тонус гладкомышечных клеток бронхов. Применение бронхорасширяющих средств направлено на повышение показателей функционального состояния бронхов (ОФВ1), что приводит к снижению обструктивных изменений. Также, бронходилататоры, способствуют эвакуации мокроты из бронхолегочной системы и снижают повышенную воздушность легких, как при физической нагрузке, так и в спокойном состоянии; изменение этих характеристик не связано напрямую с изменением ОФВ1.

Они играют центральную роль в лечении ХОБЛ, могут назначаться по потребности или на регулярной основе. Побочные эффекты бронхолитической терапии предсказуемы и дозозависимы. Токсичность также является дозозависимой. Все категории бронходилататоров

увеличивают физические возможности больных ХОБЛ, при этом не наблюдается существенного изменения ОФВ<sub>1</sub>.

Наиболее часто при ХОБЛ используются следующие бронхорасширяющие препараты:  $\beta$ 2-адреномиметики (адреноагонисты) и холинолитические средства. Указанные группы бронхолитиков, в свою очередь, можно разделить по длительности действия на препараты короткого действия (время действия находится в диапазоне от 4 до 8 ч) и препараты длительного действия (длительности эффекта варьирует у разных представителей от 24 (олодатерол, вилантерол, индакатерол) до 12 ч (салметерол, формотерол)) препараты. Бронходилататоры короткого действия, в основном, назначаются в режиме «по требованию», в то время, как бронхолитики длительного действия должны использоваться на постоянной (регулярной) основе для лечения и профилактики симптомов.

**$\beta$ 2-адреномиметики ( $\beta$ 2-агонисты).** Эти препараты уменьшают тонус гладкомышечных клеток бронхов за счет активации  $\beta$ 2-адренорецепторов и последующего нарастания концентрации ц-АМФ в клетках, что приводит к снижению бронхиальной обструкции. Коротко действующие  $\beta$ 2-агонисты (КДБА) характеризуются достаточно быстрым развитием бронходилатации и ее непродолжительной длительностью, в среднем, 3-6 часов. КДБА, используемые по потребности или регулярно, уменьшают симптомы ХОБЛ и улучшают легочную функцию. Основными побочными эффектами являются: синусовая тахикардия, нарушения сердечного ритма, у пожилых может отмечаться тремор.

При ХОБЛ разрешено и оправданно назначение ДДБА в качестве монотерапии (изолированно от ИГКС), потому что эти препараты не увеличивают риск смертности (в сравнении с бронхиальной астмой, при которой монотерапия  $\beta$ 2-агонистами длительного действия категорически запрещена) при хронической обструктивной болезни легких.

**Антихолинергические препараты (холинолитики).** Ингаляционные холинолитики оказывают ингибирующее действие на мускариновые рецепторы (M1, M2 и M3), препятствуя сокращению гладкой мускулатуры бронхов, обусловленному действием медиатора ацетилхолина. При этом, у коротко действующих холинолитических препаратов (ипратропия бромид) – бронходилатирующий эффект развивается позже, но сохраняется более длительное время (до 8 ч), чем у КДБА. Длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ), оказывают продолжительное бронхолитическое действие: 24 ч эффект сохраняется у тиотропия бромида, гликопиррония бромида и умеклидиния бромида и примерно 12 ч у аклидиния бромида.

Ингаляционные холинолитические препараты достаточно хорошо переносятся пациентами, хотя и могут вызывать такие побочные эффекты, как нечеткость зрения, повышение внутриглазного давления и развитие приступа закрытоугольной глаукомы, ринит, сухость во рту, тошноту, запоры, задержку мочи/обструкцию мочевых путей, аритмии), поскольку вызывают блокирование M-холинорецепторов.

**Комбинированная терапия бронходилататорами.** Сочетание двух бронхолитических средств в одном ингаляторе представляется эффективным, поскольку может потенцировать бронхорасширяющий эффект и в ряде случаев уменьшать риск нежелательных последствий. К К коротко действующим комбинированным бронходилататорам (фиксированным комбинациям) относится беродуал (сочетание фенотерола и ипратропия бромида).

В последние годы появились комбинированные препараты длительного действия, в состав которых входит также два бронходилатирующих компонента ДДАХ/ДДБА, которые действуют 24 часа: тиотропия бромид + олодатерол, гликопиррония бромид + индакатерол, умеклидиния бромид + вилантерол.

**Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и комбинации ИГКС/ДДБА.** Плановые ИГКС не изменяют долговременное падение ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с ХОБЛ. Длительная терапия показана больным с клинически значимыми симптомами при ОФВ<sub>1</sub> < 50% и повторяющимися обострениями (3 за последние 3 года). ИГКС в сочетании с  $\beta$ 2-агонистами длительного действия более эффективны, чем каждый компонент в отдельности.

При бронхиальной астме лечебные и нежелательные эффекты ИГКС зависят от

используемой дозы, однако при ХОБЛ подобная дозозависимость отсутствует. Длительное (>6 месяцев) лечение ИГКС и комбинациями ИГКС/ДДБА уменьшает частоту обострений ХОБЛ и улучшает качество жизни. Терапия ИГКС и комбинациями ИГКС/ДДБА не влияет на скорость снижения ОФВ1 и на летальность при ХОБЛ. Нежелательные эффекты ИГКС включают кандидоз полости рта и осиплость голоса. Имеются доказательства повышенного риска пневмонии, остеопороза и переломов при использовании ИГКС и комбинаций ИГКС/ДДБА. Риск пневмонии у больных ХОБЛ повышается при применении не только флутиказона пропионата, но и других ИГКС. Начало лечения ИГКС у пациентов с респираторной патологией сопровождалось повышенным риском развития сахарного диабета (при применении высоких доз) (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

ИГКС при ХОБЛ следует назначать в дополнение к проводимой терапии длительно действующими бронхолитиками. ИГКС в составе двойной (ДДБА/ИГКС) или тройной (ДДАХ/ДДБА/ИГКС) терапии могут быть назначены в случаях, когда на фоне проводимой терапии ДДБД возникают повторные обострения (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации), особенно, если имеются указания на наличие у пациента бронхиальной астмы (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016), или повышенное содержание эозинофилов в мокроте или в крови (вне обострения). Повышенным считается число эозинофилов в мокроте более 2-3% от общего числа клеток. Следует признать, что на сегодняшний день пока нет консенсуса о пороговом значении повышенной эозинофилии крови при ХОБЛ, в различных исследованиях и рекомендациях приводятся такие значения, как 2%, 3%, 200 клеток/мкл и 300 и более клеток/мкл.

**Рофлумиласт** подавляет связанную с ХОБЛ воспалительную реакцию посредством ингибирования фермента фосфодиэстеразы-4 и повышения внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата. Рофлумиласт уменьшает частоту среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с ОФВ1 < 50% от должного, с **бронхитическим фенотипом** и с **частыми обострениями**, несмотря на применение бронхолитиков длительного действия. При этом влияние рофлумиласта на качество жизни и симптомы выражено слабо. Рофлумиласт не является бронходилататором, хотя во время длительного лечения у пациентов, получающих салметерол или тиотропий, рофлумиласт дополнительно увеличивает ОФВ1 на 50–80 мл. Рофлумиласт может приводить к развитию нежелательных эффектов, типичными среди которых являются желудочно-кишечные нарушения и головная боль, а также снижение массы тела (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

**Пероральные (таблетированные) глюкокортикостероиды.** Эффект от ГКС при ХОБЛ менее заметен, чем при БА и их роль ограничена специфическими показаниями.

#### Короткий курс таблетированных ГКС

В настоящее время не считается оправданным назначать больным с ХОБЛ пробный курс пероральных ГКС с целью обнаружения пациентов, восприимчивых к лечению ИГКС, поскольку положительный эффект от использования таблетированных ГКС не гарантирует такой же ответ на терапию другими препаратами. Тем не менее, это не препятствует назначению при обострениях курса пероральных ГКС.

Не доказана целесообразность применения курса пероральных ГКС у больных со среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, а также при плохом ответе на бронходилататоры (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

#### Длительное лечение таблетированными ГКС

Следует избегать длительного лечения пероральными ГКС пациентов с ХОБЛ, поскольку такое лечение может ухудшить отдаленный исход у пациента. Хотя высокая доза пероральных ГКС (равная  $\geq 30$  мг перорального преднизолона в сутки) улучшает легочную функцию в ближайшей перспективе, данные о пользе длительного применения пероральных ГКС в низкой или средней и высоких дозах отсутствуют и напротив, повышается риск побочных эффектов. Пероральные ГКС вызывают ряд серьезных нежелательных эффектов; одним из самых важных

применительно к ХОБЛ является стероидная миопатия, симптомами которой являются мышечная слабость, снижение физической активности и дыхательная недостаточность у пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

**Метилксантины.** Сохраняются разногласия относительно точного действия дериватов ксантина. Токсичность зависит от дозы, так как их терапевтическое окно небольшое, и наибольший эффект достигается тогда, когда даются дозы близкие к токсичным. Наиболее частые побочные эффекты: головная боль, бессонница, тошнота, чувство жжения в сердце, желудочковые нарушения ритма и эпилептические припадки.

Теофиллин - наиболее применяемый метилксантин; он метаболизируется оксидазами, функционально соединенными с цитохромом P450. возможны лекарственные взаимодействия. Точный механизм действия теофиллина, по-прежнему, неизвестен, но этот препарат обладает и бронходилатационной, и противовоспалительной активностью. На его метаболизм оказывают влияние различные препараты. Фармакокинетика теофиллина характеризуется межиндивидуальными различиями, и имеется тенденция к лекарственным взаимодействиям. Поэтому необходимо контролировать концентрацию теофиллина в крови и корректировать дозу. Продолжительность эффекта теофиллина при ХОБЛ неизвестна, в том числе, при применении современных препаратов с медленным высвобождением. Теофиллин значительно улучшает легочную функцию при ХОБЛ, но при этом повышает риск нежелательных эффектов. Возможно, теофиллин улучшает функцию дыхательной мускулатуры. Влияние теофиллина на легочную функцию и симптомы при ХОБЛ менее выражено, чем у ДДБА формотерола и салметерола. Низкие дозы теофиллина (100 мг 2 р/сут) статистически значимо уменьшают обострения ХОБЛ, но не улучшают легочную функцию (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016) (Таблица 2.14).

Таблица 2.14.

#### Лекарства и состояния, влияющие на метаболизм теофиллина при ХОБЛ

Увеличивает	Уменьшает
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курение табака</li> <li>• Антисудорожные препараты</li> <li>• Рифампицин</li> <li>• Алкоголь</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пожилой возраст</li> <li>• Артериальная гипоксемия (<math>PaO_2 &lt; 6</math> кПа, или 45 мм.рт.ст.)</li> <li>• Дыхательный ацидоз</li> <li>• Застойная сердечная недостаточность</li> <li>• Цирроз печени</li> <li>• Эритромицин</li> <li>• Хинолиновые антибиотики</li> <li>• Циметидин (не ранитидин)</li> <li>• Вирусные инфекции</li> <li>• Растительные лекарственные средства (зверобой)</li> </ul>

**Антибактериальные препараты.** Они показаны для лечения инфекционных обострений ХОБЛ и других бактериальных инфекций в соответствии со спектром и антибиотикочувствительностью возбудителей.

Эффективность и безопасность длительного лечения антибактериальными препаратами не доказана.

**Мукоактивные препараты.** Группа муколитиков состоит из несколько препаратов с разными механизмами действия, такими как секрето- и муколитический, и мукорегулирующий. Сюда относят такие лекарственные средства, как ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол, бромгексие. Эти препараты могут снижать риск обострений ХОБЛ, но они не улучшают легочную функцию. Кроме того, они не вызывают выраженных побочных эффектов.

**Вакцины.** Вакцинация противогриппозными вакцинами проводится пациентам с ХОБЛ

ежегодно, а пневмококковой полисахаридной вакциной начиная с 65 летнего возраста.

Согласно рекомендациям Комитета советников по иммунизационной практике выделяют следующие целевые группы для проведения вакцинации:

- Лица старше 50 лет
- Лица, проживающие в домах длительного ухода для престарелых
- Взрослые и дети, страдающие хроническими бронхолегочными (включая ХОБЛ и бронхиальную астму) и сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Взрослые и дети, подлежащие постоянному медицинскому наблюдению и находившиеся на стационарном лечении в предшествующем году по поводу метаболических расстройств (включая сахарный диабет), заболеваний почек, гемоглобинопатии, иммуносупрессии (включая медикаментозную и ВИЧ-инфекцию)
- Дети и подростки (от 6 месяцев до 18 лет), получающие длительную терапию аспирином и имеющие риск развития синдрома Реуе после перенесенного гриппа
- Женщины, находящиеся во 2-3 триместрах беременности.

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

- Врачи, медсестры и другой медперсонал больниц и амбулаторных учреждений
- Сотрудники отделений сестринского ухода
- Члены семей, входящих в группы риска
- Медицинские работники, осуществляющие уход на дому за лицами, входящими в группы риска.

Вакцинация должна проводиться ежегодно, т.к. уровень защитных антител снижается в течение ближайшего года.

Высокая степень очистки вакцин сделала побочные реакции на них менее частыми.

***α1- антитрипсинзамещающая терапия.*** Не показано пациентам, у которых ХОБЛ не связан с дефицитом α1 антитрипсина.

***Иммунорегуляторы.*** Показано, что применение их у больных ХОБЛ снижает тяжесть и частоту обострений. Необходимо избегать бесконтрольного применения.

***Противокашлевые препараты.*** Постоянное применение не рекомендуется при стабильной ХОБЛ.

***Вазодилататоры.*** Противопоказаны при стабильной фазе ХОБЛ, поскольку могут снижать легочную функцию.

***Наркотики.*** Являются эффективными для борьбы с одышкой у пациентов с тяжелой ХОБЛ.

### **Тактика фармакотерапии стабильной ХОБЛ**

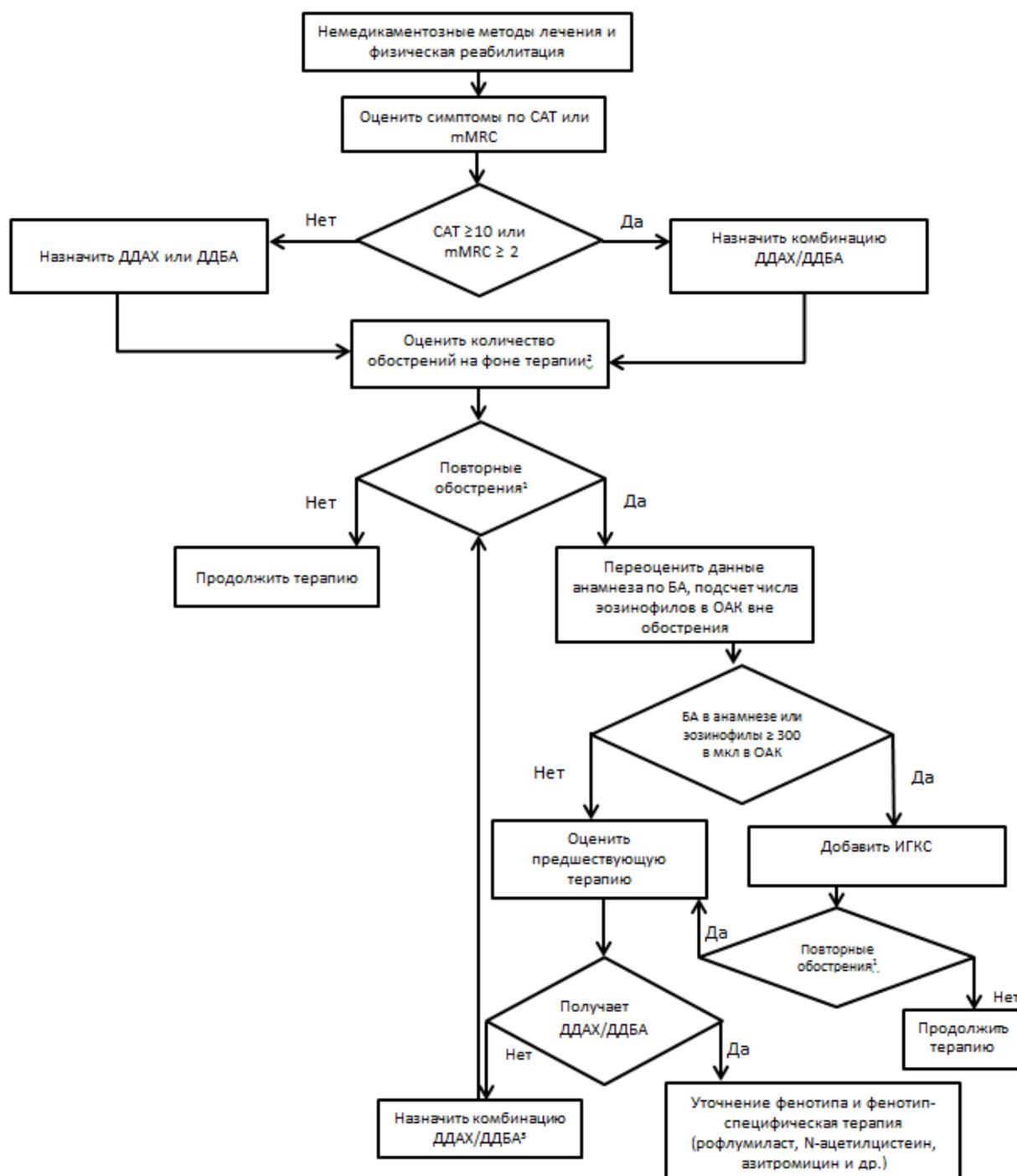
На рисунке 2.2. и 2.3. представлена схема рекомендуемого лечения ХОБЛ и алгоритм выбора медикаментозной терапии.



**Рисунок 2.2.** Схема рекомендуемого лечения ХОБЛ (Клинические рекомендации. ХОБЛ, 2016).

Рассмотрим подробнее поэтапную тактику лечения больных ХОБЛ (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

Выбор препарата для старта регулярной терапии ХОБЛ производится в зависимости от выраженности симптомов, при этом всем пациентам показаны бронхолитики длительного действия – комбинация ДДАХ/ДДБА или один из этих препаратов в режиме монотерапии. Большинство больных ХОБЛ обращаются к врачу с выраженными симптомами – одышкой и снижением толерантности к физической нагрузке. Наличие выраженных симптомов ( $mMRC \geq 2$  или  $CAT \geq 10$ ) требует назначения комбинации ДДАХ/ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ. Это позволяет благодаря максимальной бронходилатации облегчить одышку, увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни пациентов. Стартовая монотерапия одним бронхолитиком длительного действия (ДДАХ или ДДБА) может назначаться пациентам с невыраженными симптомами ( $mMRC < 2$  или  $CAT < 10$ ), а также при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации. Предпочтение отдается ДДАХ в связи с их более выраженным влиянием на риск обострений. Сохранение симптомов (одышки и сниженной переносимости нагрузок) на фоне монотерапии одним бронхолитиком длительного действия служит показанием для усиления бронхолитической терапии – перевода на комбинацию ДДАХ/ДДБА. Назначения комбинации ДДАХ/ДДБА вместо монотерапии требуют также повторные обострения (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации), особенно, у пациентов ХОБЛ без указаний на наличие в анамнезе БА или повышенной эозинофилии мокроты или периферической крови (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).



**Рис. 2.3.** Алгоритм ведения пациента с установленным диагнозом ХОБЛ (Клинические рекомендации. ХОБЛ, 2016)

ИГКС в составе двойной (ДДБА/ИГКС) или тройной (ДДАХ/ДДБА/ИГКС) терапии могут быть назначены в случаях, когда на фоне проводимой терапии бронхолитиками длительного действия возникают повторные обострения (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации), особенно, если имеются указания на наличие у пациента бронхиальной астмы, или повышенное содержание эозинофилов в крови или в мокроте. К тройной терапии пациент может прийти и при недостаточной эффективности терапии ИГКС/ДДБА, когда к лечению добавляется ДДАХ. Тройная терапия ДДАХ/ДДБА/ИГКС в настоящее время может проводиться двумя способами: 1) с использованием фиксированной комбинации ДДАХ/ДДБА и отдельного ингалятора ИГКС; 2) с использованием фиксированной комбинации ДДБА/ИГКС и отдельного ингалятора ДДАХ. Выбор между этими способами зависит от исходной терапии, комплайенса к различным

ингаляторам и доступности препаратов. Если возникают повторные обострения на терапии комбинацией ДДАХ/ДДБА, или обострения повторяются на тройной терапии (ДДАХ/ДДБА/ИГКС), то необходимо уточнить фенотип ХОБЛ и назначить фенотип-специфическую терапию (рофлумиласт, N-ацетилцистеин, макролиды и др.). Рофлумиласт применяется при тяжелой бронхиальной обструкции (ОФВ1 < 50% от должного), бронхитическом фенотипе ХОБЛ (персистирующий кашель и продукция мокроты) и частых обострениях. N-ацетилцистеин и карбоцистеин используются при бронхитическом фенотипе ХОБЛ (персистирующий кашель и продукция мокроты) и частых обострениях (особенно если не проводится терапия ИГКС) (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

Выбор фенотип-специфической терапии не ограничивается вышеперечисленными пунктами. Она может быть дополнена другими методами лечения в зависимости от клинической ситуации и особенностей фенотипа пациента. Кроме того, фенотип-специфическая терапия может также предполагать назначение ИГКС или/или комбинации ИГКС/ДДБА в тех случаях, когда, по мнению врача или по анамнестическим и клиническим особенностям пациента, такая терапия поможет принести дополнительный успех в лечении больного ХОБЛ.

Поскольку ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, и полная нормализация функциональных показателей легких невозможна, то, даже в случае максимального облегчения симптомов, объем бронходилатационной терапии не должен уменьшаться (в отсутствие нежелательных явлений).

## **2. Нефармакологическое лечение.**

**Хирургическое лечение.** Операция уменьшения объема легких проводится путем удаления части легкого для уменьшения гиперинфляции и достижения более эффективной насосной работы респираторных мышц. Ее применение осуществляется у пациентов с верхнедолевой эмфиземой и низкой переносимостью физической нагрузки.

В настоящее время для уменьшения объема легких возможно использование и менее инвазивных методов – окклюзия сегментарных бронхов с помощью клапанов, специального клея и др.

Трансплантация лёгкого может улучшить качество жизни и функциональные показатели у тщательно отобранных больных с очень тяжёлым течением ХОБЛ. Показаниями к трансплантации легких являются:

- индекс BODE  $\geq 7$  баллов
- ОФВ1 < 15-20% должных
- $\geq 3$  обострений в предшествующий год
- 1 обострение с развитием гиперкапнической ОДН
- среднетяжелая-тяжелая легочная гипертензия (СрДЛА  $\geq 35$  мм рт.ст).

**Длительная кислородотерапия** - один из важнейших нефармакологических методов при IV стадии ХОБЛ. Хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) является одним из наиболее тяжелых осложнений ХОБЛ. Она развивается на поздних (терминальных) стадиях ХОБЛ, и её главным признаком служит развитие гипоксемии, т.е. снижения содержания кислорода в артериальной крови. В отличие от ряда неотложных состояний (пневмония, отек легких, травма), использование кислорода у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным и, как правило, проводиться в домашних условиях, поэтому такая форма терапии называется длительной кислородотерапией (ДКТ). Коррекция гипоксемии с помощью кислорода – наиболее патофизиологически обоснованный метод терапии ХДН. Основная цель - подъем уровня кислорода до 60 мм рт.ст. или достижения SaO<sub>2</sub> до 90%, чтобы обеспечить защиту жизненно важных органов путем доставки адекватного количества кислорода.

ДКТ не показана больным ХОБЛ:

- продолжающим курить;
- не получающим адекватную медикаментозную терапию, направленную на контроль течения ХОБЛ (бронходилататоры, ИГКС и т.д.);

- недостаточно мотивированным для данного вида терапии.

Показания к ДКТ приведены в таблице 2.15:

Таблица 2.15.

**Показания к длительной кислородотерапии** (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016)

Показания	PaO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	SaO <sub>2</sub> (%)	Особые условия
Абсолютные	≤55	≤ 88	Нет
Относительные (при наличии особых условий)	55-59	89	Легочное сердце, отеки, полицитемия (Ht >55%)
Нет показаний (за исключением особых условий)	≥ 60	≥ 90	Десатурация при нагрузке Десатурация во время сна Болезнь легких с тяжелым диспное, уменьшающимся на фоне O <sub>2</sub>

Параметры газообмена, на которых основываются показания к ДКТ, должны оцениваться только во время стабильного состояния больных, т.е. через 3-4 недели после обострения ХОБЛ, так как именно такое время требуется для восстановления газообмена и кислородного транспорта после периода острой дыхательной недостаточности (ОДН). Большинству больных ХОБЛ рекомендуется поток кислорода 1-2 л/мин., у более тяжелых больных поток может быть увеличен до 4-5 л/мин. Показано проведение ДКТ не менее 15 часов сутки, что увеличивает продолжительность жизни больных с ХДН и выраженной гипоксемией в покое. Максимальные перерывы между сеансами O<sub>2</sub>-терапии не должны превышать 2-х часов. Для проведения ДКТ в домашних условиях сегодня в основном используют кислородные концентраторы (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

***Длительная домашняя вентиляция легких (ДДВЛ)***

Гиперкапния (т.е. повышение PaCO<sub>2</sub> ≥ 45 мм рт.ст.) является маркером снижения вентиляционного резерва при терминальной стадии больных ХОБЛ. Дисфункция дыхательной мускулатуры в сочетании с высокой резистивной, эластичной и пороговой нагрузкой на аппарат дыхания еще более усугубляет гиперкапнию у больных ХОБЛ. Единственно эффективным методом в таком случае может стать проведение респираторной поддержки - неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) в режиме СРАР или ВІРАР.

**СРАР.** НИВЛ в режиме непрерывного положительного давления в дыхательных путях – СРАР (continuous positive airway pressure) является методом выбора, позволяя быстро уменьшить или ликвидировать гипоксемию. СРАР применяют в тех случаях, когда оксигенотерапия через носовые канюли или маску оказывается недостаточно эффективной. В этом режиме больной дышит самостоятельно.

**ВІРАР.** Двухуровневое положительное давление в дыхательных путях (Biphasic positive airway pressure – ВІРАР) на сегодняшний день является самым распространенным способом поддержки при НИВЛ. ВІРАР является методом выбора у пациентов с обострением ХОБЛ, пневмониями. В этом режиме больной также сохраняет способность дышать самостоятельно в любой фазе дыхательного цикла.

Поскольку в основе функциональных нарушений у больных ХОБЛ лежат необратимые структурные изменения, респираторная поддержка, как и в случае с ДКТ, должна проводиться длительно, на постоянной основе, в домашних условиях. Длительная домашняя вентиляция легких (ДДВЛ) – метод долговременной респираторной поддержки больных со стабильным течением ХДН, не нуждающихся в интенсивной терапии. При адекватно подобранных параметрах неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) возможно значительное улучшение

выживаемости пациентов ХОБЛ, осложненной гиперкапнической ХДН (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

Показания к ДДВЛ у больных ХОБЛ:

- Наличие симптомов ХДН: слабость, одышка, утренние головные боли
- Наличие одного из следующих показателей:
  - $\text{PaCO}_2 > 55$  мм рт.ст.;
  - $\text{PaCO}_2$  50-54 мм рт.ст. и эпизоды ночных десатураций ( $\text{SaO}_2 < 88\%$  в течение более 5 мин во время  $\text{O}_2$ -терапии 2 л/мин);
  - $\text{PaCO}_2$  50-54 мм рт.ст. и частые госпитализации вследствие развития повторных обострений (2 и более госпитализаций за 12 мес).

При проведении ДДВЛ пациенты используют респираторы в ночное время и несколько часов в дневное время. Параметры вентиляции обычно подбирают в условиях стационара, а затем проводится регулярное наблюдение за пациентами и обслуживание аппаратуры специалистами на дому. Обычно при проведении ДДВЛ у больных ХОБЛ требуется дополнительная подача кислорода из кислородного концентратора или из резервуаров с жидким кислородом. Критерии дозирования кислорода такие же, как при ДКТ ( $\text{PaO}_2 > 60$  мм рт.ст. и  $\text{SpO}_2 > 90\%$ ).

Комбинация ДДВЛ с длительной кислородотерапией может быть эффективна у отдельных больных, особенно при наличии явной гиперкапнии в дневное время.

Противопоказания к ДДВЛ у больных ХОБЛ:

- Тяжелые расстройства глотания и неспособность контролировать откашливание (для масочной вентиляции);
- Плохая мотивация и неадекватный комплаенс больных;
- Тяжелые когнитивные расстройства;
- Потребность в постоянной (около 24 ч/сут) респираторной поддержке;
- Недостаточность финансовых или страховых ресурсов;
- Отсутствие поддержки больного медицинскими учреждениями.

В домашних условиях используются преимущественно портативные респираторы. Большинство портативных респираторов используют одиночный контур (инспираторный), эвакуация выдыхаемого дыхательного объема осуществляется через клапан выдоха или специальные отверстия в маске или контуре.

**Реабилитация.** Реабилитация является важной и неотъемлемой частью ведения пациентов с ХОБЛ. Эффекты реабилитации имеют высокий уровень доказательности. Реабилитация способна уменьшать симптомы болезни, улучшать качество жизни и переносимость физической нагрузки, а также эмоциональный статус.

Реабилитация является многокомпонентной мерой. Она включает в себя психологическую поддержку и борьбу с депрессией, обучение, нутритивную поддержку и физическую тренировку. Последняя является важнейшим мероприятием в общей программе реабилитации. Обычно физическая тренировка включает занятия на бегущей дорожке или велоэргометре от 10 до 45 минут на одно занятие с интенсивностью от 50% пикового потребления кислорода ( $\text{VO}_2$  max) до максимального уровня переносимости. Длительность такой программы не установлена, однако считается, что она может продолжаться от 4 до 10 недель.

В ряде программ имеются тренировки верхней группы мышц, что улучшает их функцию и силу. Однако развитие тренировочных программ – вопрос сугубо индивидуальный и зависит от исходного состояния пациента, степени тяжести ХОБЛ и сопутствующих заболеваний, а также мотивации. При необходимости тренировка может сопровождаться различными видами респираторной поддержки. Тренировка дыхательной мускулатуры с помощью различных видов устройств может давать дополнительных эффект.

Обучение, изменение нутритивного статуса и психологическая поддержка, а также борьба с депрессией играют важное значение, однако их роль значительно возрастает при проведении физических тренировок. В общетерапевтической практике при отсутствии ресурсов для полноценной реабилитации полезным является рекомендация ежедневных прогулок (например

30 минут, или 4 км – в зависимости от физического статуса), а также тренировки в амбулаторных условиях с помощью скандинавской ходьбы.

### Лечение обострений

Для ХОБЛ характерны частые обострения, которые определяются как события в течение заболевания, характеризующиеся острым изменением имеющихся у больного одышки, кашля и/или отделения мокроты по сравнению с обычным уровнем, которое выходит за рамки ежедневных колебаний, что является основанием для изменения плановой терапии по поводу ХОБЛ.

Обострения ухудшают качество жизни и прогноз больных ХОБЛ.

Усиление одышки – основной симптом обострения – часто сопровождается наличием хрипов и стеснения в грудной клетке, усилением кашля и отхождения мокроты, изменением ее цвета и/или вязкости, а также повышением температуры. Могут появляться тахикардия, тахипноэ, недомогание, бессонница, слабость, депрессия и спутанное сознание.

Для оценки степени тяжести обострений используется набор признаков (см. таблицу 2.16).

Таблица 2.16.

### Оценка обострений ХОБЛ: анамнез и признаки тяжести

Анамнестические особенности	Признаки тяжести обострений
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ухудшение ОФВ1</li> <li>• Длительность ухудшения симптомов или появление новых симптомов</li> <li>• Количество предыдущих эпизодов обострения/госпитализации</li> <li>• Сопутствующие заболевания</li> <li>• Текущий режим лечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Использование вспомогательных дыхательных мышц</li> <li>• Парадоксальные движения грудной клетки</li> <li>• Усугубление или появление центрального ацидоза</li> <li>• Развитие периферических отеков</li> <li>• Гемодинамическая нестабильность</li> <li>• Признаки правожелудочковой недостаточности</li> <li>• Снижение возбудимости</li> </ul>

Кроме того, для решения вопроса о тактике лечения необходимо выполнить ряд исследований: пульсоксиметрия и газы артериальной крови (оценка дыхательной недостаточности, показаний для искусственной вентиляции легких), рентгенографию грудной клетки и ЭКГ (исключение альтернативных заболеваний со схожей симптоматикой – ТЭЛА); лабораторные тестов для выявления таких изменений, как увеличение гематокрита, анемия, нарушение кислотно-основного состояния, нарушение электролитного баланса, плохая регуляция уровня глюкозы и т.д.

В плане дифференциального диагноза необходимо исключить:

- Пневмонию
- Застойную сердечную недостаточность
- Пневмоторакс
- Выпот в плевральную полость
- ТЭЛА
- Сердечные аритмии

### Лечение обострения в домашних условиях

Может быть использовано как альтернатива у больных ХОБЛ без дыхательной недостаточности, сопровождающейся ацидозом. Алгоритм представлен на рис. 2.4.



Рис. 2.4. Алгоритм лечения обострения ХОБЛ в домашних условиях.

#### Лечение в стационарных условиях

Риск смерти при обострении ХОБЛ тесно связан с развитием респираторного ацидоза, наличием значимых сопутствующих заболеваний и необходимости вентиляционного пособия. Попытки лечения тяжелой ХОБЛ в амбулаторных условиях не слишком успешны. В таблице 2.17 представлены критерии для обследования и лечения в стационаре.

Таблица 2.17.

#### Показания к госпитализации для обследования или лечения обострений ХОБЛ

- Значительное увеличение интенсивности симптомов, таких как внезапное развитие одышки в покое
- Тяжелые формы ХОБЛ
- Возникновение новых клинических проявлений (цианоза, периферических отеков)
- Невозможность купировать обострение первоначально используемыми лекарственными средствами

- Серьезные сопутствующие заболевания
- Частые обострения
- Впервые проявившиеся аритмии
- Диагностическая неопределенность
- Пожилой возраст
- Недостаточная помощь дома

Некоторые пациенты требуют немедленного помещения в отделение интенсивной терапии в связи с развитием жизнеугрожающих состояний (Таблица 2.18).

Таблица 2.18.

### **Показания для направления в блок интенсивной терапии пациентов с обострениями ХОБЛ**

- Тяжелая одышка с неадекватным ответом на начальную экстренную терапию
- Изменения ментального статуса (спутанное сознание, заторможенность, кома)
- Персистирующая или усугубляющаяся гипоксемия ( $PaO_2 < 5,3$  кПа или 40 мм. рт. ст.), и/или тяжелая/ухудшающаяся гиперкапния ( $PaCO_2 > 8$ кПа или 60 мм рт.ст.), и/или тяжелый/ухудшающийся респираторный ацидоз ( $pH < 7,25$ ), несмотря на кислородотерапию и неинвазивную вентиляцию легких
- Необходимость в искусственной вентиляции легких
- Гемодинамическая нестабильность - потребность в вазопрессорах

В тех случаях, когда нет показаний для пребывания в ОИТ, больные получают терапию на отделении (Таблица 2.19).

**Ингаляционные бронходилататоры.** Назначение ингаляционных бронходилататоров является одним из основных звеньев терапии обострения ХОБЛ. Назначают либо быстро действующие  $\beta_2$ -агонисты (сальбутамол, фенотерол), либо быстро действующие антихолинергические препараты (ипратропий). Эффективность  $\beta_2$ -агонистов и ипратропия при обострении ХОБЛ примерно одинакова, преимуществом  $\beta_2$ -агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергических препаратов – высокая безопасность и хорошая переносимость (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

**Глюкокортикостероиды.** Системные ГКС сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких (ОФВ1) и уменьшают гипоксемию ( $PaO_2$ ), а также могут уменьшить риск раннего рецидива и неудачи лечения, снизить длительность пребывания в стационаре. Обычно рекомендуется курс терапии пероральным преднизолоном в дозе 30-40 мг/сут в течение 5-7 дней. Больные с обострением ХОБЛ и эозинофилией крови  $> 2\%$  имеют наилучший ответ на системные ГКС. Более безопасной альтернативой системным ГКС при обострении ХОБЛ являются ингаляционные, особенно небулизированные ГКС (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

Таблица 2.19.

### **Лечение тяжелых, но не жизнеугрожающих обострений ХОБЛ в отделении скорой помощи или больнице**

- Оценить тяжесть симптомов, газы крови, рентгенограмму грудной клетки
- Назначить управляемую кислородотерапию и повторить измерения газов артериальной крови через 30-60 минут (цель: достижение  $PaO_2$  более 60 мм рт.ст и  $SaO_2$  более 90%)
- Бронхолитики: предпочтительно короткодействующие
  - Увеличить дозы и/или частоту приема
  - Комбинировать  $\beta_2$ -агонисты и антихолинергические препараты

- Использовать спейсоры и компрессорные небулайзеры
- Рассмотрите возможность внутривенного введения эуфиллина, если необходимо
- Добавить пероральные или внутривенные ГКС (эффективно и безопасно применение доз преднизолона перорально от 30 до 40 мг в день в течение 7-10 дней).
- При признаках бактериальной инфекции рассмотреть возможность перорального или внутривенного введения антибиотиков. Они показаны : - пациентам с обострением ХОБЛ, имеющим три главных симптома – усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление гнойного характера мокроты; - пациентам с обострением ХОБЛ, имеющим два главных симптома обострения, если один из них – усиление гнойного характера мокроты; - пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких). С учетом наиболее значимых возбудителей обострения
- Рассмотреть возможность искусственной вентиляции легких
- В течение всего периода терапии:
  - Мониторировать баланс жидкости и питательных веществ
  - Рассматривать возможность подкожного введения гепарина
  - Выявлять и лечить сочетанные заболевания
  - Тщательно мониторировать состояние пациента

**Антибактериальная терапия.** Так как бактерии являются причиной далеко не всех обострений ХОБЛ (примерно 50%), то важно определить показания к назначению антибактериальной терапии при развитии обострений. Современные руководства рекомендуют назначать антибиотики пациентам с наиболее тяжелыми обострениями ХОБЛ, с I-м типом обострения по классификации Anthonisen (т.е. при наличии усиления одышки, увеличения объема и степени гнойности мокроты) или со II-м типом (наличием двух из трех перечисленных признаков). У таких больных антибиотики обладают наибольшей эффективностью, так как причиной таких обострений является бактериальная инфекция (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

Антибиотики необходимо назначать пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких. Использование биомаркеров, таких как С-реактивный белок, помогает улучшить диагностику и подходы к терапии больных с обострением ХОБЛ. Повышение уровня С-реактивного белка  $\geq 10$  мг/л при обострении ХОБЛ является чувствительным признаком бактериальной инфекции. Выбор наиболее подходящих антибиотиков для терапии обострения ХОБЛ зависит от многих факторов, таких как тяжесть ХОБЛ, факторы риска неблагоприятного исхода терапии пожилой возраст, низкие значения ОФВ1, предшествующие частые обострения и сопутствующие заболевания) и предшествующей антибактериальной терапии. В Таблица 2.20 Наиболее вероятные возбудители обострений с учетом тяжести течения ХОБЛ (Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016).

Таблица 2.20

**Наиболее вероятные возбудители обострений с учетом тяжести течения ХОБЛ**  
(Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016)

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ1	Наиболее частые микроорганизмы	Выбор антибактериальных препаратов
ХОБЛ лёгкого и среднетяжёлого течения, без факторов риска	> 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Амоксициллин, макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефалоспорины III поколения (цефиксим и др.)

		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
ХОБЛ лёгкого и среднетяжёлого течения, с факторами риска*	> 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP	Амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
ХОБЛ тяжёлого течения	30–50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP Энтеробактерии, грамотрицательные	
ХОБЛ крайне тяжёлого течения	<30%	<i>Haemophilus influenzae</i> PRSP Энтеробактерии, грамотрицательные <i>P.aeruginosa</i> **	Ципрофлоксацин и др. препараты с антисинегнойной активностью

PRSP - пенициллин-резистентные *Streptococcus pneumoniae*

\*Факторы риска: возраст  $\geq 65$  лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ( $\geq 2$  в год).

\*\*Предикторы инфекции *P.aeruginosa*:

- Частые курсы антибиотиков (>4 за год)
- ОФВ1 < 30%
- Выделение *P.aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P.aeruginosa*
- Частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 недели)
- Бронхоэктазы

**Вентиляционные пособия:** Основными целями вентиляционного пособия у больных с обострением ХОБЛ является снижение смертности и показателей болезненности, а также уменьшение симптомов болезни. Используются два варианта: неинвазивная вентиляция легких и искусственная вентиляция легких.

**Неинвазивная вентиляция легких:** Несмотря на то, что в большинстве исследований показана высокая эффективность НИВЛ при острой дыхательной недостаточности она может применяться не у всех больных.

**Искусственная вентиляция легких.** Во время обострения ХОБЛ патологические процессы в легких, включая бронхоспазм, воспаление в дыхательных путях, повышенную секрецию слизи и потерю эластической тяги, мешают достижению пассивной остаточной емкости легких в конце выдоха, увеличивая динамическую гиперинфляцию и работу дыхательных мышц. В этих случаях используется ИВЛ (Таблицы 2.21 и 2.22).

**Показания к искусственной вентиляции легких.** Непереносимость НИВЛ или неудача НИВЛ, тяжелая одышка с использованием вспомогательных дыхательных мышц и парадоксальным движением живота, частота дыхательных движений более 35 в минуту, жизнеугрожающая гипоксемия, тяжелый ацидоз ( $\text{pH} < 7,25$ ) и/или гиперкапния ( $\text{PaCO}_2 > 8$  кПа, или 60 мм рт.ст.), остановка дыхания, сонливость, нарушенный ментальный статус, сердечно-сосудистые осложнения (гипотензия, шок), другие осложнения (метаболические аномалии, сепсис, пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, баротравма, массивный плевральный выпот).

### Показания и относительные противопоказания для НИВЛ

<p><b>Критерии включения</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Одышка от умеренной до тяжелой с использованием вспомогательных мышц и парадоксальным движением живота</li> <li>• Ацидоз от умеренного до тяжелого (<math>\text{pH} \leq 7,35</math>) и /или гиперкапния (<math>\text{PaCO}_2 &gt; 6</math> кПа, или 45 мм рт. ст.)</li> <li>• Частота дыхательных движений <math>&gt; 25</math> в минуту</li> </ul> <p><b>Критерии исключения (может присутствовать любой из них)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Остановка дыхания</li> <li>• Сердечно-сосудистая нестабильность (гипотензия, аритмии, инфаркт миокарда)</li> <li>• Изменение ментального статуса, неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом</li> <li>• Высокий риск аспирации</li> <li>• Вязкий или обильный бронхиальный секрет</li> <li>• Недавняя лицевая или гастроэзофагеальная хирургическая операция</li> <li>• Черепно-лицевая травма</li> <li>• Некорректируемая назофарингеальная патология</li> <li>• Ожоги</li> <li>• Чрезмерное ожирение</li> </ul>
---

Таблица 2.22

### Факторы, определяющие решение начать ИВЛ

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цивилизованное отношение к хронической инвалидизации</li> <li>• Ожидание позитивных результатов терапии</li> <li>• Финансовые возможности (особенно финансирование ОИТ)</li> <li>• Ощущение возможности выздоровления</li> <li>• Традиционная местная медицинская практика</li> <li>• Желание пациента, если оно было высказано</li> </ul>
---

Прекращение искусственной вентиляции (отключение от аппарата) может быть особенно трудной и опасной задачей у больных ХОБЛ.

#### Другие мероприятия:

- Введение жидкости
- Питание
- Профилактика тромбоза глубоких вен
- Дренаж бронхиального дерева

Вопрос о выписке пациента с ХОБЛ из стационара решается индивидуально, но учитываются определенными критериями:

- Потребность в ингаляционных  $\beta_2$ -агонистах не чаще чем каждые 4 часа
- Способность больного самостоятельно передвигаться по комнате
- Больной способен принимать пищу и спать без частых пробуждений из-за одышки
- Клиническая стабильность состояния в течение 12-24 часов
- Стабильное значение газов крови в течение 12-24 часов
- Пациент (или лицо, оказывающее помощь на дому) полностью понимает правильную схему приема препаратов
- Решены вопросы дальнейшего наблюдения за больным

- Пациент, семья и врач уверены, что пациент может успешно управляться в быту.

Пациенты после выписки нуждаются в динамическом наблюдении при этом целесообразно оценить **в ходе последующего наблюдения через 4-6 недель после обострения ХОБЛ**: оценить способность жить в привычном окружении, величину ОФВ1, повторную оценку техники ингаляций, оценить понимание рекомендованного режима лечения, оценка необходимости длительной кислородотерапии и /или домашнего небулайзера (для пациентов в стадии IV – крайне тяжелое течение ХОБЛ)

У больных, перенесших гипоксемию, показано в ближайшие 3 месяца исследовать газы крови и/ или пульсоксиметрию.

#### Литература:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017 // [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
2. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (ATS/ERS, пересмотр 2004) / Пер. с англ. Под ред. Чучалина А.Г. – М.: Издательство «Атмосфера», 2005.- 96с.ил.
3. Респираторная медицина: в 2 т. / Под ред А.Г. Чучалина .– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- Т.1. – 800 с.
4. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Под редакцией акад. РАМН А.Г. Чучалина. Пересмотр 2016 года // [www.spulmo.ru](http://www.spulmo.ru)
5. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях. Пульмонология. 2017; 27(2): 232-2

## Пневмония

### Список сокращений микроорганизмов

- B. cepacia - Burkholderia cepacia
- Candida spp. - род Candida
- C. pneumoniae - Chlamydomphila pneumoniae
- Chlamydomphila spp. - род Chlamydomphila
- Enterobacteriaceae - семейство Enterobacteriaceae
- Enterococcus spp. - род Enterococcus
- H. influenzae - Haemophilus influenzae
- K. pneumoniae - Klebsiella pneumoniae
- Klebsiella spp. - род Klebsiella
- L. pneumophila - Legionella pneumophila
- Legionella spp. - род Legionella
- M. catarrhalis - Moraxella catarrhalis
- M. pneumoniae - pneumoniae
- MSSA – метициллиночувствительный Staphylococcus aureus
- MRSA – метициллинорезистентный Staphylococcus aureus
- Mycoplasma spp. - род Mycoplasma
- Neisseria spp. - род Neisseria
- P. aeruginosa - Pseudomonas aeruginosa
- S. aureus - Staphylococcus aureus
- Staphylococcus spp. - род Staphylococcus
- S. pneumoniae - Streptococcus pneumoniae
- S. pyogenes - Streptococcus pyogenes

## Распространенность

Несмотря на применение современных антибиотиков, и эффективных вакцин, пневмония остается широко распространенным и жизнеугрожающим состоянием. ВП составляет не менее 10% всех терапевтических заболеваний. Заболеваемость пневмонией составляет от 8 до 30 на 1000 населения России в год. В России ежегодно диагностируется более 1 млн. случаев внебольничных пневмоний, из которых около 20% завершаются госпитализацией при этом затяжное течение установлено у 2-5%.

Летальность от пневмоний стоит на 5-м месте среди причин смерти и в настоящее время составляет 2-5% и продолжает увеличиваться, особенно возрастает доля «досуточной летальности» (до 6-14%). Наименьшая летальность при ВП отмечена у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний (1-3%), а у пациентов старше 60 лет достигает 15-30% и обусловлена наличием сопутствующих заболеваний и тяжелого течения ВП.

## Определение и классификация

Пневмонии - группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике, 2010).

## Патофизиология

Пневмония с патофизиологической точки зрения является результатом размножения возбудителей и «ответом» хозяина на их присутствие в респираторных отделах легких. Пневмонию могут вызывать различные возбудители. Противоинфекционная защита нижних дыхательных путей осуществляется за счет механических факторов (разветвление бронхов, надгортанник, аэродинамическая фильтрация, кашель и чихание, колебательные движения ресничек мерцательного эпителия слизистой бронхов), а также участием клеточных и гуморальных механизмов неспецифического и специфического иммунитета. Воспалительная реакция в респираторных отделах легких может возникать по различным причинам, среди которых снижение эффективности защитных механизмов макроорганизма, массивность числа микроорганизмов и/или их повышенная вирулентность.

При развитии пневмонии у иммунокомпетентного пациента наступает быстрое заполнение альвеолярного пространства клетками воспаления и экссудатом. Пневмония развивается обычно в тех случаях, когда возбудитель превосходит противоинфекционную защиту организма и может развиваться у пациентов с нормальным иммунным ответом. В таком случае противоинфекционная защита организма «прорывается» массивной микробной агрессией или особо вирулентными микроорганизмами.

Бактерии в легкие могут проникнуть несколькими путями. Описаны четыре патогенетических механизма, с разной частотой обуславливающих развитие пневмонии:

1. аспирация секрета ротоглотки;
2. вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
3. гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции;
4. непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике, 2010).

**Аспирация содержимого ротоглотки** - основной путь инфицирования нижних респираторных отделов легких и основной патогенетический механизм развития пневмонии. В обычных условиях ряд микроорганизмов (*S. Pneumoniae*), могут колонизировать ротоглотку, но нижние дыхательные пути при этом остаются стерильными. Микроаспирация секрета ротоглотки является физиологическим феноменом, наблюдающимся у 70% здоровых лиц, особенно во время сна. Кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов наоборот обеспечивают элиминацию инфицированного секрета из нижних дыхательных путей и их стерильность.

Повреждение механизмов «самоочистения» трахеи и бронхов при вирусной респираторной

инфекции, когда нарушается функция ресничек эпителия бронхов и снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, создаются благоприятные условия для развития пневмонии. Самостоятельным патогенетическим фактором может быть массивность дозы микроорганизмов или проникновение единичных высоковирулентных микроорганизмов в респираторные отделы легких.

**Ингаляция микробного аэрозоля** – как путь развития пневмонии встречается реже. Он встречается при инфицировании нижних дыхательных путей облигатными возбудителями рода *Legionella*.

Еще реже отмечено **гематогенное** (род *Staphylococcus*) и **непосредственное распространение возбудителя** из очага инфекции.

При формировании адекватного иммунного ответа на инфицирование легочной ткани происходит ограничение распространения воспалительного процесса. При тяжелой пневмонии воспалительный ответ выходит за пределы пораженного легкого, приобретая гиперергический системный характер. Разнообразие ответа хозяина на очаговую легочную инфекцию является результатом генетического полиморфизма генов, оказывающих влияние на тяжесть течения и исходы пневмонии.

### Классификация

Классификация, наиболее полно отражающая особенности течения пневмонии построена по этиологическому принципу. Этот принцип положен в основу классификации пневмонии, представленной в **Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра (МКБ X)** (1992 г.) (Приложение 1).

С учетом условий, в которых развилось заболевание, особенностей инфицирования легочной ткани, а также состояния иммунологической реактивности организма больного предложена **другая классификация пневмоний**. В соответствии с этой классификацией выделяют следующие виды пневмоний:

1. **Внебольничная (ВП)** (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 дефектами иммунитета** (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия) (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике,- 2010).

Важным представляется разделение пневмоний с учетом условий и времени инфицирования легочной ткани на **внебольничную** и **нозокомиальную**. Основным и нередко единственным критерием разграничения является то окружение, в котором развилась пневмония и никак не связано с тяжестью течения заболевания. В последние годы стали выделять пневмонии, связанные с оказанием медицинской помощи, которые по условиям возникновения следует рассматривать как внебольничные, а по спектру возбудителей приближаются к нозокомиальным (табл. 3.1).

Таблица 3.1.

### Классификация пневмоний

Внебольничная	Нозокомиальная	Связанные с оказанием медицинской помощи
1. Типичная (у пациентов с отсутствием выраженных нарушений иммунитета): а) бактериальная;	1. Собственно нозокомиальная 2. Вентиляторно-ассоциированная	1. Пневмония у жителей домов престарелых 2. Прочие категории пациентов: а) антибактериальная терапия в

б) вирусная; в) грибковая; г) микобактериальная; д) паразитарная. 2. У пациентов с выраженным нарушением иммунитета: а) синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД); б) прочие заболевания и патологические состояния 3. Аспирационная пневмония /абсцесс легкого	3. Нозокомиальная пневмония у пациентов с выраженными нарушениями иммунитета: а) у реципиентов донорских органов; б) у пациентов, получающих цитостатическую терапию	предшествующие 3 мес. б) госпитализация (по любому поводу) в течение 2 суток и более в предшествующие 90 дней; в) пребывание в других учреждениях длительного ухода; г) хронический гемодиализ в течение 30 суток и более; д) обработка раневой поверхности в домашних условиях; е) иммунодефицитные состояния/заболевания.
---	--	--

**По клинико-морфологическим признакам** выделяют плевропневмонию (крупозную пневмонию) и бронхопневмонию (очаговую пневмонию). Термин “*крупозная пневмония*” используется только в русской литературе для углубленного понимания развития пневмонии, но **не используется** при формулировке диагноза.

**По распространенности и локализации пневмонии** выделяют: лобулярные, субсегментарные, сегментарные, долевые, односторонние, двусторонние.

**По степени тяжести** на: нетяжелую и тяжелую.

**По характеру течения** на: острую, затяжную (медленно разрешающуюся, неразрешающуюся). *Затяжной* считается пневмония, если клинические и/или рентгенологические признаки заболевания не разрешаются в течение 30 дней.

Выделяют также наиболее частые **осложнения пневмоний**:

1. Инфекционно-токсический шок
2. Дистресс-синдром
3. Экссудативный плеврит
4. Инфекционная деструкция
5. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
6. Бронхоспастический синдром.
7. Инфекционно-аллергический миокардит

### Внебольничная пневмония

**ВП** - *острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях (вне стационара, или диагностированное в первые 48 часов от момента госпитализации), сопровождающееся симптомами инфекции нижних дыхательных путей (лихорадка, кашель, отделение мокроты, возможно гнойной, боли в груди, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии диагностической альтернативы* (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике, 2010).

#### Этиология

Этиология ВП связана с нормальной микрофлорой, находящейся в верхних отделах дыхательных путей. Микроорганизмы, обладающие повышенной вирулентностью, способны при попадании в нижние отделы дыхательных путей вызывать воспалительную реакцию. Типичным возбудителем ВП является *S.pneumoniae* (Streptococcus pneumoniae-30-50% случаев заболевания).

Важное значение в этиологии ВП имеют так называемые атипичные микроорганизмы, вызывающие в сумме 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*, еще реже - другие энтеробактерии.

Крайне редко ВП может вызываться *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом, при наличии бронхоэктазов).

Часто у взрослых пациентов ВП, выявляется суперинфекция - смешанная или ко-инфекция. У каждого второго больного пневмококковой этиологией заболевания одновременно выявляются серологические признаки активной микоплазменной или хламидийной инфекций. Другими возбудителями ВП являются респираторные вирусы, но они нечасто вызывают непосредственное поражение респираторных отделов легких. Вирусные респираторные инфекции являются своеобразным «проводником» бактериальной инфекции. Вызываемые вирусами патологические изменения в легочной ткани не следует называть пневмонией и необходимо четко от нее отграничивать, что связано с разным подходом к лечению этих двух состояний. Признано, что термин «вирусно-бактериальная пневмония» является не удачным распространенный, так как собственно бактериальная пневмония качественно отличается от чаще всего интерстициального вирусного поражения легких. (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике,-2010).

ВП может быть связана с ранее неизвестными возбудителями, вызывающими эпидемии заболевания. К ним можно отнести ТОРС-ассоциированный коронавирус, вирус птичьего гриппа, метапневмовирус.

Для ряда микроорганизмов нехарактерно развитие бронхолегочного воспаления, несмотря на их выделение из мокроты, что говорит о контаминации материала флорой верхних отделов дыхательных путей, а не об этиологической значимости этих микробов. К ним относятся: *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis* и другие коагулазанегативные стафилококки, род *Enterococcus*, род *Neisseria*, род *Candida*.

Особенности этиологии ВП могут различаться в зависимости от **возраста больных, тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии**. У госпитализированных в терапевтическое отделение пациентов, в этиологии ВП преобладают пневмококки, на долю микоплазмы и хламидий суммарно приходится около 25%. В этиологии тяжелой ВП, требующей лечения в ОРИТ возрастает роль *Legionella spp.*, а также *S.aureus* (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных энтеробактерий. Основными возбудителями ВП у пациентов молодого возраста без сопутствующих заболеваний, имеющих нетяжелое течение заболевания, являются пневмококки, «атипичные» микроорганизмы и их сочетания. Этиология ВП в домах престарелых в целом сходна с таковой у пожилых пациентов. С практических позиций целесообразно выделять группы пациентов с ВП с учетом возраста, сопутствующей патологии и тяжести заболевания. Между этими группами могут наблюдаться различия не только в этиологической структуре, но и в прогнозе ВП (табл.3.2). (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике, 2010).

Таблица 3.2.

#### Группы пациентов с ВП и вероятные возбудители (5).

Группы / Характеристика пациентов	Вероятные возбудители
Амбулаторные пациенты ВП нетяжелого течения у лиц моложе 60 лет без сопутствующей патологии	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
Амбулаторные пациенты ВП нетяжелого течения у лиц старше 60 лет и/или с сопутствующей патологией	<i>S. pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> семейство <i>Enterobacteriaceae</i>
Госпитализированные пациенты (отделение общего профиля) ВП нетяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>

	<i>S. aureus</i> семейство Enterobacteriaceae
Госпитализированные пациенты (ОРИТ) ВП тяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae

### **Резистентность основных возбудителей к антимикробным препаратам (АМП)**

***S. pneumoniae*.** Резистентность пневмококков к пенициллину обычно сочетается с устойчивостью к цефалоспорином I-II поколений, тетрациклином, ко-тримоксазолу. Уровень устойчивости пневмококков к пенициллину в нашей стране остается стабильным и не превышает 10%, при этом в большинстве случаев выявляются умеренно резистентные штаммы. Все пенициллинорезистентные пневмококки (ПРП) сохраняют чувствительность к амоксициллину/клавуланату, а резистентность к цефтриаксону варьирует от 0 до 2%.

Резистентность *S. pneumoniae* к макролидам также остается невысокой - частота выявления штаммов, нечувствительных к 14 и 15-членным макролидам составляет 6-9%. Уровень устойчивости к 16-членным макролидам и линкозамидам находится на еще более низком уровне (4,5%). Высокую активность в отношении *S. pneumoniae* сохраняют респираторные фторхинолоны (резистентность составила 0,1%) и ванкомицин (5).

***H. influenzae*** (*Haemophilus influenzae*). Основной механизм резистентности *H. influenzae* связан с продукцией  $\beta$ -лактамаз, гидролизующих аминопенициллины. Устойчивость к аминопенициллинам среди клинических штаммов *H. influenzae* в РФ составил 4,7%. Не было выявлено штаммов, устойчивых к амоксициллину/клавуланату, ЦС III-IV (цефтриаксон, цефепим), карбапенемам, хинолонам. Резистентность к рифампицину составила 3,5%, к тетрациклину – 5,0%. Наиболее высокий уровень устойчивости *H. influenzae* отмечался к ко-тримоксазолу (29,8%) (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике, 2010).

Общими **клиническими и рентгенологическими синдромами** для пневмонии можно считать:

- Синдром интоксикации и общевоспалительных изменений;
- Синдром бронхита;
- Синдром уплотнения легочной ткани;
- Синдром раздражения плевры;
- Синдром плеврального выпота;
- Синдром ателектаза.

### **План обследования больного с подозрением на пневмонию:**

При **опросе и осмотре** больного особое внимание следует обратить на:

1. Жалобы
  - кашель вначале сухой, затем влажный, с отхождением мокроты;
  - одышка при незначительной физической нагрузке, потом и в покое;
  - на боли в грудной клетке при раздражении плевры;
  - ощущение тяжести в грудной клетке на стороне поражения (парапневмонический плеврит);
  - немотивированная слабость, утомляемость, сильное потоотделение по ночам.
  - Однако 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.
2. Анамнез заболевания – необходимо выявить факт переохлаждения незадолго до заболевания или госпитализации в стационар в период за 4 недели до появления симптомов, выполнение оперативного вмешательства или потери сознания, или

состояния, сопровождавшиеся вероятной аспирацией. Уточнить сопутствующую патологию (ХОБЛ, сахарный диабет, заболевания соединительной ткани, аллергическая и аутоиммунная патология, онкологические заболевания, кардиальная патология, хроническая болезнь почек, туберкулез органов дыхания, вирусные гепатиты, ВИЧ и т. д.). Уточнить принимает ли больной лекарственные препараты, обладающие иммуносупрессивным эффектом. Оценить длительность и течение болезни, симптомы и характер начала заболевания, провоцирующие факторы, эффективность предшествующей терапии, наличие осложнений, повод для настоящей госпитализации.

3. Анамнез жизни – наличие профессиональных вредностей. Оцениваются условия жизни и характер питания, эпиданамнез, переливания крови, операции, пребывание более 14 дней в организованных коллективах закрытого типа и др.
4. Объективное обследование: при **осмотре** особое внимание обратить на – наличие цианоза, частоту дыхательных движений, отставание грудной клетки при дыхании, выполненность межреберных промежутков, что придает сглаженность грудной клетке на стороне поражения. В остальном - осмотр по схеме истории болезни. При **пальпации** – оценить симптомы Штернберга и Поттенджера, также характерно усиление голосового дрожания в зоне поражения. **Перкуторно** определить размер полей Кернига, ширину корней легких, провести сравнительную и топографическую перкуссию грудной клетки. При перкуссии определяется укорочение (притупление, тупость) перкуторного тона над пораженным участком легкого. **Аускультативно** – локально там же (в зоне поражения) выслушивается бронхиальное дыхание и усиление бронхофонии, фокус крепитации на вдохе или звучных мелкопузырчатых хрипов или крепитации. У части пациентов объективные признаки ВП могут отличаться от типичных или отсутствовать вовсе (примерно у 20% больных). Плевральный выпот осложняет течение ВП только в 10-25% случаев и не имеет особого значения в предсказании этиологии заболевания.
5. С учетом вышесказанного формулируется представление о больном и выставляется предварительный диагноз, в котором указывается вид пневмонии (ВП, нозокомиальная, аспирационная и пневмония при ИДС), локализация очага поражения, осложнения, степень дыхательной недостаточности.

***Например: Внебольничная пневмония в нижней доле правого легкого. Тяжелое течение. Осложнение: Правосторонний параневмонический экссудативный плеврит. Дыхательная недостаточность II степени.***

6. Наметить план обследования данного больного.
7. Оценить имеющиеся данные лабораторного обследования.

Данные **клинического анализа крови** не позволяют верифицировать потенциального возбудителя ВП, но лейкоцитоз более  $10-12 \cdot 10^9/\text{л}$  с нейтрофилезом и сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ указывают на вероятность бактериальной инфекции; лейкопения ниже  $3 \cdot 10^9/\text{л}$  или лейкоцитоз выше  $25 \cdot 10^9/\text{л}$  являются неблагоприятными прогностическими признаками.

**Биохимический и иммунологический анализы крови:** оценить наличие повышения уровней острофазовых показателей: С-реактивного белка, фибриногена, сиаловых кислот, иммуноглобулинов ( $\alpha_2$ ,  $\gamma$ ), уровень прокальцитонина. Наиболее высокая концентрация С-реактивного белка отмечается у пациентов с тяжелой пневмококковой или легионеллезной пневмонией. Уровень прокальцитонина может быть предиктором развития осложнений и неблагоприятного исхода.

**Кисотно-основное состояние (КОС):** При тяжелой дыхательной недостаточности возникает респираторный ацидоз. Он протекает с  $\downarrow$  рН (рН < 7,25),  $\uparrow$  РаСО<sub>2</sub> в крови. При этом гипоксемия со снижением уровня рО<sub>2</sub> ниже 60 мм рт. ст. является прогностически неблагоприятным признаком и указывает на необходимость помещения больного в ОРИТ.

**Исследование мокроты:** включает цитологическое исследование, анализ мокроты на наличие микобактерий туберкулеза (при необходимости проведение дополнительной диагностики, например, реакции Манту, квантиферонового теста и т.д.), бактериоскопическое и

бактериологическое исследование мокроты с посевом мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам.

Результативность *микробиологической диагностики мокроты* во многом зависит от своевременности и правильности забора клинического материала. Достоверность получаемых результатов во многом зависит от соблюдения правил ее забора (Приложение 2).

Первым этапом микробиологического исследования является окраска *мазка мокроты* по Граму. Интерпретация результатов бактериоскопии и культурального исследования мокроты должна проводиться с учетом клинических данных.

*Анализ на гемокультуру:* проводится в некоторых случаях при подозрении на сепсис - трижды, на высоте лихорадки, до начала антибактериальной терапии - для оценки наличия бактериемии (для выявления возбудителя в крови) (Приложение 2).

*Серологическая диагностика инфекций*, вызванных *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и *Legionella spp.* не рассматривается в ряду обязательных методов исследования и носит эпидемиологический уровень диагностики.

*Определение антигенов* с использованием иммуноферментного теста с определением в моче специфичного растворимого антигена *Legionella pneumophila* (1-й серотип), а также иммунохроматографический тест с определением пневмококкового антигена в моче. Однако в нашей стране эти методы экспресс-диагностики не зарегистрированы.

*Полимеразная цепная реакция (ПЦР)* является перспективной для диагностики таких возбудителей как *S. pneumoniae (Chlamydomphila pneumoniae)* и *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.

При наличии плеврального выпота и условий безопасного проведения плевральной пункции, исследование плевральной жидкости должно предполагать подсчет лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, определение рН, активности ЛДГ, содержания белка, окрашивание мазков по Граму и на кислотоустойчивость, посев на аэробы, анаэробы и микобактерии.

*Инвазивные методы диагностики.* Фибробронхоскопия с количественной оценкой микробной обсеменённости полученного материала или другие методы инвазивной диагностики рекомендуются только при подозрении на туберкулёз лёгких, бронхогенной карциномы, аспирированного инородного тела бронха и т.д.

8. Оценить результаты инструментального обследования, осмотра специалистов (фтизиатр, онколог, хирург и др.) и если надо назначить дообследование.

Наиболее важным диагностическим исследованием является **рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях (Рис. 3.1)**. Диагностика ВП практически всегда предполагает обнаружение очагово-инфильтративных изменений в легких в сочетании с соответствующей симптоматикой инфекции нижних дыхательных путей. Образование **полостей деструкции в легких** свидетельствует в пользу стафилококковой инфекции, аэробных грамотрицательных бактерий и анаэробов. Ретикулонодулярная инфильтрация в базальных отделах легких характерна для микоплазменной ВП. Ценность рентгенографии состоит не только в самом факте визуализации пневмонической инфильтрации, но и в оценке динамики патологического процесса и полноты выздоровления.

Показания для **назначения компьютерной томографии больному с предполагаемой пневмонией:**

- а) клиническая симптоматика пневмонии и отсутствие изменений в легких на рентгенограмме;
- б) при рентгенологическом исследовании больного с предполагаемой пневмонией выявлены нетипичные для данного заболевания изменения.

9. Наметить план лечения данного больного.

10. Составить окончательное суждение о больном, с проведением, при необходимости, дифференциальной диагностики, обоснованием лечебных процедур и прогноза.

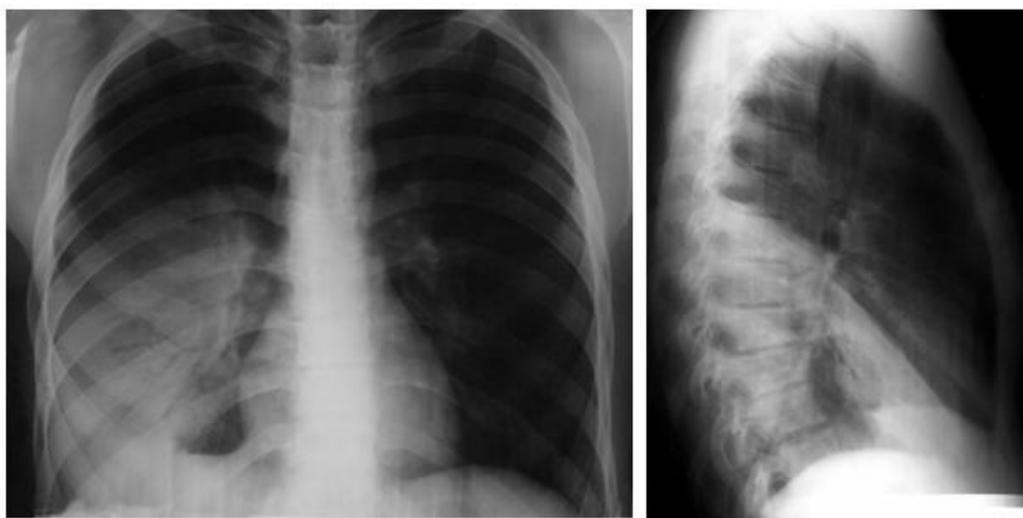


Рис.3.1 Рентгенограммы (2 проекции) при внебольничной правосторонней нижнедолевой пневмонии.

11. **Формулировка развернутого клинического диагноза:**

**Пример формулировки диагноза:**

**Основной:** Внебольничная пневмония в средней доле правого лёгкого (S4) (Возбудитель: *S.aureus*), тяжелое течение.

**Осложнения:** Абсцесс легкого в S4, Дыхательная недостаточность III степени.

**Сопутствующий:** Сахарный диабет II типа, декомпенсированный.

Таблица 3.3.

**Эпидемиология и факторы риска развития ВП известной этиологии**

<b>Условия возникновения</b>	<b>Вероятные возбудители</b>
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, аэробные грам (-) бактерии (чаще - <i>Klebsiella pneumoniae</i> )
ХОБЛ/курение	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Legionella spp.</i>
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>Streptococcus pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Предполагаемая массивная аспирация	Анаэробы
Развитие ВП на фоне бронхоэктазов, муковисцидоза	<i>P. aeruginosa</i> ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ), <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Внутривенные наркоманы	<i>S. aureus</i> , анаэробы
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды	<i>Legionella pneumophila</i>
Вспышка заболевания в закрытом организованном коллективе (например, школьники, военнослужащие)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>

Таблица 3.4.

**Критерии тяжести течения внебольничной пневмонии**

Клинические	Лабораторные
<ul style="list-style-type: none"> <li>Острая дыхательная недостаточность (ЧДД &gt; 30 в мин)</li> <li>Гипотензия (САД &lt; 90 мм рт. ст., ДАД &lt; 60 мм рт.ст.)</li> <li>Двух или многодолевое поражение</li> <li>Нарушение сознания</li> <li>Внелегочный очаг инфекции</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Лейкопения (&lt; 4 x 10<sup>9</sup>/л)</li> <li>Гипоксемия (SaO<sub>2</sub>&lt;90%)</li> <li>Гемоглобин &lt; 100 г/л</li> <li>Гематокрит &lt; 30%</li> <li>Острая почечная недостаточность (анурия, креатинин крови &gt; 176,7 ммоль/л, азот мочевины -7 ммоль/л)</li> </ul>
При наличии хотя бы одного критерия ВП, течение рассматривается как тяжелое	

**Критерии диагноза**

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

- острая лихорадка в начале заболевания ( $t^{\circ} > 38,0^{\circ}\text{C}$ );
- кашель с мокротой;
- физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука);

лейкоцитоз > 10\*10<sup>9</sup>/л и/или палочкоядерный сдвиг (> 10%). (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике,-2010).

Необходимо стремиться к клинико-рентгенологическому подтверждению диагноза ВП, учитывая и вероятность известных синдромосходных заболеваний/патологических состояний.

Отсутствие или недоступность рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в лёгких делает диагноз ВП **неточным/неопределенным** (категория доказательств А). Диагноз заболевания основывается на учёте данных эпидемиологического анамнеза, жалоб и соответствующих локальных симптомов.

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/тупость перкуторного звука над поражённым участком лёгкого, 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 физикального и рентгенологического обследования, может быть приравнена лишь к **синдромному диагнозу**; **нозологическим** же он становится после **определения возбудителя заболевания**. Определённую помощь для прогнозирования этиологии ВП может оказать тщательное изучение эпидемиологического анамнеза (категории доказательств В и С) – см. таблицу 3.3. Важно учитывать особенности клинического течения ВП в зависимости от этиологии (категории доказательств В и С). Для **пневмококковой** ВП характерны острое начало, высокая лихорадка, боли в грудной клетке; для **легионеллёзной** – диарея, неврологическая симптоматика, тяжелое течение заболевания, нарушения функции печени; для **микоплазменной** – мышечные и головные боли, инфекция верхних дыхательных путей. (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике, 2010).

Для установления этиологии ВП проводится бактериоскопия окрашенного по Граму мазка мокроты и культуральное исследование мокроты. Такое исследование является обязательным в стационаре и необязательным в амбулаторных условиях. 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).

### Этиотропная терапия ВП

**S. pneumoniae.** Препаратами выбора для лечения пневмококковой ВП являются β-лактамы - бензилпенициллин, аминопенициллины (амоксициллин - внутрь, парентерально), в том числе ингибиторозащищенные (амоксициллин/клавуланат и др.) и цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). Макролидные антибиотики являются препаратами выбора или альтернативы при аллергии на β-лактамы. Высокой эффективностью также обладают респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), ванкомицин и линезолид. Аминогликозиды (гентамицин и др.) не имеют клинически значимой активности в отношении *S.pneumoniae*.

**H. influenzae.** Препаратами выбора для лечения ВП, вызванной *H. influenzae*, являются аминопенициллины (амоксициллин – внутрь, парентерально), амоксициллин/клавуланат (активен в отношении штаммов, продуцирующих β-лактамазы), цефалоспорины II-III поколения, фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

**M. pneumoniae, C. pneumoniae.** Наибольшей природной активностью в отношении «атипичных» возбудителей обладают макролиды, тетрациклины (доксициклин), респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), которые и являются препаратами выбора при ВП микоплазменной и хламидийной этиологии.

**Legionella spp.** Препаратом выбора для лечения легионеллезной ВП является эритромицин (монотерапия или в комбинации с рифампицином). Равными ему по эффективности являются кларитромицин и азитромицин. Высокоэффективными препаратами при лечении легионеллезной ВП также считаются ранние и респираторные фторхинолоны.

**S. aureus.** Препаратом выбора при стафилококковых пневмониях, вызванных MSSA (метициллиночувствительный *Staphylococcus aureus*) является оксациллин, альтернативой могут быть амоксициллин/клавуланат, ЦС I поколения, линкозамиды. В случае выявления MRSA (метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*) рекомендуется использование ванкомицина или линезолида.

**Enterobacteriaceae.** Высокой природной активностью в отношении этих возбудителей обладают амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II-IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны. (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике, 2010).

### Выбор места лечения

Согласно современным подходам к ведению взрослых пациентов с ВП большинство может лечиться на дому. Особое значение приобретает определение критериев или показаний к госпитализации. Определенные перспективы при решении вопроса о месте лечения пациентов с ВП в настоящее время связываются с использованием прогностических шкал CURB-65/CRB-65 (Таблица 3.5). В их основе лежит модифицированная шкала Британского торакального общества, предполагающая оценку 5 и 4 параметров соответственно:

Таблица 3.5.

1	С	Нарушение сознания
2	U*	Азот мочевины крови > 7 ммоль/л
3	R	Частота дыхания (ЧД) ≥ 30/мин
4	В	Низкое диастолическое (ДАД) или систолическое (САД) артериальное давление: ≤60 мм рт.ст. и <90 мм рт.ст. соответственно
5	65	Возраст ≥ 65 лет

\* отсутствует в шкале CRB-65

Минимальное число баллов по данной шкале составляет 0, максимальное – 4 или 5

баллов. Наибольший интерес вызывает шкала CRB-65, применение которой возможно в амбулаторных условиях, так как для этого не требуется измерение азота мочевины крови.

Пример использования шкалы CRB-65 представлен на рис. 3.2. (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике, 2010).

При решении вопроса о *ведении пациента с ВП в условиях стационара* следует учитывать следующие показания к госпитализации:

1. Данные физического обследования: частота дыхания  $> 30$ /мин; диастолическое артериальное давление  $< 60$  мм рт.ст.; систолическое артериальное давление  $< 90$  мм рт.ст.; частота сердечных сокращений  $> 125$ /мин; температура  $< 35,0^{\circ}\text{C}$  или  $> 40,0^{\circ}\text{C}$ ; 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),  $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт.ст. и/или  $\text{PaCO}_2 > 50$  мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом; креатинин сыворотки крови  $> 176,7$  мкмоль/л или азот мочевины  $> 7,0$  ммоль/л (азот мочевины = 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 лёгких (увеличение размеров инфильтрации  $> 50\%$  в течение ближайших 2-х суток); гематокрит  $< 30\%$  или гемоглобин  $< 90$  г/л; внелёгочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.); сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом ( $\text{pH} < 7,35$ ), коагулопатией.

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

#### Симптомы и признаки:

- Нарушение сознания (С)
- ЧД  $> 30$ /мин (R)
- САД  $< 90$  ДАД  $< 60$  мм рт.ст. (B)
- Возраст  $> 65$  лет (65)

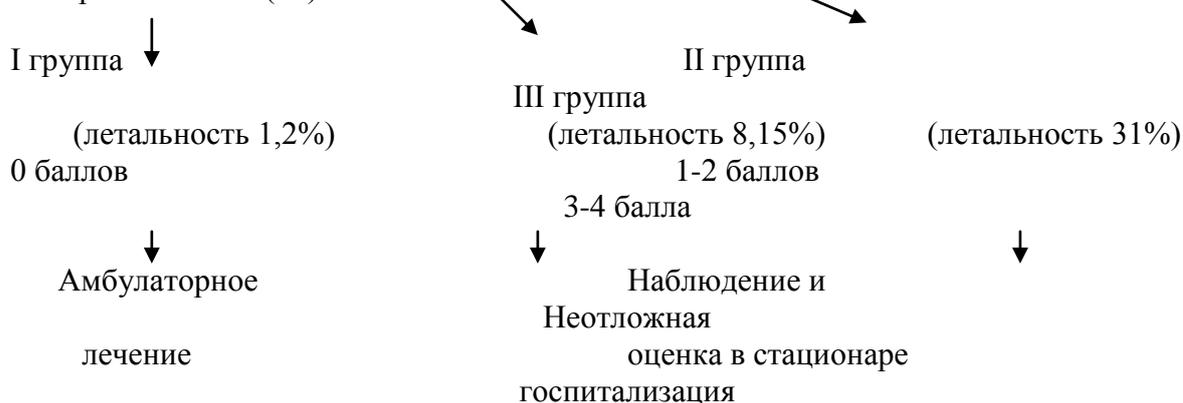


Рис. 3.2. Использование шкалы CRB-65 для выбора места лечения при ВП (Lim W.S. e.a. Thorax 2003; 58: 377-382)

**Стационарное лечение ВП** может быть в следующих случаях:

1. Возраст старше 60 лет.
2. Наличие сопутствующих заболеваний.
3. Неэффективность стартовой антибактериальной терапии.
4. Желание пациента и/или членов его семьи.

В тех случаях, когда у пациента имеют место 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 лёгких, септический шок или необходимость введения вазопрессоров > 4 ч; острая почечная недостаточность) требуется неотложная госпитализация в ОРИТ.

### Рекомендации по лечению амбулаторных пациентов

#### Диагностический минимум обследования

Сбор анамнеза и физического обследования, диагностический минимум должен включать рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях и общий анализ крови.

#### Выбор стартовой антибактериальной терапии (Таблица 3.6.)

Рекомендации по эмпирической терапии ВП у амбулаторных больных представлены в таблице 3,6. Среди пациентов, которые могут получать лечение в амбулаторных условиях, выделяют 2 группы, различающиеся между собой по этиологической структуре и тактике антибактериальной терапии. Режим дозирования АМП препаратов представлен в таблице 3.12.

1-ая: пациенты в возрасте до 60 лет без сопутствующей патологии. У них адекватный клинический эффект может быть получен при применении пероральных препаратов (категория доказательств С).

2-ая: лица пожилого возраста (60 лет и старше) и/или пациенты с *сопутствующими заболеваниями*, которые оказывают влияние на этиологию и являются факторами риска неблагоприятного прогноза при ВП: ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, дефицит массы тела.

Таблица 3.6.

#### Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов

Группа	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
1. Нетяжелая ВП у пациентов в возрасте до 60 лет без сопутств. заболеваний	S. pneumoniae M. pneumoniae C. pneumoniae H. influenzae	Амоксициллин внутри или макролиды внутри	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутри	
2. Нетяжелая ВП у пациентов 60 лет и старше и/или с сопутствующими заболеваниями	S. pneumoniae H. influenzae C. pneumoniae S. aureus Enterobacteriaceae	Амоксициллин/ клавуланат внутри	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутри	Сопутствующие заболевания, влияющие на этиологию и прогноз при ВП: ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, истощение

Практику широкого использования аминогликозидов при лечении ВП следует признать **ошибочной**, так как они не активны 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.

### Критерии эффективности антибактериальной терапии

Первоначальная оценка эффективности терапии должна проводиться через 48-72 ч после начала лечения (повторный осмотр).

Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры, уменьшение симптомов интоксикации, одышки и других проявлений дыхательной недостаточности. При сохраняющейся лихорадке и интоксикация, или прогрессировании симптоматики следует пересмотреть терапию и повторно оценить целесообразность госпитализации пациента. **Рекомендации по смене режима антибактериальной терапии** приведены в таблице 3.7.

В случае отсутствия адекватного эффекта при терапии амоксициллином, его следует заменить (или добавить) на макролидный антибиотик (категория доказательств С). (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике, 2010).

Таблица 3.7.

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

Препараты на I этапе лечения	Препараты на II этапе лечения	Комментарии
Амоксициллин	Макролиды Доксициклин	Возможны «атипичные» микроорганизмы ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> )
Амоксициллин/ клавуланат	Макролиды Доксициклин Респираторные фторхинолоны	Возможны «атипичные» микроорганизмы ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> )
Макролиды	Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат Амоксициллин/сульбактам Респираторные фторхинолоны	Возможная причина неэффективности макролидов – резистентные пневмококки или грам (-) бактерии

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

### Продолжительность антибактериальной терапии

При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена при стойкой нормализации температуры тела на протяжении 3-4 дней (длительность лечения составляет 7-10 дней, категория доказательств С). При наличии клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной ВП продолжительность терапии 14 дней.

#### Критерии адекватности антибактериальной терапии ВП:

- Температура  $<37,5^{\circ}\text{C}$
- Отсутствие интоксикации
- Отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в минуту)
- Отсутствие гнойной мокроты
- Количество лейкоцитов в крови  $<10 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $<80\%$ , юных форм  $<6\%$
- Отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или её модификации (Таблица 3.8. Длительно сохраняющийся субфебрилитет не является признаком бактериальной инфекции (категория доказательств D).

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

При длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической

симптоматике ВП необходимо провести дифференциальную диагностику с раком легкого, туберкулезом, застойной сердечной недостаточностью и др.

### Осложнения ВП

эмпиема плевры, плевральный выпот, острая дыхательная недостаточность, вторичная бактериемия, деструкция/абсцедирование легочной ткани, острый респираторный дистресс-синдром, септический шок, сепсис, гематогенный очаги отсева, перикардит, миокардит, нефрит, гнойно-деструктивные осложнения заболевания. (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике, 2010).

Таблица 3.8.

### Клинические признаки и состояния, не являющиеся показанием для продолжения антибактериальной терапии или замены АМП

Клинические признаки	Пояснения
Стойкий субфебрилитет (температура тела в пределах 37,0-37,5.С)	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 в течение 1-2 месяцев после перенесенной ВП
Сухой кашель	Может сохраняться в течение 1-2 месяцев после перенесенной ВП, особенно у курящих, при ХОБЛ
Сохранение хрипов при аускультации	Сухие хрипы могут сохраняться в течение 3-4 недель и более после перенесенной ВП и отражают естественное течение заболевания (локальный пневмосклероз на месте фокуса воспаления)
Увеличение СОЭ	Неспецифический показатель, не является признаком бактериальной инфекции
Сохраняющаяся слабость, потливость	Проявления постинфекционной астении

### Неразрешающаяся пневмония

У большинства больных ВП к исходу 3-5 дней после начала эффективной антибактериальной терапии нормализуется температура тела, и регрессируют другие клинические проявления заболевания, но рентгенологическое выздоровление, как правило, отстаёт от клинического.

Когда на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели от начала заболевания не удаётся достичь полного рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в лёгких, следует говорить о неразрешающейся или **затяжной ВП**. В подобной клинической ситуации следует, прежде всего, установить возможные факторы риска затяжного течения заболевания:

- а) возраст старше 55 лет;
- б) алкоголизм;
- в) наличие сопутствующих инвалидизирующих заболеваний внутренних органов;
- г) тяжелое течение ВП;
- д) мультилобарная инфильтрация;
- е) высоковирулентные возбудители заболевания;
- ж) курение;
- з) клиническая неэффективность стартовой терапии (сохраняющиеся лейкоцитоз и лихорадка);

и) вторичная бактериемия.

**Причиной медленного разрешения ВП** может быть вторичная резистентность возбудителей к антибиотикам.

Следует иметь в виду широкий круг неинфекционных заболеваний, порой весьма напоминающих пневмонию и создающих в этой связи известные дифференциально-диагностические трудности.

**Неинфекционные причины очагово-инфильтративных изменений в легких:**

1. Новообразования
2. Тромбоэмболия лёгочной артерии и инфаркт лёгкого
3. Иммунопатологические заболевания с поражением легких.
4. Застойная сердечная недостаточность
5. Лекарственная пневмопатия
6. Аспирация инородного тела
7. Саркоидоз
8. Лёгочный альвеолярный протеиноз
9. Округлый ателектаз.

При медленном разрешении ВП целесообразно спустя 4 недели провести контрольное рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

**Ведение больных ВП в условиях стационара**

При госпитализации пациента следует очертить круг исследований, позволяющих установить диагноз ВП и решить вопрос о тяжести течения (Таблица 3.9). К ним относятся: рентгенография грудной клетки в двух проекциях, общий анализ крови, биохимический анализ крови, микроскопия мазка, исследование гемокультуры, исследование газов крови. У госпитализированных пациентов подразумевается более тяжелое течение ВП, поэтому целесообразно начинать терапию с парентеральных АМП (Таблица 3.10). (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике, -2010).

Первоначальная оценка эффективности антибактериальной терапии больного ВП в стационаре должна проводиться через 48 часов после начала лечения (в условиях тяжелого течения через 24 часа).

При нетяжёлой ВП антибактериальная терапия может быть завершена при достижении стойкой нормализации температуры тела в течение 3–4 последовательных дней (длительность лечения обычно составляет 7-10 дней), при тяжелой ВП неуточненной этиологии - 10-дневный курс антибактериальной терапии, при микоплазменной или хламидийной пневмонии - 14 дней, при стафилококковой и легионеллезной – 21 день.

### **Профилактика**

С целью профилактики ВП используются пневмококковая и гриппозная вакцины.

Таблица 3.9.

### **Критерии ВП тяжелого течения:**

Рекомендации Респираторного респираторного общества	
Клинические критерии	Лабораторные критерии
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Острая дыхательная недостаточность - ЧД <math>\geq 30</math> в минуту</li> <li>• Гипотензия - САД &lt; 90 мм рт.ст. - ДАД &lt; 60 мм рт.ст.</li> <li>• Двух и многодолевое поражение</li> <li>• Нарушение сознания</li> <li>• Внелёгочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лейкопения &lt; <math>4 \times 10^9</math>/л</li> <li>• Гипоксемия</li> <li>• SaO<sub>2</sub> &lt; 90%</li> <li>• PaO<sub>2</sub> &lt; 60 мм рт.ст.</li> <li>• Гемоглобин &lt; 100 г/л</li> <li>• Гематокрит &lt; 30 %</li> <li>• Острая почечная недостаточность (анурия, креатинин крови &gt;176 мкмоль/л, азот мочевины <math>\geq 20</math> мг/дл)</li> </ul>

Таблица 3.10.

**Антибактериальная терапия ВП у госпитализированных пациентов**

Группа	Наиболее частые возбудители	Рекомендуемый режим терапии	
		Препараты выбора	Альтернативные препараты
Пневмония нетяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae	Бензилпенициллин в/в, в/м ± макролид внутрь Амоксициллин в/в, в/м ± макролид внутрь Амоксициллин /клавуланат в/в ± макролид внутрь Амоксициллин/сульбактам в/в, в/м ± макролид внутрь Цефуроксин в/в, в/м ± макролид внутрь Цефатаксим в/в, в/м ± макролид внутрь Цефтриаксон в/в, в/м ± макролид внутрь Эртапенем в/в, в/м ± макролид внутрь	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в Азитромицин в/в
Пневмония тяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae	Амоксициллин /клавуланат в/в ± макролид внутрь Цефатаксим в/в, в/м ± макролид внутрь Цефтриаксон в/в, в/м ± макролид внутрь	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в + цефалоспорины III поколения в/в

Категории лиц, которым рекомендуется проведение пневмококковой вакцинации, представлена в таблице 3.11. Поскольку пациентам, нуждающимся во введении пневмококковой вакцины, нередко требуется применение и гриппозной вакцины, то следует помнить, что обе вакцины могут вводиться одновременно (в разные руки) без увеличения частоты нежелательных реакций или снижения иммунного ответа (категория доказательств А).

Таблица 3.11.

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

Популяции, которым рекомендована вакцинация	Степень док-ти <sup>1</sup>	Ревакцинация <sup>2</sup>
Пациенты в возрасте > 65 лет <sup>3</sup> без иммунодефицита	А	Вторая доза рекомендована, если вакцина была получена > 5 лет назад и на момент её применения пациенту было < 65 лет
Лица в возрасте > 2 и < 65 лет с хроническими заболеваниями: • сердечно-сосудистой системы (например, застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатии) • лёгких (например, ХОБЛ)	А А	Не рекомендуется

<ul style="list-style-type: none"> <li>• сахарным диабетом</li> <li>• алкоголизмом</li> <li>• печени (цирроз)</li> <li>• ликвореей</li> </ul>	А В В В	
Лица в возрасте > 2 и < 65 лет с функциональной или органической аспленией (например, с серповидно-клеточной анемией, после спленэктомии)	А	Если в возрасте > 10 лет, рекомендована ревакцинация через 5 лет после предыдущей дозы
Лица в возрасте > 2 и < 65 лет, живущие в определённых условиях окружающей среды или из особой социальной среды (например, аборигены Аляски и др.)	С	Не рекомендуется
Лица с иммунодефицитными состояниями в возрасте > 2 лет, включая пациентов с: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ВИЧ-инфекцией</li> <li>• лейкемией</li> <li>• болезнью Ходжкина</li> <li>• множественной миеломой</li> <li>• генерализованными злокачественными новообразованиями</li> <li>• на иммуносупрессивной терапии (включая химиотерапию)</li> <li>• хронической почечной недостаточностью</li> <li>• нефротическим синдромом</li> <li>• органной недостаточностью или трансплантатом костного мозга</li> </ul>	С	Однократная ревакцинация, если прошло, как минимум, 5 лет с момента получения первой дозы

<sup>1</sup> А - достоверные эпидемиологические данные и значительные клинические преимущества использования вакцины; В - умеренные доказательства эффективности использования вакцины; С - эффективность вакцинации не доказана, однако, высокий риск развития заболевания, потенциальные преимущества и безопасность вакцины создают основу для проведения иммунизации.

<sup>2</sup> - степень доказательности для всех рекомендаций по ревакцинации – С.

<sup>3</sup> - если иммунизационный статус неизвестен, пациентам этих групп рекомендована вакцинация. (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике, 2010).

Эффективность *гриппозной вакцины* в предотвращении развития гриппа и его осложнений (в т. ч. и ВП) у здоровых лиц моложе 50 лет оценивается весьма высоко (категория доказательств А). У лиц в возрасте 65 лет и старше вакцинация оказывается умеренно эффективной, но при этом способна снизить частоту эпизодов инфекции верхних дыхательных путей, ВП, госпитализации и смерти (категория доказательств С).

**Целевые группы для проведения вакцинации:**

- 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, иммунодефицитного состояния (включая ВИЧ-инфекцию).
- Женщины во II и III триместрах беременности.

Поскольку вакцинация медицинских работников уменьшает риск летального исхода

среди 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.

Вакцинация проводится ежегодно, так как уровень защитных антител снижается в течение года (категория доказательств А).

#### **Индикаторы качества ведения пациентов с ВП**

Для *оценки качества оказания медицинской помощи пациентам с ВП* в РФ рекомендуется использовать следующие критерии:

- Рентгенография органов грудной клетки всем пациентам с клиническими признаками ВП.
- Бактериологическое исследование мокроты (у всех госпитализированных пациентов), крови (при тяжелом течении ВП) до назначения антибиотиков.
- Начало антибактериальной терапии у всех госпитализированных пациентов с ВП в первые 4 ч с момента поступления.
- Соответствие стартового режима антибактериальной терапии национальным рекомендациям;
- Использование ступенчатой терапии у госпитализированных пациентов, нуждающихся в парентеральном введении АМП.
- Ежегодная вакцинация против гриппа пациентов из группы риска.

Рекомендации по вакцинации пневмококковой вакциной пациентов из группы риска. (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике, 2010).

Таблица 3.12.

#### **Режим дозирования АМП для эмпирической терапии ВП у взрослых**

Препараты	Внутрь	Парентерально	Примечания
<b>Природные пенициллины</b>			
Бензилпенициллин		2 млн. ЕД 4-6 раз в день	
Бензилпенициллин прокаин		1,2 млн. ЕД 2 раза в день	
<b>Аминопенициллины</b>			
Амоксициллин	0,5-1 г 3 раза в день		Внутрь – независимо от приема пищи
<b>Ингибиторозащищенные пенициллины</b>			
Амоксициллин/клавуланат	0,625 г 3 раза в день или 1,2 г 3-4 раза в день	по 1 г 2 раза в день	Во время еды
Амоксициллин/сульбактам	1 г 3 раза в день		Независимо от приема пищи
Тикарциллин/клавуланат	3,2 г 3 раза в день		
Пиперациллин/тазобактам		4,5 г 3 раза в день	
<b>Цефалоспорины II поколения</b>			
Цефуросим		0,75-1,5 г 3 раза в день	
<b>Цефалоспорины III поколения</b>			
Цефотаксим		1-2 г 2-3 раза в день	
Цефтриаксон		1-2 г 1 раз в день	

<b>Цефалоспорины IV поколения</b>			
Цефепим		1-2 г 2 раза в день	
<b>Ингибиторозащищенные цефалоспорины</b>			
Цефоперазон/сульбактам		2-4 г 2 раза в день	
<b>Карбапенемы</b>			
Имипенем		0,5 г 3-4 раза в день	
Меропенем		0,5 г 3-4 раза в день	
Эртапенем		1 г 1 раз в день	
<b>Макролиды</b>			
Азитромицин	0,25 г 1 раз в день <sup>1</sup>	0,5 г 1 раз в день	За 1 ч до еды
Кларитромицин	0,5 г 2 раза в день	0,5 г 2 раза в день	Независимо от приема пищи
Кларитромицин СР	0,5 г 1 раза в день		Во время еды
Спирамицин	3 млн МЕ 2 раза в день	1,5 млн МЕ 3 раза в день	Независимо от приема пищи
Эритромицин	0,5 г 4 раза в день	0,5-1,0 г 4 раза в день	За 1 ч до еды
<b>Линкозамиды</b>			
Клиндамицин	0,3-0,45 г 4 раза в день	0,3-0,9г 3 раза в день	До еды
<b>Тетрациклины</b>			
Доксициклин	0,1 г 2 раза в день		Независимо от приема пищи
<b>Ранние фторхинолоны</b>			
Ципрофлоксацин	0,5-0,75г 2 раза в день	0,4 г 2 раза в день	До еды. Одновременный прием антацидов, препаратов Mg, Ca, Al ухудшает всасывание
<b>Респираторные фторхинолоны</b>			
Левифлоксацин	0,5 г 1 раз в день	0,5 г 1 раз в день	
Моксифлоксацин	0,4 г 1 раз в день	0,4 г 1 раз в день	
Гемифлоксацин	320 мг 1 раз в день		Независимо от приема пищи. Одновременный прием антацидов, препаратов Mg, Ca, Al ухудшает всасывание
<b>Другие препараты</b>			
Рифампицин	0,3-0,45 г 2 раза в день		За 1 ч до еды
Метронидазол	0,5 г 3 раза в день	0,5 г 3 раза в день	После еды
Линезолид	0,6 г 2 раза в день	0,6 г 2 раза в день	Независимо от приема пищи

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

### **Нозокомиальная пневмония**

*Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония (НП) - пневмония, развивающаяся через 48 и более часов после госпитализации, при отсутствии инкубационного периода на момент поступления больного в стационар. Отдельно*

выделяют нозокомиальную пневмонию, связанную с ИВЛ. Это пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 часов от момента интубации и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков лёгочной инфекции на момент интубации (Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / Под ред. А.Г. Чучалина, Б.Р. 30 Гельфанда. - М.: 000 «Ярославский печатный двор», 2009. - 90 с. ).

### Эпидемиология

- третье место среди госпитальных инфекционных осложнений (15-18%)
- 4 до 10 случаев на 1000 госпитализированных больных в отделениях общего профиля
- 15-20% в отделениях интенсивной терапии
- 18-60% у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ)

С равной частотой у всех рас и обоих полов. Большая распространённость в старшей возрастной группе обусловлена наличием факторов риска, сопутствующих заболеваний и ослаблением иммунной защиты.

Летальность: в отделениях общего профиля - 8-20%; в отделениях интенсивной терапии – более 20%

### Классификация

**Классификация нозокомиальной пневмонии** ориентирована на выделение групп пациентов, имеющих **повышенный риск выделения бактерий с множественной антибиотикорезистентностью** и включает:

- раннюю (первые 5 дней с момента госпитализации). Возбудители обычно проявляют чувствительность к традиционным антибиотикам, пневмонию характеризует более благоприятное течение.
- позднюю (более 5 дней с момента госпитализации). Имеет риск полирезистентных возбудителей и более тяжелое течение.

**К факторам риска наличия полирезистентных возбудителей у больных ранней нозокомиальной пневмонией относятся:**

- Антибактериальная терапия в предшествующие 90 дней.
- Высокая распространенность антибиотикорезистентных возбудителей в отделениях стационара
- Острый дистресс-синдром легких у взрослых.
- Пребывание в стационаре более двух дней в предшествующие три месяца.
- Пребывание в домах престарелых, инвалидов и др.
- Гемодиализ в течение предшествующего месяца.
- Заболевание у родственника или близкого человека, вызванное антибиотикорезистентным возбудителем.
- Иммунодефицит любой природы.

### Этиология

Чаще всего – бактериальная, полимикробная этиология. В основном – грамотрицательные аэробы (*P. Aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp.) и грамположительные кокки (*S. aureus*). Редко встречаются анаэробы, легионеллы, вирусы и грибы (у пациентов со значительной иммуносупрессией) (Таблица 3.13). Распространённость полирезистентных возбудителей варьирует в различных стационарах и отделениях, что требует регулярного эпидемиологического мониторинга.

Деструктивную пневмонию вызывает *Pseudomonas aeruginosa*, характеризующаяся быстрым развитием некротизирующих процессов с образованием полостей, микроабсцессов, поражением мелких сосудов и геморрагиями.

Таблица 3.13.

#### Частота встречаемости возбудителей нозокомиальной пневмонии

Частота	Поздние пневмонии	Ранние; ранние и поздние	Дополнительные
---------	-------------------	--------------------------	----------------

встречаемости			факторы, влияющие на характер возбудителя
Часто	Pseudomonas aeruginosa K.Pneumoniae метициллинорезистентные S. aureus (MRSA) Acinetobacter spp (частота варьирует) L.pneumophilia (частота варьирует)	E.coli Enterobacter spp S.Marcescens Метициллинчувствительные S. aureus (MSSA) S.pneumoniae (частота варьирует) H. Influenzae	<b>Интубация</b> - Pseudomonas aeruginosa, стафилококки, Acinetobacter spp <b>Предшествующая антибактериальная терапия</b> -
Редко	S.maltophilia B.ceracia	Грам-положительные анаэробы	Pseudomonas aeruginosa, S. aureus (MRSA), K.Pneumoniae, E.coli, Acinetobacter spp <b>Аспирация</b> – анаэробы

### Патогенез

См. схемы 3.1-3.3.

### Клиническая картина

См. схему 3.4.

### Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагностика НП не так легка, как кажется на первый взгляд. В 10-29 % случаев диагноз НП не подтверждается данными аутопсии. А в 20-40% случаев НП остается нераспознанной при жизни.

Дифференциальный диагноз НП необходимо проводить с тромбоэмболией ветвей лёгочной артерии, осложненной инфарктом лёгкого, ателектазом, с лекарственными реакциями, острым респираторным дистресс-синдром и др.

#### Лучевая диагностика нозокомиальной пневмонии

1. Рентгенография грудной клетки в прямой и боковой проекциях - проводится у всех пациентов. Ложноотрицательные результаты у 10 %, при иммунодефицитах – до 20–30 %.

2. КТ органов грудной клетки

2.1. Для установления диагноза пневмонии:

- проводится у больных с высоким риском НП, но без типичных изменений на рентгенограмме грудной клетки. Сюда относятся больные с иммунодефицитом (ВИЧ-инфицированные, онкологические больные, пациенты на цитостатической и другой иммуносупрессивной терапии, пациенты, страдающие сахарным диабетом, алкоголизмом, пациенты с реакцией «трансплантат против хозяина».

- у больных на ИВЛ (т.к. диагностическая информация на рентгенограмме в прямой проекции малоинформативна для выявления инфильтрации в нижних долях лёгких).

2.2. С другими целями:

- с целью проведения дифференциального диагноза между инфильтрацией, ателектазом и плевритом;

- исключение фоновых заболеваний (ХОБЛ, рак легкого и метастатическое поражение легкого, тромбоэмболия лёгочной артерии, респираторный дистресс синдром, гиповентиляция и инфаркт лёгкого, отёк лёгких и др.)

- выявление динамики изменений в лёгких и оценка результатов лечения;

- определение точной локализации поражения перед бронхоскопией или бронхоальвеолярным

лаважем.

### Микробиологическая диагностика

#### Исследуемые среды:

Свободно откашливаемая **мокрота** (цитология по Граму и посев): трахеальный аспират (ТА); у интубированных пациентов - эндотрахеальная аспирация; роль инвазивных диагностических методов (бронхоальвеолярный лаваж, метод «защищённой щётки») остаётся противоречивой.

**Кровь**: целесообразно проведение забора крови для оценки бактериемии до начала лечения антибиотиками (кровь берется из двух вен).

Диагностический торакоцентез — проводится только при наличии плеврального выпота, если на боковой рентгенограмме определяется слой свободно смещаемой жидкости более 10 мм или при тяжёлом состоянии пациента с целью дифференциального диагноза параневмонического выпота и эмпиемы.

**Серологические исследования** – имеют ограниченную диагностическую ценность.

#### Особенности нозокомиальной пневмонии, вызванной грибами (наиболее часто - *Aspergillus spp.*)

Факторы риска:

- пациенты с реакцией «трансплантат против хозяина» при пересадке костного мозга;
- выраженная нейтропения на момент диагностики или в предыдущие два месяца (причем количество нейтрофилов должно быть менее  $0,5 \times 10^9 / л$  на протяжении более 10 дней). У таких пациентов частота НП, вызванной грибами, составляет 3-20%;
- использование системных глюкокортикостероидов более трех недель;
- использование иммунодепрессантов (анти-ФНО, циклоспорин, алемтузумаб и пр.) в предыдущие три месяца;
- синдром приобретенного иммунодефицита.

Грибковое заражение лёгких может произойти при высокой концентрации спор *Aspergillus spp.* в воздухе (например, в вентиляционной системе или при проведении ремонта).

Клиника грибковой нозокомиальной пневмонии неспецифична. Характерны рефрактерность к антибиотикам и высокая летальность.

При постановке диагноза обязательно учитывают факторы риска, клинические и рентгенологические признаки, выявление возбудителей в анализах мокроты или крови, выявление в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже антигена *Aspergillus* (галактоманна).

## Лечение

**Главные условия для выбора эффективной эмпирической терапии** (Таблицы 3.14, 3.15, 3.16):

1. Наличие у препарата широкого спектра активности в отношении актуальных возбудителей с учётом результатов исследования чувствительности флоры.
2. Учёт факторов риска для появления возбудителей с высоким уровнем резистентности.
3. Длительность госпитализации до момента возникновения пневмонии.

Таблица 3.14.

#### Эмпирическая терапия ранней (4 дня и менее) нозокомиальной пневмонии при отсутствии факторов риска появления возбудителей с высоким уровнем резистентности

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Escherichia coli</i>	Цефалоспорин III поколения без антисинегнойной активности (цефотаксим, цефтриаксон) Или

Энтеробактерии - <i>Klebsiella pneumoniae</i> - <i>Enterobacter spp</i> - <i>Proteus spp</i> - <i>Serratia marcescens</i>	Фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин) Или Пиперациллин/тазобактам
<ul style="list-style-type: none"> <li>• При высокой частоте MRSA в отделении необходимо рассмотреть вопрос о дополнительном назначении ванкомицина или линезолида</li> </ul>	

### **Противогрибковая терапия**

Применяется только в случае диагностики грибковой пневмонии. При обнаружении, на фоне проводимой антибактериальной терапии, микроорганизмов рода *Candida spp.* в материале из бронхов или трахеи у пациентов без иммуносупрессивной терапии противогрибковая терапия не назначается.

Основным препаратом при обнаружении аспергиллеза считается вориконазол. Использование амфотерицина В в этой ситуации нежелательно из-за высокой токсичности и малой эффективности. Препаратом второго ряда при отсутствии должного эффекта от вориконазола считается каспофунгин.

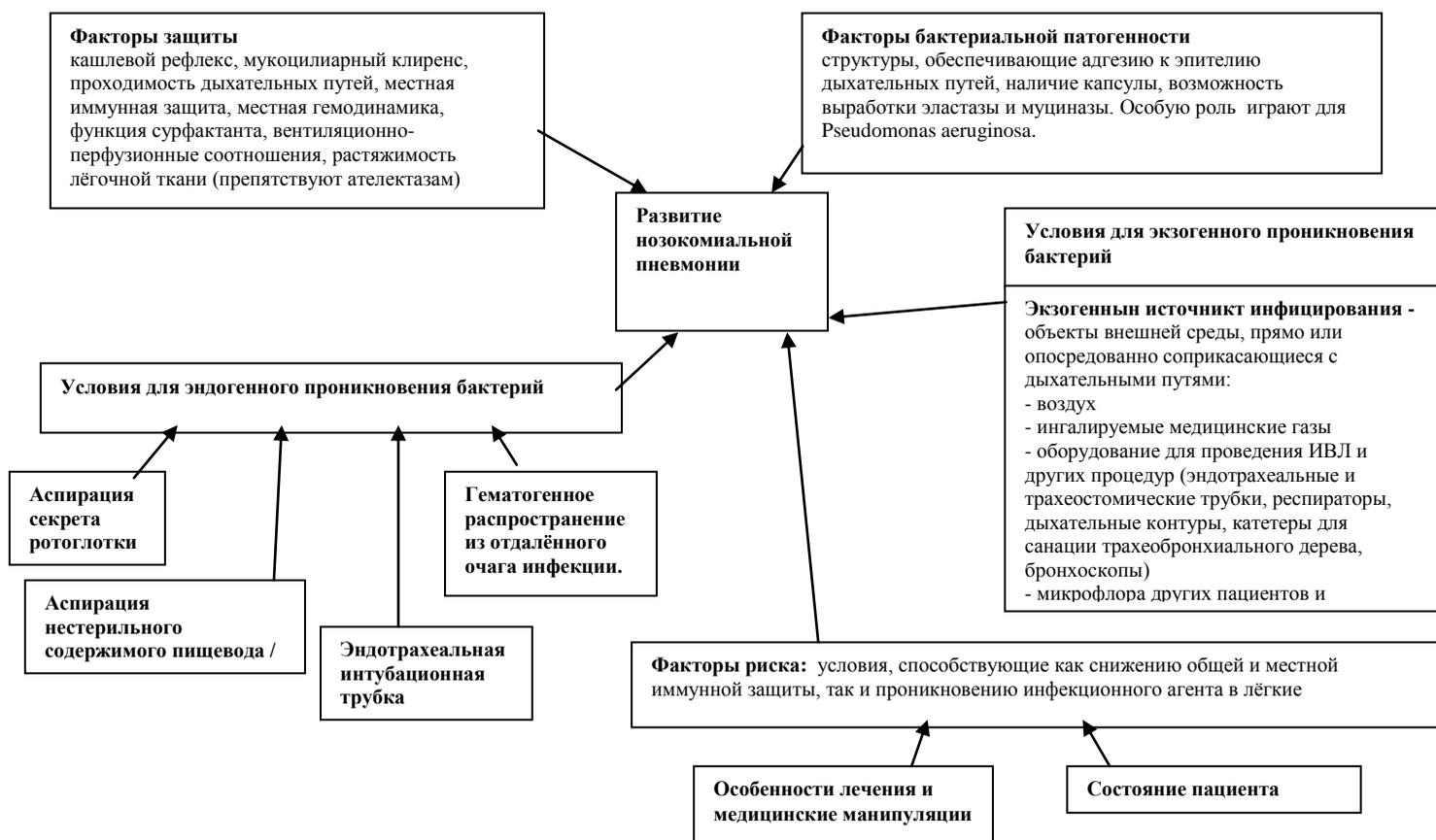
**Эмпирическая терапия поздней (5 дней и более) нозокомиальной пневмонии или при наличии факторов риска появления возбудителей с высоким уровнем резистентности**

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты <sup>1</sup>
Pseudomonas aeruginosa Enterobacteriaceae <sup>2</sup> Acinetobacter spp. <sup>3</sup> MRSA <sup>5</sup>	Карбапенем с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем) <i>или</i> Ингибиторзащищённый бета-лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам) <i>или</i> Цефалоспорин III-IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефепим) <sup>4</sup> <i>плюс</i> (при наличии факторов риска MRSA) Линезолид <i>или</i> Ванкомицин
<p><sup>1</sup> При необходимости к любому из режимов терапии может быть присоединён фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) или амикацин с учётом локальных данных чувствительности возбудителей</p> <p><sup>2</sup> При наличии БПРС-продуцирующих энтеробактерий препаратами выбора являются карбапенемы и цефоперазон/сульбактам</p> <p><sup>3</sup> Препаратами выбора при наличии Acinetobacter spp являются цефоперазон/сульбактам или карбапенемы</p> <p><sup>4</sup> Только при благоприятной ситуации с чувствительностью к данным препаратам</p> <p><sup>5</sup> Препаратом выбора при MRSA-пневмонии является линезолид. При недоступности линезолида и ванкомицина можно рассматривать вопрос о применении ко-тримоксазола и рифампицина</p>	

Рекомендуемая длительность терапии НП составляет 14–21 день. Сокращение сроков лечения возможно кроме тех случаев, если признана этиологическая роль неферментирующих микроорганизмов (*P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.), или выявления гнойных осложнений (эмпиема плевры, абсцедирование).

## Патогенез

### Общая схема патогенеза нозокомиальной пневмонии (Схема 3.1)

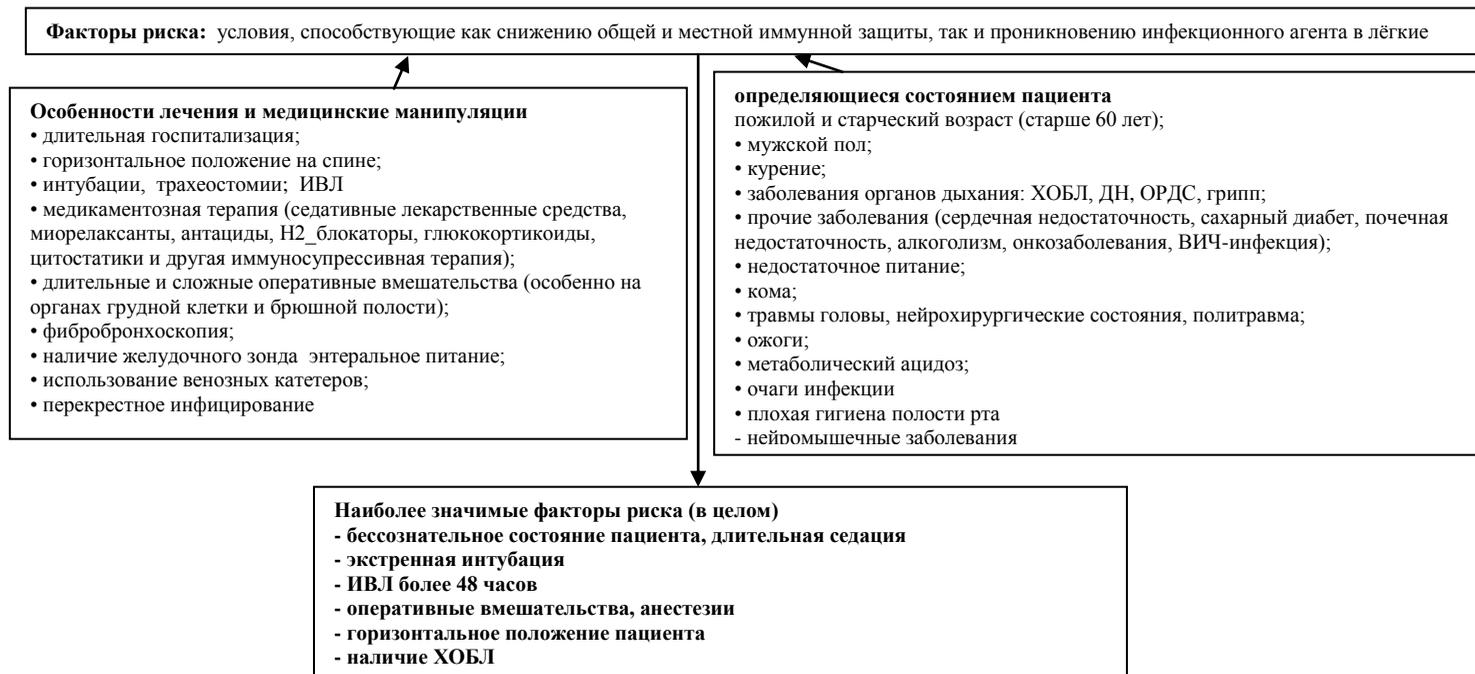


## Патогенез нозокомиальной пневмонии.

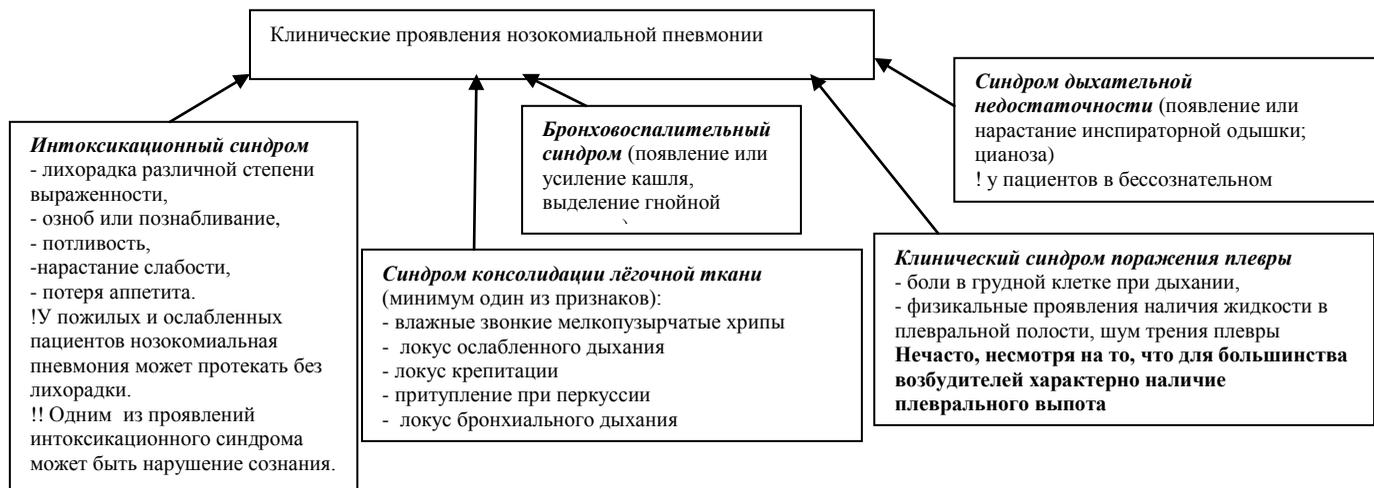
### Условия для эндогенного проникновения бактерий (Схема 3.2)



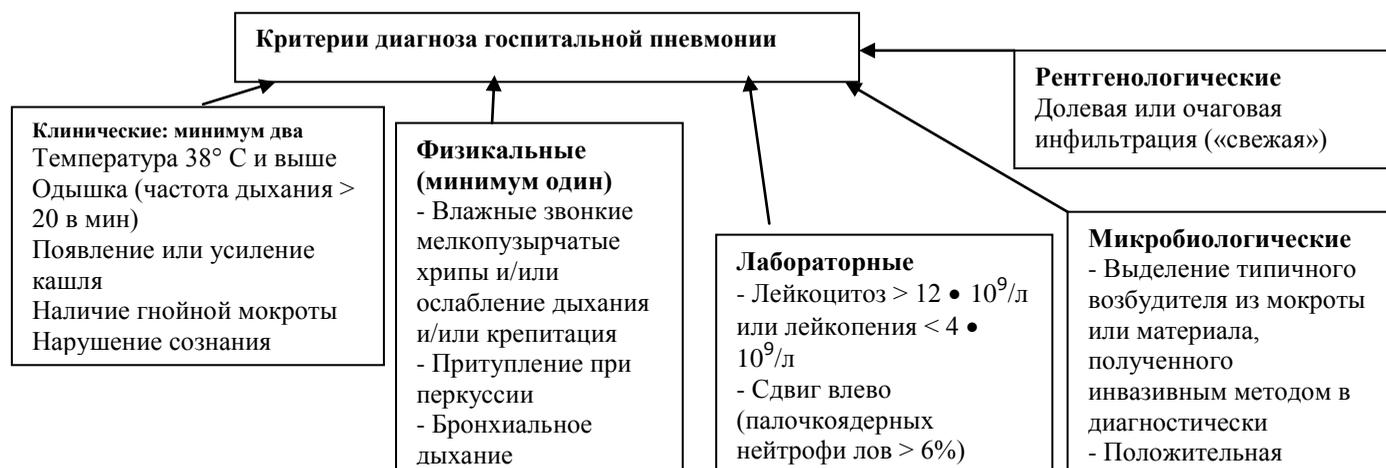
## Патогенез нозокомиальной пневмонии. Факторы риска (Схема 3.3)



## Клинические проявления нозокомиальной пневмонии (Схема 3.4)



## Диагностические критерии нозокомиальной пневмонии (Схема 3.5)



**Дозы АМП для лечения НП у взрослых пациентов  
с нормальной функцией почек и печени**

<b>Цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности</b>	
Цефотаксим	2 г 3-4 раза в сутки
Цефтриаксон	2 г 1-2 раза в сутки
<b>Цефалоспорины с антисинегнойной активностью</b>	
Цефепим	2 г 2-3 раза в сутки
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефоперазон	2-3 г 2-3 раза в сутки
<b>Карбапенемы</b>	
Дорипенем	0,5 г 3 раза в сутки (4-часовая инфузия)
Имипенем	0,5-1 г 4 раза в сутки или 1 г 3-4 раза в сутки
Меропенем	0,5 г 3-4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки (3-часовая инфузия)
Эртапенем	2 г 1 раз в сутки
<b>Ингибиторозащищённые бета-лактамы</b>	
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3-4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	2-4 г 2-3 раза в сутки
<b>Аминогликозиды</b>	
Амикацин	15-20 мг/кг 1 раз в сутки
Гентамицин	5-7 мг/кг 1 раз в сутки
<b>Фторхинолоны без антисинегнойной активности</b>	
Моксифлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
<b>Фторхинолоны с антисинегнойной активностью</b>	
Ципрофлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки
Левифлоксацин	500 мг 1-2 раза в сутки
<b>Антифолаты</b>	
Ко-тримоксазол	960-1920 мг 2 раза в сутки
<b>Рифампицины</b>	
Рифампицин	300-450 мг 2 раза в сутки
<b>Препараты с активностью против MRSA</b>	
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
Ванкомицин	15-20 мг/кг 2 раза в сутки
<b>Противогрибковые препараты</b>	
Вориконазол	Начальная доза – в/в 6 мг/кг 2 раза в первые сутки, затем 4 мг/кг 2 раза в сутки, затем – переход на пероральный приём
Каспофунгин	В первые сутки – 70 мг, затем – 50 мг/сут
Амфотерицин В	
Обычный	0,6-1,5 мг/кг/сут
Липидные формы	3-5 мг/кг/сут

### **Исходы нозокомиальной пневмонии**

Клиническими исходами НП могут являться: улучшение, разрешение, замедленное разрешение, рецидив, неэффективность терапии и летальный исход.

Рассматривая исход НП с микробиологической точки зрения можно выделить следующие варианты: эрадикация (исчезновение возбудителя), персистирование, суперинфекция (появление

нового возбудителя) или рецидив (эрадикация с последующим появлением прежнего возбудителя).

#### Другие направления терапии

1. **Профилактика тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии лёгочной артерии (гепарин)** – при отсутствии противопоказаний (недавний геморрагический инсульт, тяжёлые коагулопатии, тромбоцитопения, активное кровотечение).
2. **Профилактика стрессовых повреждений желудка** - Н<sub>2</sub>-блокаторы язв.
3. **Поликлональные внутривенные иммуноглобулины** (данные препараты рекомендованы больным НП с тяжёлым сепсисом и септическим шоком).
4. **Глюкокортикостероиды (ГКС):** внутривенное назначение гидрокортизона показано ТОЛЬКО тем больным с септическим шоком, которые не отвечают на инфузионную терапию и терапию вазопрессорами. У других пациентов, в том числе и адекватном ответе на вазопрессоры на фоне септического шока, нет необходимости использовать ГКС.
5. **Неинвазивная вентиляция лёгких (НВЛ).** У больных с НП, возникшей вне связи с ИВЛ, имеющих гипоксемию ( $PaO_2/FiO_2 < 250$  мм рт.ст.) и другие признаки острой дыхательной недостаточности (выраженная одышка в покое и ЧД  $> 30$  / мин), может быть предпринята попытка проведения НВЛ (при условии, что больным не показана немедленная интубация трахеи)
6. **Искусственная вентиляция лёгких** – по показаниям
7. **Физиотерапия (кинезитерапия):** эффективность у больных нозокомиальной пневмонией не доказана. Может быть рекомендована у больных с высоким риском развития НП.
8. **Санационная бронхоскопия:** используется в том случае, если имеется обструкция дыхательных путей густым секретом. Это связано и с необходимостью диагностики нарушений проходимости дыхательных путей. В других случаях санационную бронхоскопию при пневмонии у пациентов на ИВЛ не используют, т.к. имеется опасность повторного коллапса альвеол и удушья оксигенации.

#### Общая схема тактики ведения больного с подозрением на нозокомиальную пневмонию (Схема 3.6)



## **Аспирационная пневмония**

***Аспирационная пневмония (АП) – поражение легких вследствие аспирации большего или меньшего количества контаминированного содержимого носоглотки, ротовой полости или желудка с последующим развитием инфекционного процесса.***

Для проникновения патогенных возбудителей в легочную паренхиму и возникновения в ней бактериального процесса необходимо нарушение местной и общей сопротивляемости больного, а также наличие предрасполагающих факторов: нарушение сознания различного генеза (общая анестезия, алкогольное опьянение, черепно-мозговая травма, передозировка лекарственными средствами); заболевания центральной и периферической нервной системы (инсульт, опухоли ЦНС, метаболическая энцефалопатия, миастения, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, цереброваскулярные нарушения и др.); заболевания, нарушающие механизм акта глотания (дисфагия вследствие опухоли, ахалазии пищевода, трахеобронхиальных свищей, гастроэзофагальный рефлюкс – ГЭРБ); наличие патогенной микрофлоры в ротовой полости и верхних дыхательных путях (пародонтоз, гингивит, травма лица, шеи, опухоли трахеи и др.); повреждение верхних отделов дыхательных путей и пищевого канала вследствие механических и ятрогенных манипуляций: эндотрахеальные и назогастральные зонды, трахеостомия, различный генез рвоты. Данный вид пневмонии составляет 6-9% от всех внебольничных. В отделениях интенсивной терапии АП составляет около 23% от пневмоний тяжелого течения.

### **Патогенез**

Развитие АП определяется количеством и характером аспирированного содержимого (кислое содержимое желудка или нейтральное содержимое ротоглотки, жидкое, вязкое или с инородными частицами, инфицированное или стерильное). Возникновение АП после аспирации зависит от количества бактерий, достигающих терминальных бронхиол, их вирулентности и от состояния защиты нижних дыхательных путей. АП развивается либо в случае попадания большого количества инфицированного содержимого, когда естественные защитные механизмы мукоцилиарного клиренса "не справляются с нагрузкой", либо при действии на нижние дыхательные пути агрессивного (с низким рН) аспирата. Аспирация в трахеобронхиальное дерево может иметь различные последствия: от полного отсутствия каких-либо клинических событий до развития острого респираторного дистресс-синдрома, дыхательной недостаточности и смерти больного. В 1975 г. J. Bartlett и S. Gorbach предложили рассматривать аспирационный синдром как тройную угрозу:

- 1) механической обструкции дыхательных путей (МОДП);
- 2) острого химического пневмонита (ОХП);
- 3) бактериальной пневмонии.

Очевидно, что лишь последняя патология может быть отнесена к категории АП, первые две могут рассматриваться как состояния, способные приводить к развитию АП примерно в 30% случаев.

**Механическая обструкция** нижних дыхательных путей вызывается аспирацией биологически инертных жидкостей или твердых частиц. Симптомы обструкции зависят от диаметра, как объекта, так и дыхательных путей. Обструкция верхнего отдела трахеи может вызвать острое апноэ, часто с афонией и быстрым наступлением смерти. Обструкция дистальных дыхательных путей вызывает раздражающий хронический кашель и иногда рецидивирующие инфекции дистальнее места обструкции. Ателектаз или перераздувание затронутого легкого лучше видны на рентгенограмме грудной клетки, сделанной на выдохе; частичная обструкция с "воздушной ловушкой" ведет в этой фазе дыхания к смещению сердечной тени в сторону от пораженного легкого. Другой диагностический признак - рецидивирующая инфекция паренхимы одного и того же легочного сегмента. Лечение состоит в удалении аспирированного объекта с помощью бронхоскопии.

**Химический пневмонит** возникает, когда аспирированный материал токсичен для

лёгких, характеризующийся острым воспалением бронхов и легочной паренхимы в ответ на воздействие аспирированного материала. «Агрессивными» веществами, способными вызвать острый химический пневмонит, могут быть кислый, богатый ферментами желудочный сок (синдром Мендельсона), минеральные масла, гидрокарбонат. Патогенез повреждения трахеи, бронхов и легочной паренхимы типичен и напоминает химический ожог. Определенную роль играет локальное воздействие химически активного травмирующего агента на легочную паренхиму, что способствует «взрывному» выбросу биологически активных веществ (БАВ). В первые 10 мин после аспирации развивается гипоксемия - важнейший синдром при любом типе аспирации. **Синдром Мендельсона** - аспирационный пневмонит - гиперергическая реакция на аспирацию в дыхательные пути кислого желудочного содержимого. Способствующие факторы: алкогольное опьянение, кашель, одышка, положение Тренделенбурга, парез мышц глотки, гортани и желудочно-кишечного тракта. Основными определяющими факторами возникновения этого состояния являются: рефлексорный бронхоспазм; повреждение системы сурфактанта; ателектазирование части легкого; снижение легочной перфузии и открытие внутрилегочных артериовенозных шунтов; прямое повреждение альвеол.

Синдром Мендельсона развивается быстро. Ларинго- и бронхиолоспазм наступают остро в момент аспирации, появляются выраженный цианоз кожных покровов, мучительный кашель, тахипноэ с экспираторной одышкой и участием в акте дыхания вспомогательных мышц, тахикардия, экстрасистолия, повышение с последующим снижением АД, выраженное повышение центрального венозного давления. Нарастает отёк лёгких, гипоксемия, развивается гипоксическая энцефалопатия, нарушается сознание. Острый химический пневмонит также характеризуется лихорадкой, лейкоцитозом; при рентгенологическом исследовании выявляется легочный инфильтрат в задних сегментах верхних долей легких или верхних сегментах нижних долей, то есть тех отделах, куда с большей или меньшей вероятностью попадает аспирированное содержимое (при горизонтальном положении больного). Бактериальная инфекция присоединяется позже. Возникает ОРДС. В этом случае процесс может развиваться по двум сценариям: в одних случаях гипоксемия и легочная инфильтрация разрешаются в ближайшие дни, даже без специального лечения, в других – после периода кажущегося улучшения (2-5 сутки) вновь появляется лихорадка, признаки дыхательной недостаточности и продуктивный кашель, что свидетельствует о развитии вторичной бактериальной пневмонии. Часто назначают кортикостероиды и антибиотики, но их эффективность не доказана. Важнейший компонент лечения - поддержка дыхания с использованием кислорода и при необходимости ИВЛ. Последние исследования этой формы пневмонита позволяют выделить следующие типы его течения:

1. быстрое выздоровление в соответствии с описанием, сделанным Мендельсоном;
2. прогрессирование с развитием острого респираторного дистресс-синдрома;
3. развитие бактериальной суперинфекции.

Смерть наступает от некупируемого отека легких и составляет от 30 до 50%.

**Бактериальная инфекция** нижних дыхательных путей - самая частая форма АП. Обычными возбудителями служат анаэробные бактерии, населяющие десневую борозду. Болезнь начинается и развивается медленнее, чем пневмония, вызванная аспирацией кислого желудочного сока. Характерны продромальный период и ряд типичных признаков инфекционного процесса в легких - лихорадка, симптомы интоксикации, кашель, лейкоцитоз, дыхательная недостаточность и выявляемые при рентгенологическом обследовании очаги инфильтрации в легких. Нередко пациенты обращаются в подострую стадию с осложнениями в виде легочных абсцессов или эмпиемы.

### **Этиология**

Этиология большинства АП полимикробная. Причинными факторами АП у более 50 % больных являются анаэробы (*Prevotella melanogenica*; *Porphyromonas spp.*; *Fusobacterium nucleatum*; *Fusobacterium necrophorum*; *Bacteroides spp.* (*B. buccae*, *B. oris*, *B. oralis* и др.); *Veilonella parvula*; *Streptococcus intermedius*, чаще констатируется комбинация нескольких микроорганизмов (как минимум, двух видов), реже отмечена комбинация анаэробов и аэробов (40% случаев) и еще

реже – только аэробные (*Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus viridans*; *Haemophilus influenzae* (особенно *mun b*); *Eikenella corrodens*; *Klebsiella pneumoniae*; *Escherichia coli*; *Enterobacter cloacae*; *Proteus mirabilis*; *Pseudomonas aeruginosa*) виды (10%).

Микробиологический субстрат внутрибольничной АП несколько отличается от такового внебольничных случаев заболевания. Важным фактором развития АП является уровень рН содержимого желудка. В норме желудочное содержимое стерильно, но при длительном применении антисекреторных средств (группа H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов или ингибиторов протонной помпы) создаются благоприятные условия для контаминации желудка тонкокишечной флоры. Применение с различными целями (для динамической аспирации содержимого или для зондового энтерального питания) назогастральных зондов – повышает вероятность аспирации, способствует колонизации ротоглотки грамотрицательной кишечной флорой, *S. aureus*. Среди этиологических факторов АП у тяжёлых больных, длительное время находящихся на стационарном лечении, отмечают доминирование грамотрицательной кишечной флоры в сочетании с анаэробами. **Факторами риска колонизации грамотрицательными микроорганизмами являются:** кома; интубация трахеи; оперативное вмешательство; сахарный диабет; хронические лёгочные заболевания; снижение питательного статуса; почечная недостаточность; предшествующая терапия антибиотиками; курение; длительная госпитализация.

### Клиническое течение

Клиническое течение АП зависит от многих факторов. **Крупные инородные тела** (например, куски плохо пережеванной пищи) могут задерживаться в гортани или трахее, приводя к развитию афонии, цианозу, острой дыхательной недостаточности, реже потере сознания и даже внезапной смерти.

Когда происходит **частичная обструкция трахеи**, то возникает стридорозное дыхание двухфазного характера с свистящими хрипами, однако при продвижении инородного тела дистальнее стридор инспираторного характера становится менее выраженным.

**При попадании инородного тела в главный бронх** появляются односторонние свистящие хрипы вследствие турбулентности воздушных потоков, рефлекторного бронхоспазма.

При **обструкции долевого или сегментарного бронха** аускультативная картина выявляет асимметрию дыхания с локальными свистящими хрипами.

**При аспирации инородных тел небольшого размера** раздражается соответствующий отдел бронхиального дерева, возникают: тошнота, рвота и лихорадка. По ослаблению дыхания при развитии ателектаза части легкого можно предположить локализацию аспирации.

АП может рассматриваться как вариант плеврорегочной инфекции. А при отсутствии терапии АП проходят следующие **этапы развития:**

- пневмонит (пневмония);
- некротизирующая пневмония (с формированием очагов деструкции в легочной ткани более 1 см, без уровня жидкости);
- абсцедирование (одиночные и множественные полости в легких более 2 см);
- эмпиема плевры.

Локализация инфекционных очагов, распределение аспирированного материала зависят от положения тела больного в момент аспирации. Чаще всего АП развивается в задних сегментах верхних долей и верхних сегментах нижних долей (зависимые сегменты), если аспирация произошла в то время, когда больной находился в горизонтальном положении, и в нижних долях (больше справа), если больной находился в вертикальной позиции.

АП развивается постепенно, отсутствует острое начало, чем отличается течение от пневмонии, вызванной типичными внебольничными штаммами (например, пневмококком) (табл. 2). У большинства больных после аспирации спустя 8–14 дней могут развиваться абсцессы лёгких, эмпиема плевры. В случаях развития очагов

деструкции половину больных беспокоит продукция мокроты со зловонным гнилостным запахом, реже беспокоит кровохарканье.

Отсутствие гнилостного запаха даже при формировании абсцесса не исключает значения анаэробов в генезе АП, т.к. некоторые анаэробные микроорганизмы (микроаэрофильные стрептококки) не приводят к образованию продуктов метаболизма, обладающих гнилостным запахом. Другие симптомы АП не отличаются от других форм пневмонии: кашель, диспноэ, плевральные боли, лихорадка, лейкоцитоз. Однако у многих больных их развитию предшествуют несколько дней, а иногда и недель маловыраженных клинических признаков (слабость, субфебрильная лихорадка, кашель, у ряда больных – снижение веса и анемия). Особенностью АП, вызванной анаэробами бактериями, является отсутствие ознобов. К важным особенностям клинической картины можно отнести фоновые состояния больного: болезни периодонта, нарушение глоточного рефлекса, алкоголизм, эпизоды нарушения сознания.

#### **Характерные клинические особенности аспирационной пневмонии:**

- постепенное начало
- документированная аспирация или факторы, предрасполагающие к ее развитию
- отсутствие ознобов
- зловонный запах мокроты, плевральной жидкости
- локализация пневмонии в зависимых сегментах
- некротизирующая пневмония, абсцесс, эмпиема
- наличие газа над экссудатом в плевральной полости
- красная флюоресценция мокроты/ плевральной жидкости в ультрафиолетовом свете (инфекция, вызванная *Porphyromonas*)
- отсутствие роста микроорганизмов в аэробных условиях.

#### **Диагностика**

Для АП отсутствуют специфические методы диагностики. Диагноз устанавливается на основании доказанной или предполагаемой аспирации у пациентов с наличием факторов риска, легочной инфильтрации типичной локализации, упомянутой выше, признаков гипоксемии, лихорадки, наличия лейкоцитоза.

Важным этапом диагностики является бактериологическое исследование. Получение культуры анаэробных микроорганизмов является довольно сложной задачей и требует соблюдения, как минимум, трех условий: правильный забор материала, его транспорт и посев на специальные среды.

В связи со сложностью с забора, хранения, транспортировки мокроты в анаэробных условиях, с высокой вероятностью контаминации мокроты флорой ротоглотки при сборе, рутинное исследование мокроты не всегда позволяет установить истинную этиологию пневмонии. Все эти моменты повышают вероятность ложноположительных или ложноотрицательных результатов. **Анализ мокроты по Граму с дальнейшим культуральным исследованием** аэробной флоры может помочь в диагностике грамотрицательных аэробных бактерий кишечной, а при определении чувствительности к антибиотикам позволит выбрать должный препарат для лечения.

Информативными и высокоспецифичными методами получения материала для бактериологического исследования являются **бронхоальвеолярный лаваж и защищенная браш-биопсия**, при которых возможен забор бронхиального секрета для дальнейшего определения аэробных и анаэробных бактерий. При тяжелом течении АП и присоединившихся осложнениях необходимо **микробиологическое исследование крови, плеврального экссудата, содержимого полости абсцесса**. Возможно получение материала при фибробронхоскопическом исследовании с использованием бронхиальной щетки, защищенной от контаминации внутри двойного телескопического катетера, закрытого биodeградирующей пробкой (метод защищенной щеточной биопсии). Полученный материал немедленно помещается в транспортную емкость с анаэробной средой и быстро доставляется в микробиологическую лабораторию.

Используется также **метод транстрахеальной аспирации**. При наличии эмпиемы исследование плевральной жидкости может позволить установить этиологию воспалительного процесса. Положительные результаты гемокультуры также дают возможность идентифицировать причинный патоген, хотя АП не всегда сопровождается бактериемией. Определенное значение имеет выбор сред для культивирования анаэробов.

## Лечение

Аспирация – это состояние, требующее экстренной помощи для скорейшего купирования бронхоспазма и гипоксемии.

В первую очередь необходимо обеспечить адекватное дренирование верхних дыхательных путей, особенно при наличии интубационной трубки и зонда для энтерального питания, по возможности удалить назогастральный зонд.

Оксигенотерапия – также необходимый компонент инициальной терапии.

В тяжелых случаях показана интубация трахеи и проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с повышенным дыхательным объемом.

Санационная бронхоскопия рекомендована в случае санации дыхательных путей от инородных тел, после чего необходимы мероприятия по стабилизации гемодинамики, проведение инфузионной терапии.

Методы лечения **острого респираторного дистресс-синдрома** вследствие аспирации включают экстракорпоральную мембранную оксигенацию, ИВЛ, заместительную терапию сурфактантом и биохимические, иммунологические средства коррекции клеточного повреждения.

**При химическом пневмоните** не требуется проведение АБТ. Однако, при "внутрибольничной" аспирации, которая развивается на общем тяжелом преморбидном фоне (нейтропения, декомпенсированный сахарный диабет) ряд врачей для "подстраховки" все же используют антибиотики широкого спектра для снижения вероятности развития пневмоний. Основным компонентом лечения **развившейся АП** является ранняя АБТ (Таблица 3.17).

Выбор антибиотика зависит от тяжести АП, окружения, в котором возникла пневмония, и наличия или отсутствия факторов риска колонизации дыхательных путей грамотрицательными микроорганизмами. В основном руководствуются эмпирическим выбором препаратов.

Основной причиной АП, возникшей вне стационара, являются анаэробы, поэтому назначаемые антибиотики должны быть активными по отношению к ним (*Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides spp.*, анаэробные и микроаэрофильные *Streptococci*). Терапия в большинстве случаев является эмпирической.

В случаях внебольничной АП исследователи рекомендуют включать в схему эмпирической АБТ ингибиторзащищенные β-лактамы (амоксициллин/клавуланат), цефоперазон/сульбактам или β-лактамы антибиотик в комбинации с метронидазолом. Ингибиторзащищенные β-лактамы (например амоксициллин/клавуланат активен в отношении аэробных грамположительных кокков, энтеробактерий и анаэробов) являются препаратами выбора для монотерапии АП. Метронидазол не следует применять в режиме монотерапии. К препаратам первой линии для терапии АП некоторые согласительные документы относят также и защищенные пенициллины (комбинация β-лактама + ингибитор β-лактамаз). Высокая эффективность **амоксициллина/клавуланата** была продемонстрирована в мультицентровом проспективном исследовании. Из группы цефалоспоринов наибольшую активность по отношению к анаэробам имеют цефамицины (**цефокситин, цефотетан, цефметазол**), однако до 30% микроорганизмов группы *B.fragilis* резистентны к ним.

Среди перспективных препаратов для терапии АП необходимо отметить новые фторхинолоны моксифлоксацин, гатифлоксацин и тровафлоксацин. Современные фторхинолоны, такие как левофлоксацин и моксифлоксацин, создают в ткани легкого и эндобронхиальном секрете высокие бактерицидные концентрации и обладают определенной антианаэробной активностью, поэтому их можно использовать как препараты резерва, особенно при аллергии на β-лактамы.

К эффективной эмпирической терапии АП также относят комбинацию внутривенных **пенициллина G и метронидазола** (500 мг каждые 8-12 часов). Препаратом выбора может быть клиндамицин (внутривенно 600 мг каждые 8 ч с последующим переходом на прием per os 300 мг каждые 6 ч), который обладает большей активностью в отношении анаэробов по сравнению с пенициллином.

Карбапенемы (**имипенем/циластатин** и **меропенем**) обладают высокой активностью против анаэробов, поэтому они могут быть использованы при АП, особенно при их тяжелом течении.

**Внутрибольничная АП** требует немедленной эмпирической деэскалационной АБТ. Необходим особый подход к выбору антибактериального препарата из-за высокой вероятности развития инфекционного процесса, вызванного полирезистентными нозокомиальными штаммами аэробных грамотрицательных бактерий (представителями Enterobacteriaceae и неферментирующими бактериями). В отделении реанимации и интенсивной терапии, а также при развитии пневмонии у больных, находящихся в стационаре более 5 дней, «проблемными» возбудителями являются *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* У пациентов в коме после тяжелой травмы центральной нервной системы при наличии декомпенсированных почечной патологии и сахарного диабета, к указанным выше патогенам присоединяется полирезистентный *S. aureus*.

Таблица 3.17.

### Эмпирическая терапия аспирационной пневмонии

	Препараты выбора	Альтернативная терапия
«Внебольничная» пневмония	Амоксициллин/ клавуланат – 1,2 г в/в каждые 6-8 часов* Цефокситин - 2 г в/в каждые 8 часов Цефоперзон/ Сульбактам - 2-4 г в/в каждые 12 час	Моксифлоксацин - 0,4 г в/в 1 раз в сутки* Левифлоксацин - 0,5 г в/в 1 раз в сутки* Цефтриаксон - 1-2 г в/в 1 раз в сутки + метронидазол 500 мг в/в каждые 8-12 часов Цефотаксим - 1-2 г в/в каждые 8 часов + метронидазол 500 мг в/в каждые 8-12 часов
«Внутрибольничная» пневмония	Цефепим - 2 г в/в каждые 12 часов + метронидазол 500 мг в/в каждые 8-12 часов Цефтазидим - 2 г в/в каждые 8-12 часов + амикацин 15 мг/кг в сутки в/в каждые 12 часов + метронидазол 500 мг в/в каждые 8-12 часов или + клиндамицин 450-900 мг в/в каждые 8 часов Цефоперазон/сульбактам - 2-4 г в/в каждые 12 час	Пиперациллин/тазобактам - 3,375 г в/в каждые 6 часов или 4,5 г в/в каждые 8 часов Моксифлоксацин - 0,4 г в/в 1 раз в сутки* Левифлоксацин - 0,5 г в/в 1 раз в сутки* Азтреонам - 2 г в/в каждые 8 часов + клиндамицин 600-900 мг в/в каждые 8 часов При высокой вероятности инфекций, вызванных MRSA включить в схемы терапии: Ванкомицин – 1 г в/в каждые 12 часов в виде медленной (за 30-60 мин) инфузии или тейкоплагин - в/в (болусно или капельно) или в/м 400 мг 1-2 раза в сутки

Способ введения антибиотика определяется тяжестью АП. Больные с тяжелой пневмонией и осложненными формами заболевания должны получать парентеральную терапию. При менее тяжелом течении возможно назначение пероральных препаратов. Ответ на АБТ у 80% больных с АП отмечается в течение первых 5 дней лечения.

При позитивном ответе на лечение на 7-е сутки отпадает необходимость продолжения антибиотикотерапии. При тяжелом течении заболевания, особенно "внутрибольничной" АП,

когда процесс вызван резистентными возбудителями, такими как *P.aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, рекомендуется продлить прием антибиотиков до 2-3 недель. Продолжительность курса АБТ у больных с АП без абсцесса или эмпиемы составляет около 14 дней. При наличии абсцесса лихорадка может сохраняться 5-10 дней и более, несмотря на адекватную терапию.

Больным с абсцессами и эмпиемами необходимо назначение парентеральной терапии до достижения клинического эффекта: снижения лихорадки, определения тенденции к нормализации количества лейкоцитов, уменьшения выраженности кашля и диспноэ. При условии нормальной абсорбции из пищеварительного тракта возможен переход на терапию антибиотиками *per os* (клиндамицин 300 мг каждые 6 ч; амоксициллин 500 мг каждые 8 ч + метронидазол 500 мг каждые 6-8 ч; амоксициллин/клавуланат 625 мг каждые 8 ч). Рекомендуемая длительность АБТ у больных с абсцессом легких и эмпиемой плевры составляет 2-3 мес.

К *хирургическим методам лечения АП* относятся дренирование абсцессов, фибробронхоскопия, трансбронхиальная катетеризация, чрескожная катетеризация полости периферического абсцесса. Хирургическое вмешательство показано при больших размерах абсцесса (более 6 см) и при осложнении его легочным кровотечением, а также в случае формирования бронхоплевральной фистулы.

## **Профилактика АП**

АП удаётся эффективно предупредить "малыми" материальными затратами:

- адекватная предоперационная подготовка
- гигиене полости рта
- своевременная санация зубов
- поднятие головного конца кровати (под углом 30-45°)
- аспирация желудочного содержимого
- зондовое питание
- санация верхних дыхательных путей (подсвязочного пространства).

К сожалению, использование антибиотиков для профилактики аспирационных пневмоний, особенно у тяжелых стационарных больных, не оправдано ввиду клинической неэффективности и риска селекции резистентной флоры.

## **Пневмонии у больных с иммунодефицитными состояниями**

*Пневмонии при иммунодефицитных состояниях представляют собой довольно частое патологическое явление у пациентов данной группы. Нарушение иммунного статуса влияет на различные процессы, которые в норме обеспечивают защиту трахеобронхиального дерева от проникновения и инвазии бактериальных, вирусных и других микробиологических агентов.*

При иммунодефицитах происходит изменение состава микрофлоры ротовой полости, нарушается мукоцилиарный транспорт, повреждаются местные неспецифические системы защиты (снижение активности альвеолярных макрофагов, уровня комплимента и секреторного IgA), страдают специфические механизмы защиты (клеточно-опосредованные и гуморальные). Все это создает условия для колонизации нижних дыхательных путей патогенными и условно-патогенными микроорганизмами и возникновения воспалительных процессов в паренхиме легкого.

Необходимо отметить, что не только СПИД является причиной иммунодефицитных состояний, сопровождающихся пневмониями. К ним с той или иной частотой встречаемости можно относить следующие патологии.

- 1) Злокачественные новообразования.
- 2) Состояния после трансплантации органов и тканей (в том числе, костного мозга).
- 3) Патологии с формированием врожденного или приобретенного

гуморального или клеточно-опосредованного иммунодефицита (приобретенная гипогаммаглобулинемия, множественная миелома, тимома с гипогаммаглобулинемией, селективный дефицит IgA или IgG, Ходжкинские и неходжкинские лимфомы).

В той или иной степени, к этой группе можно относить «неспецифические» заболевания, сопровождающиеся определенной степенью выраженности иммунодефицита: диффузные заболевания соединительной ткани, ХОБЛ, сахарный диабет, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, амилоидоз, бериллиоз. Общие особенности с группой пневмоний у лиц с иммунодефицитами по возбудителям и клинической картине также имеют пневмонии, развившиеся на фоне терапии кортикостероидами (при различных нозологиях) и у лиц пожилого и старческого возраста.

Наиболее часто возбудителями пневмонии у лиц с иммунодефицитными состояниями являются: *Haemophilus influenzae*; *Legionella species*; *Staphylococcus aureus*; *Pneumocystis carini*; Простейшие; Грибы; Вирусы (цитомегаловирус, вирус Herpes и ряд других); Микобактерии туберкулеза.

Пневмонии, вызванные *Pneumocystis carini*, отличаются особенно тяжелым течением и высокой летальностью. У пациентов с иммунодефицитными состояниями молодого и среднего возраста около 30% пневмоний вызываются внутриклеточными возбудителями, такими как: *Mycoplasma*; *Chlamydia species*; *Legionella species*.

У пожилых пациентов (без других факторов, приводящих к иммунодефициту) микоплазма практически никогда не является возбудителем пневмоний, и они чаще вызываются пневмококками, *Haemophilus influenzae* и вирусами.

У всех групп пациентов при длительном применении цитостатиков или глюкокортикоидов повышается риск возникновения пневмоний, вызванных *Pneumocystis carini* или *Nocardia asteroides*.

#### **Пневмонии при ВИЧ-инфекции**

Иммунодефицитное состояние, которое наиболее часто упоминается в связи с пневмониями это – ВИЧ-инфекция. Данный факт обуславливается как достаточно частой встречаемостью этой инфекции среди всех иммунодефицитных состояний, так и социальной значимостью заболевания. При этом поражения респираторного тракта при ВИЧ-инфекции являются основной причиной смертности и одной из самых ярких в клинической картине этого заболевания. Более чем у 80% больных ВИЧ-инфекцией диагностируются поражения легких (Таблица 3.18).

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции, когда количество CD4-лимфоцитов относительно сохранено, не существует каких-либо особенностей по заболеваниям органов дыхания у лиц с ВИЧ-инфекцией. А, вот после снижения их уровня ниже 20% от должного (около 200 клеток/мм<sup>3</sup>) пациенты попадают в группу риска по оппортунистическим инфекциям. Хотя при ВИЧ-инфекции наиболее часто диагностируемой из оппортунистических инфекций является пневмоцистная пневмония, встречаются и другие протозойные, бактериальные, грибковые, микобактериальные нетуберкулезной этиологии поражения легких.

Среди всех **бактериальных возбудителей** у данной группы пациентов наибольшее распространение носят пневмококковые пневмонии, определяющиеся в 5 раз чаще, чем в остальной популяции. Кроме пневмококковых, распространены и пневмонии вызванные другими бактериальными возбудителями описанными выше, как характерные для лиц с иммунодефицитными состояниями (*Haemophilus influenzae*, *Legionella species* и др.).

Бактериальные пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных часто сопровождаются бактериемией и могут рецидивировать даже после адекватной терапии. В частности, такое рецидивирующее течение характерно для пневмоний, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*. В большинстве случаев при данном возбудителе клиническая картина пневмонии имеет вялотекущее течение. Эти пневмонии достаточно хорошо поддаются лечению, но очень часто рецидивируют (до 80% случаев), что требует длительной мощной антибиотикотерапии.

Пневмонии, вызванные *Nocardia asteroides*, клинически протекают с лихорадкой, болью

в грудной клетке, кашлем, одышкой. Рентгенологически находят поражение верхних долей легких в виде полостей, усиления легочного рисунка или интерстициальных инфильтратов. Обнаруживается также увеличение внутригрудных лимфатических узлов, выпот в плевральную полость. Трудности в диагностике связаны со схожестью в клинической и, особенно, рентгенологической картине с туберкулезным процессом.

У ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих контакт с сельскохозяйственными животными и почвой, диагностируют пневмонии вызванные *Rhodococcus equi*. Клинически они характеризуются лихорадкой, кашлем, болями в грудной клетке плеврального характера, быстрой утомляемостью, нарастающей одышкой в течение 2-3 недель. Рентгенологически определяются признаки плеврита, в том числе экссудативного, усиление легочного рисунка, возможно формирование полостей.

Различные бактериальные возбудители отмечаются у пациентов с ВИЧ-инфекцией у которых возникает нозокомиальная пневмония. Часто в таком случае обнаруживается *S.aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, кишечная грамотрицательная флора.

**Вирусные** пневмонии часто связаны с **цитомегаловирусом**. Связано это с тем, что больные СПИДом имеют латентную цитомегаловирусную инфекцию. Поэтому заболевание может начинаться без выраженной клинической картины, рентгенологическая картина в этом случае малоспецифична. Наиболее информативным является гистологическое исследование паренхимы легкого, полученное в ходе бронхоскопии с трахеобронхиальной биопсией. Необходимо помнить, что цитомегаловирусная инфекция может служить фоном для других легочных инфекций, например, пневмоцистной пневмонии.

Вирус **герпеса** достаточно редко поражает легочную паренхиму, при этом выделяют его из дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных достаточно часто. Диагноз пневмонии, вызванной именно вирусом герпеса, может быть установлен при его обнаружении в легочной ткани и отсутствии другой патогенной флоры.

**Атипичный микобактериоз.** Речь идет о нетуберкулезном поражении легких различными видами микобактерий. Наиболее часто у лиц с ВИЧ-инфекцией встречается комплекс: *Mycobacterium avium u intracellulare* (МАК-комплекс). Этот комплекс микобактерий склонен к генерализации с повреждением различных органов и тканей уже на ранних стадиях болезни. Часто поражение лёгочной паренхимы является первичным в этом процессе. Рентгенологическая диагностика достаточно хорошая и подтверждается бронхоскопически. В схеме лечения первой линии используется рифабутин, при неэффективности – макролиды (klarитромицин, азитромицин).

Вторую по значимости из нетуберкулезных микобактерий представляет *Mycobacterium cansasii*. Пневмонии, вызванные данным возбудителем клинически характеризуются лихорадкой, кашлем, одышкой. Рентгенологически определяются тонкостенные полости и сетчатые инфильтраты. Остальные виды нетуберкулезных микобактерий имеют меньшее клиническое значение.

**Грибковые инфекции.** При криптококкозе легкие рассматриваются как самое поражаемое место при СПИДе (10-30% случаев инфицирования). При этом пневмония протекает достаточно скрыто, описаны случаи спонтанного разрешения. Данная особенность обуславливает и плохую диагностику криптококкового поражения легкого. Клинически у больных могут определяться кашель с мокротой, иногда с прожилками крови, тупые ноющие боли в грудной клетке, одышка, иногда приступы удушья. Рентгенологически обнаруживаются фокальные или диффузные «монетовидные» инфильтраты (до 7 см в диаметре). Менее часто встречаются большие нечеткие инфильтраты, полостные образования, лимфаденопатия и плевральный выпот.

**Протозойные пневмонии.** Токсоплазмозные пневмонии могут выступать как самостоятельный процесс или как осложнения поражения ЦНС. Клинически проявляются, лихорадкой, сухим кашлем, быстро прогрессирующей одышкой с системными реакциями по типу септического шока (гипотензия, метаболический ацидоз, ДВС). Рентгенологически определяются инфильтраты или усиления легочного рисунка.

Возбудители **стронгилоидоза** и **криптоспоридиоза** могут вызывать поражения легких у больных с поражением желудочно-кишечного тракта этой этиологии. Клиническая и рентгенологическая картина поражения легких этими возбудителями не имеет каких-либо специфических черт. При легочном криптоспоридиозе клинически обращает на себя внимание непрерывный кашель. Диссеминированный криптоспоридиоз представляет собой тяжелое, малокурабельное заболевание, основной причиной гибели этих пациентов служит поражение ЖКТ. Диагностика строится на выявлении возбудителя в мокроте при одновременном обнаружении его в дуоденальном содержимом, фекалиях, моче.

Таблица 3.18.

**Дифференциальная диагностика рентгенологических находок  
у ВИЧ-инфицированных больных (Рахманова А.Г., 2000)**

Рентгенологические изменения	Заболевания
Диффузные ретикулонодулярные инфильтраты	Пневмоцистная пневмония
	Туберкулез
	Диссеминированный гистоплазмоз
	Диссеминированный кокцидиоидомикоз
	Лимфоидная интерстициальная пневмония
Фокальное усиление легочного рисунка	Бактериальная пневмония
	Саркома Капоши
	Криптококкоз
	Бронхогенная карцинома
Нормальная картина	Пневмоцистная пневмония
	Диссеминированный МАК-комплекс
	Диссеминированный гистоплазмоз
	Легочная гипертензия
Лимфаденопатия	Туберкулез
	Саркома Капоши
	Диссеминированный МАК-комплекс
	Неходжкинская лимфома
Плевральный выпот	Саркома Капоши
	Туберкулез
	Неходжкинская лимфома
	Пиогенная эмпиема

При поражении легких **микроспоридиями** также практически отсутствуют какие-то специфические клинико-рентгенологические признаки. Само инфицирование этим возбудителем легких принято рассматривать как осложнение патологического процесса в ЖКТ, хотя описывается и аэрогенное обсеменение. Выявляется и **акантамебное** поражение легких при ВИЧ-инфекции. Возможно как локальное поражение легких, так и генерализованный процесс. Часто акантоамебы проникают в организм человека через повреждения в роговице глаза. Гистологически, при сохраненной резистентности в пораженных органах, развивается гранулематозное воспаление. Клинико-рентгенологическая картина для акантамебной пневмонии неспецифична. Опасность представляет гранулематозный амебный энцефалит. Развивающаяся на его фоне пневмония очень часто заканчивается летальным исходом.

**Пневмоцистная пневмония.** Наиболее часто диагностируемое СПИД-индикаторное заболевание. Также вызывается простейшими, но имеет большое клиническое значение, поэтому рассматривается отдельно. Определяется примерно у 70% больных ВИЧ-инфекцией, смертность при ней достигает 20%. Клиническая картина полиморфна и зависит от выраженности иммунодефицита у конкретного больного. Также и дебютировать пневмоцистная пневмония может как исподволь, так и очень быстро. В клинической картине определяется

лихорадка, озноб, одышка, слабость, непродуктивный кашель, боли в грудной клетке. У 2/3 больных пневмоцистной пневмонией выявляются признаки ДВС-синдрома различной степени выраженности. При аускультации легких зачастую не удается обнаружить изменения. Рентгенологически обычно определяются диффузные двусторонние интерстициальные инфильтраты, которые в начале заболевания не отмечаются высокой интенсивностью. Возможно одностороннее поражение и до 10% случаев пневмония остается рентгенонегативной, даже при выраженной клинической картине. Встречаются сочетания пневмоцистной пневмонии с саркомой Капоши, лимфомой легких, туберкулезом или грибковым поражением легкого. При пневмоцистной пневмонии не редкими являются деструктивные процессы в легочной ткани (формируются буллы, кистозные поражения). Имеется и достаточно высокий риск пневмоторакса. Для точной диагностики необходимо выделение возбудителя из дыхательных путей.

Прогностически неблагоприятные факторы при пневмоцистной пневмонии:

1. Длительный период одышки/сухого кашля (более 4 недель);
2. Частота дыхания более 30/минуту;
3. Повторные пневмоцистные пневмонии;
4. Наличие других возбудителей в бронхоальвеолярном лаваже;
5. Плохая оксигенация крови ( $PaO_2$  менее 55 мм рт.ст. или альвеолярно-артериальный кислородный градиент более 30 мм рт.ст.);
6. Низкий показатель альбумина сыворотки (менее 3,5 мг/дл);
7. Выраженные рентгенологические изменения в легких;
8. Лейкоцитоз (более  $10 \times 10^9$ /л);
9. Высокий показатель ЛДГ (более 300 ед/л).

Для лечения пневмоцистной пневмонии наиболее часто используется пентамидин: как парентерально, так и ингаляционно, для уменьшения побочных эффектов препарата (анемия, лейкопения, увеличение креатинина и другие); триметоприм (бисептол), у взрослых в дозе 960 мг/сутки; фуразолидон, аминохинол, метронидазол. К препаратам резерва относят дапсон.

### Литература.

1. Нозокомиальная пневмония у взрослых: российские национальные рекомендации / Под ред. А.Г. Чучалина, Б.Р. Гельфанда. – М.: ООО «Ярославский печатный двор», 2009. – 90 с.
2. Респираторная медицина: руководство в 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : Литтерра, 2017. - Т. 2. - 544 с.
3. Казанцев В.А., Удальцов Б.Б. Пневмония. // СПб.: Спец-Лит, 2002. - 118с.
4. Внутренние болезни. Система органов дыхания: учеб. пособие / Г.Е.Ройтберг, А.В.Струтынский. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 512 с.
5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике у взрослых. // М.: Атмосфера, 2010. – 106 с.
6. Яковлев С.В., Алексеев В.Г. Пневмонии. Дифференциальный диагноз в пульмонологии. // М: Высшая школа, 2002. – 287с.
7. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. European Respiratory Journal. 2005; 26: 1138-1180.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

### Классификация пневмонии

**(Международная классификация болезней, травм и причин смерти X пересмотра (1992 г.))**

Рубрика Нозологическая форма

J13 Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*

J14 Пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae*

J15 Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках (исключены: пневмония, вызванная *Chlamydia spp.* – J16.0 и «болезнь легионеров» - A48.1)

J15.0 Пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*

J15.1 Пневмония, вызванная *Pseudomonas spp.*

J15.2 Пневмония, вызванная *Staphylococcus spp.*

J15.3 Пневмония, вызванная стрептококками группы В

J15.4 Пневмония, вызванная другими стрептококками

J15.5 Пневмония, вызванная *Escherichia coli*

J15.6 Пневмония, вызванная другими аэробными грамотрицательными бактериями

J15.7 Пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*

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 *Chlamydia 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 – 100, спирохитозе – A69.8)

J18 Пневмония без уточнения возбудителя

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

Приложение 2.

### Правила получения мокроты для культурального исследования

1. Мокрота собирается в как можно более ранние сроки с момента госпитализации и до начала антибактериальной терапии.
2. Перед сбором мокроты необходимо почистить зубы, внутреннюю поверхность щёк, тщательно прополоскать рот водой.
3. Пациентов необходимо проинструктировать о необходимости глубокого откашливания для получения содержимого нижних отделов дыхательных путей, а не рото- или носоглотки.

4. Сбор мокроты необходимо производить в стерильные контейнеры, которые должны быть доставлены в микробиологическую лабораторию не позднее, чем через 2 ч с момента получения материала.

#### **Правила получения крови для культурального исследования**

1. Для получения гемокультуры целесообразно использовать коммерческие флаконы с питательной средой.
2. Место венепункции обрабатывается вначале 70% этиловым спиртом, затем 1-2% раствором йода.
3. После высыхания антисептика из каждой вены отбирается не менее 10,0 мл крови (оптимальное соотношение кровь/среда должно быть 1:5-1:10). Место венепункции нельзя пальпировать после обработки антисептиком.
4. Транспортировка образцов в лабораторию осуществляется при комнатной температуре немедленно после их получения. (Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике,-2010).

## Нагноительные заболевания легких

Несмотря на невысокую заболеваемость абсцессом и гангреней легких в последние десятилетия в развитых западных странах, в России данная проблема остается актуальной, количество пациентов с деструктивными процессами в легких остается довольно высоким. По данным некоторых российских торакальных хирургов, число наблюдаемых ими больных с данной патологией превышает сотни и даже тысячи случаев.

Что касается проблемы бронхоэктазов, точную частоту встречаемости указать довольно трудно в связи с тем, что диагностика данной патологии основана на результатах инструментальных исследований (ранее бронхографии, впоследствии компьютерной томографии), а на данные обследования отбираются пациенты по специальным показаниям. В то же время, имеющиеся данные о частоте бронхоэктазов в Ленинграде по данным В. В. Полякова и соавторов (1989г.) – 1,3 на 1000 человек сопоставимы с данными по южному району Англии - 1,3 на 1000 человек (N. Wynn-Williams, 1953).

### Распространенность

Несомненно, что на распространенность нагноительных заболеваний легких оказывают влияние суровые климатические условия среды обитания, профессиональные вредности, тяжелый физический труд, вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем). Острые деструкции легких и бронхоэктазы встречаются чаще у мужчин, чем у женщин в соотношении 3:1. Вероятно, что связь более частой встречаемости инфекционных деструкций легких у мужчин среднего возраста (наиболее трудоспособного), связана с более интенсивным воздействием ряда неблагоприятных патогенетических факторов: злоупотребление алкоголем, курение производственные факторы, в частности, охлаждение и т. д. 40% заболевших острыми деструкциями легких приходится на возраст 41-50 лет, что возможно связано с кумулирующим к этому возрасту воздействием вредных привычек.

Следует отметить особую важность в проблеме нагноительных заболеваний легких иммунологических нарушений в организме, устойчивость микроорганизмов к антибиотикам, несвоевременность диагностики и неадекватные профилактические и лечебные меры. Этим определяется важность изучения своевременной диагностики и лечения нагноительных заболеваний.

### Определение

В понятие «острые инфекционные деструкции легких», «острые легочные нагноения» включены тяжелые патологические состояния, характеризующиеся воспалительной инфильтрацией и последующим гнойным или гнилостным распадом легочной ткани в результате воздействия так называемых неспецифических инфекционных возбудителей (Путов Н.В., 1998).

К нагноительным заболеваниям легких относятся абсцесс легкого, гангрена легкого, бронхоэктатическая болезнь, нагноившаяся киста легкого, так называемая «абсцедирующая пневмония». *Абсцесс легкого* является патологическим процессом, характеризующимся наличием более или менее ограниченной гнойной полости в легочной ткани, которая является результатом инфекционного некроза, деструкции и расплавления последней. Эта гнойная полость отграничена от непораженных участков пиогенной капсулой. *Гангрена легкого* представляет собой бурно прогрессирующий и несклонный к отграничению от жизнеспособной легочной ткани гнойно-гнилостный некроз всего легкого или отделенной плеврой анатомической структуры (доли), в котором перемежаются зоны гнойного расплавления и неотторгнутого некроза. *Бронхоэктатическая болезнь* – хроническое приобретенное, а в ряде случаев врожденное, заболевание, характеризующееся необратимыми изменениями

(расширением, деформацией) бронхов (бронхоэктазами), сопровождающимися их функциональной неполноценностью, нарушением дренажной функции и хроническим гнойно-воспалительным процессом в бронхиальном дереве, перибронхиальном пространстве с развитием ателектазов, эмфиземы, цирроза в паренхиме легкого. **Нагноившаяся киста легкого** – заболевание, характеризующееся наличием врожденного или приобретенного полостного образования в легочной ткани, которое сообщается с бронхом и содержит воздух и инфицированную жидкость и ткани. **Абсцедирующая (очаговая, септическая) пневмония** – это очаговая инфекционная гнойно-некротическая деструкция легкого, представляющая собой множественные гнойно-некротические очаги бактериального или аутолитического протеолиза без четкой демаркации от жизнеспособной легочной ткани (Национальные клинические рекомендации, 2015)

КОДЫ МКБ-10:

J47.0.Бронхоэктазия.

Бронхиолэктазы.

Исключены: врожденные бронхоэктазы (Q33.4),

туберкулезные бронхоэктазы (текущее заболевание) (A15-A16)

J85.0. Гангрена и некроз легкого.

J85.1. Абсцесс легкого с пневмонией.

J85.2. Абсцесс легкого без пневмонии.

J98.4. Другие поражения легкого

Обызвествление легкого. Кистозная болезнь легкого

(приобретенная). Болезнь легкого БДУ Пульмолитиаз

Q33.0. Врожденная киста легкого.

Q33.4. Врожденная бронхоэктазия. (Национальные клинические рекомендации, 2015)

Воздухоносные пути и легочная ткань здорового человека снабжены весьма совершенными механизмами защиты от инфекции. Практически все возбудители деструктивных процессов в легких мало патогенны для легочной ткани и не способны к адгезии на здоровом бронхиальном эпителии и альвеолах. Поэтому для реализации инфекционно-некротического процесса в легком, кроме возбудителей его и путей инфицирования, необходимо действие многих патогентических факторов, подавляющих местную и общую системы противoinфекционной защиты.

Знание анатомии и физиологии бронхиального дерева и легких позволяет объяснить локализацию патологических изменений. Так деструкции легких аспирационного генеза чаще возникают в задних сегментах: 2, 6, реже 10, куда в силу тяжести попадает аспират при горизонтальном положении больного. Метапневмонические деструкции чаще возникают в базальных сегментах, средней доле и переднем сегменте верхней доли. При гематогенном пути попадания инфекционного агента поражаются нижние доли, имеющие более интенсивный регионарный кровоток, причем характерна множественность и двусторонность очагов.

Первыми участками бронхиального дерева с наиболее резкими изменениями, которые служат исходной точкой образования бронхоэктазов и откуда начинаются периодически обострения, являются 4-й и 5-й сегментарные бронхи как слева, так и справа. Этому способствует отхождение их под острым углом. Наиболее частая локализация бронхоэктазов – базальные сегменты нижней доли слева и справа, а также средняя доля и язычковые сегменты. Бронхоэктазы на уровне 5-6 генерации имеют цилиндрическую форму, мешотчатые встречаются в более мелких бронхах.

При **опросе и осмотре** больного особое внимание следует обратить на:

12. Жалобы и их характер: недомогание, озноб, боли в грудной клетке, кашель, одышка. Необходимо четко понимать отличие жалоб при острых инфекционных деструкциях легкого (ОИДЛ) в разные периоды: до прорыва продуктов распада легочной ткани в бронхиальное дерево и после, а также некоторые особенности жалоб при бронхоэктазах, в таблице 4.1 приводится краткая характеристика симптомов данных

заболеваний.

13. Анамнез заболевания – необходимо подробно расспросить, что предшествовало возникновению данного заболевания, как долго пациента беспокоят данные симптомы, чем они провоцируются. Так острым инфекционным деструкциям легкого могут предшествовать: опьянение, переохлаждение, бессознательное состояние различного генеза, заболевание пищевода, реже – состояние после общей анестезии, челюстно-лицевой травмы и др. Заболевание может начаться после тяжело протекавшего гриппа. При обтурационных абсцессах деструкции предшествует диагностированная ранее центральная опухоль легкого, иногда же нагноение бывает ее первым проявлением. Для бронхоэктазов характерен длительный анамнез с обострениями от двух раз в год и более, обычно возникающими в период межсезонья (ранняя весна, поздняя осень) или провоцирующихся острыми респираторными инфекциями.

Таблица 4.1.

### Симптоматика нагноительных заболеваний легких (НЗЛ)

Жалобы	ОИДЛ до прорыва	ОИДЛ после прорыва	Бронхоэктазы
Интоксикационный синдром	недомогание, озноб, повышение температуры тела	улучшение самочувствия, снижение температуры тела	недомогание, познабливание, повышение температуры тела
Боль в грудной клетке	при вдохе	уменьшается	тупые в месте локализации бронхоэктазов
Кашель	сухой, мучительный	приступообразный с отхождением обильного количества гнойной или ихорозной зловонной мокроты	с трудноотделяемой мокротой гнойного характера
Одышка	с затруднением вдоха	уменьшается	может быть с затруднением выдоха
Кровохарканье	не характерно	может быть	может быть

14. Анамнез жизни. Для развития бронхоэктазов особенно важно уточнить наличие: курения и злоупотребления алкоголем матерью, особенно в период беременности, перенесенные в раннем детском возрасте повторные тяжело протекающие бронхиты и пневмонии с затяжным течением, длительно текущие инфекции, в том числе и туберкулезная, болезни соединительной ткани. Необходимо уточнить место рождения и проживания пациента, особенно пребывание в суровых климатических условиях. Для острых деструктивных процессов в легких наиболее важны такие факторы, как алкоголизация с эпизодами сильного опьянения, никотиновая интоксикация. Важно уточнить место работы пациента (тяжелый физический труд, профессиональные вредности). Условия жизни, характер питания. Эпиданамнез (наличие контакта с больными туберкулезом, наличие вирусных гепатитов, ВИЧ; переливания крови, операции). Перенесенные заболевания. Наследственность.

15. Объективное обследование: при осмотре необходимо отметить наличие бледности кожных покровов, цианоза, более выраженного на стороне поражения, отстаивание грудной клетки при дыхании на стороне патологического процесса. При бронхоэктазах часто выявляются классические признаки хронического заболевания легкого, в том числе и бронхоэктатической болезни, пальцы в виде «барабанных

палочек» и ногти в форме «часовых стекол». Лежит пациент в вынужденном положении - на больной стороне, чтобы уменьшить кашель и выделение мокроты. Характерна тахикардия, причем при ОИДЛ «опережающая» температуру. Необходимо помнить, что при острых инфекционных деструкциях легкого (ОИДЛ) в разные периоды: до прорыва продуктов распада легочной ткани в бронхиальное дерево и после будут иметь место различия при перкуссии и аускультации. Если патологически измененный участок легкого расположен глубоко и имеет малые размеры, то перкуторно и аускультативно симптоматика может отсутствовать, при поверхностном расположении, а также при большом размере пораженного участка возможно выявить и перкуторные и аускультативные изменения. При вовлечении в патологический процесс плевры возможно возникновение болезненности по ходу ребер или межреберных промежутков на стороне поражения. Более характерные данные осмотра приводятся в таблице 4.2.

Таблица 4.2.

### Данные объективного осмотра при различных формах НЗЛ

Данные осмотра	ОИДЛ до прорыва	ОИДЛ после прорыва	Бронхоэктазы
Цианоз	Есть	Может быть	Есть (может быть акроцианоз)
«барабанные палочки», «часовые стекла»	Лишь при затяжном течении, плохом дренировании		Характерно
Осмотр грудной клетки	Отставание половины грудной клетке на стороне поражения		
Данные пальпации	Может быть болезненность по ходу ребер или межреберных промежутков на стороне поражения (симптом Крюкова)		Может быть эмфизематозная грудная клетка
Данные перкуссии	Притупление (при большом размере и периферическом расположении)	Тимпанит	Коробочный тон, нижние границы опущены, подвижность их ограничена
Данные аускультации легких	Ослабление дыхания, сухие или влажные хрипы	Амфорическое или бронхиальное дыхание, звонкие, крупнопузырчатые хрипы, может быть шум трения плевры	Жесткое дыхание (бронхиальный оттенок) с разнокалиберными хрипами
Данные аускультации сердца	Тахикардия, глухие тоны, может быть функциональный систолический шум		Глухость тонов, может быть акцент II тона на легочной артерии
АД	Понижено или не изменено		

На основании жалоб, анамнеза и объективного исследования формулируется представление о больном и выставляется предварительный диагноз с указанием локализации, степени тяжести, фазы. Затем указываются осложнения, если они имеют место, а при наличии признаков дыхательной недостаточности – степень дыхательной недостаточности.

**Например:** Абсцесс в нижней доле левого легкого. Течение средней тяжести. Фаза разрешения. Дыхательная недостаточность I степени.

**Или:** ХОБЛ. Средней степени тяжести. Бронхоэктазы в средней доле. Среднетяжелое

течение. Дыхательная недостаточность II степени.

16. Наметить план обследования и лечения данного больного.

17. Оценить имеющиеся данные лабораторных исследований (в том числе исследования мокроты на посев, цитологическое исследование, ВК и др).

18. Оценить имеющиеся результаты инструментального обследования (рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях, КТ/МРТ органов грудной клетки и др.), осмотра специалистов (торакальный хирург, фтизиатр, онколог, и др.). При необходимости назначить дообследование.

19. Сформулировать развернутый клинический диагноз, провести, при необходимости, дифференциальный диагноз, обосновать необходимость лечебных мероприятий и оценить прогноз. Разработать профилактические меры по предупреждению возникновения/обострения данного заболевания.

### Пример развернутого клинического диагноза:

**1. Основной:** Мешотчатые бронхоэктазы в базальных сегментах справа. Диффузный катаральный и локальный гнойный эндобронхит в базальных бронхах правого легкого. Течение средней тяжести. Фаза обострения.

**Осложнения:** Дыхательная недостаточность II степени.

**Сопутствующий:** Гипертоническая болезнь 1 стадия. Риск 2 степени.

**2. Основной:** Острый гнойный аспирационный аб.сцесс в S 10 правого легкого. Течение средней тяжести.

**Осложнения:** Эмпиема плевры справа. Дыхательная недостаточность II степени

Большинство острых инфекционных деструкций легкого характеризуются **синдромом полостного образования в легком**. В первую очередь наличие полости в легком требует дифференциального диагноза нагноительного заболевания легкого с полостной формой рака легкого, туберкулезным поражением (каверной), нагноившейся кистой, аспергилеммой, эхинококковой кистой, диафрагмальной грыжей. Для помощи в проведении дифференциального диагноза предлагается следующая схема:



Рисунок 4.1 Дифференциальный диагноз полостного образования в легком



Рисунок 4.2 Дифференциальный диагноз бронхоэктазов

Таблица 4.3.

### Этиология острых инфекционных деструкций легких

Патогенные агенты	Тип
Грам + аэробные кокки	золотистый стафилококк
Грам – палочки аэробные и условно анаэробные	синегнойная палочка, клебсиелла пневмонии, протей, другие энтеробактерии
<b>Неспорообразующие облигатные анаэробы</b> (более частые возбудители)	бактероиды, фузобактерии, анаэробные кокки
Небактериальные возбудители	грибы, простейшие и др.

Таким образом, острые инфекционные деструкции имеют бактериальную этиологию. Ранее основным возбудителем абсцессов легких считался золотистый стафилококк, в последние десятилетия с появлением специальных сред, использованием строго анаэробной техники удалось установить более значимую роль в развитии данной патологии анаэробов. Именно анаэробы являются причиной подавляющего числа инфекционных деструкций легких аспирационного генеза. Считается, что деструкции вследствие аспирации орофарингеальной слизи чаще обуславливаются фузобактериями, анаэробными кокками и *B.melaninogenicus*, при аспирации в бронхи содержимого желудочно-кишечного тракта возбудителем чаще бывает *B.fragilis*. При деструкциях легкого, не связанных с аспирацией, важную роль играют аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы (золотистый стафилококк, синегнойная палочка, клебсиелла пневмонии, протей и др.). Для гангрены легкого более характерно преобладание строго анаэробных бактерий.

## Патогенез острых инфекционных деструкций легких

Микроорганизмы, вызывающие инфекционные деструкции могут проникнуть в легкие несколькими путями: трансбронхиально (аэрогенно – с потоком воздуха и аспирационно – со слизью, рвотными массами, слюной), гематогенно (сепсис), вторично бронхогенно (инфицирование инфарктов легкого), травматически и посредством перехода нагноения с соседних органов и тканей (прорыв поддиафрагмального абсцесса, гнойников печени через диафрагму в нижнюю долю легкого).

Причинами бессознательного состояния, кроме сильного алкогольного опьянения, могут быть: черепно-мозговая травма, инсульт, эпилептический припадок и др. Риск аспирации увеличивается и при заболеваниях пищевода и кардии (рефлюксация пищевода и желудочного содержимого в носоглотку): кардиоспазм, ахалазия пищевода, дивертикулы пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы с гастроэзофагеальным рефлюксом). Следует помнить и о роли ранений челюстно-лицевой области, а также об аспирации слизи и слюны из ротовой полости и носоглотки во время сна у здоровых лиц.



### Рисунок 4.3 Патогенез острых инфекционных деструкций легких

Необходимо обратить внимание на особенность локализации ОИДЛ: при гематогенном пути они множественные, располагаются двусторонне, в нижних долях, где более интенсивный регионарный кровоток. По поводу травматических ОИДЛ интересен факт связи срока возникновения деструкции с характером инородного тела: неметаллические инородные тела нагнаиваются в ранние сроки, металлические позже. Следует отметить, что для развития ОИДЛ повреждения грудной клетки должны быть слепыми.

В патогенезе ОИДЛ наряду с иммунологическими, локальными обструктивными нарушениями, особую роль играют нарушения микроциркуляции (вследствие выделения биологически активных веществ разрушенными форменными элементами крови, обладающими тромбопластическим действием). К развитию дыхательной недостаточности приводит сброс крови через невентируемую паренхиму как следствие структурно-морфологической перестройки легочной ткани в результате некроза.

Вопрос этиопатогенеза бронхоэктазов остается открытым. Существует несколько теорий их возникновения. Так в возникновении первичных бронхоэктазов большую роль играют перенесенные в детстве тяжело протекавшие и/или повторно рецидивирующие инфекции (вирусные: грипп, корь, коклюш и др.; бактериальные: гноеродные стафилококки и др.), приводящие к глубокому повреждению эпителия слизистой оболочки и возникновению нагноительного процесса. Обострению заболевания в последствие способствуют вирусные и другие инфекции (кокки, гемофильная палочка, анаэробная флора).

Но для формирования первичных бронхоэктазов необходимо наличие индивидуальных биологических дефектов бронхиального дерева как структуры, так и функции, приводящих к «врожденной» слабости бронхиальной стенки, недостаточному развитию гладких мышц, хряща. Предрасполагающими факторами риска являются: вредные привычки матери, сохраняющиеся на протяжении беременности (алкоголизация, курение), перенесенные в этот период инфекции, особенно вирусные, повторные, тяжело протекающие бронхиты и пневмонии с затяжным течением в детском и юношеском возрасте. В более старшем возрасте играют роль: перенесенные пневмонии, синобронхиальный синдром, туберкулез, хронические инфекции, болезни соединительной ткани. В последние годы были выявлены генетические маркеры, при которых более часто выявляются бронхоэктазы: эндогенные факторы риска: группа N системы MN, Нр 1-2 системы гаптоглобина, комбинация группы крови В(III) и Rh (-) (Ткаченко Т.В., Мостовой Ю.М., 1996), мутация гена  $\alpha_1$ -АТ в 3'-фланкирующей области (Дидковский Н.А., Чучулин А.Г., 1998).

Основными факторами образования бронхоэктазов все же считаются: воспалительный процесс и обтурационный ателектаз (Цыгельник А.Я., 1968). Ателектазу может способствовать снижение активности сурфактанта. Указанные два фактора в разные возрастные периоды могут меняться местами, сочетаться в зависимости от индивидуальных клинических особенностей больного.

Обтурация бронха и задержка выведения бронхиального секрета способствуют развитию и прогрессированию воспалительного процесса в просвете, дистальнее места нарушения бронхиальной проходимости, что приводит к необратимым изменениям в стенке бронха. Это сопровождается перестройкой структуры слизистой, гибелью мерцательного эпителия с формированием локального нарушения функции мукоцилиарного аппарата. Дегенерация хрящевой пластинки и гладких мышечных волокон с замещением их рубцовой тканью приводит к нарушению кашлевого толчка и деформирующему бронхиту (Цыгельник А.Я., 1968, Кокосов А.Н., 1998).

Способствует образованию бронхоэктазов в раннем детском возрасте (цилиндрических – «пульсионных») транзиторное повышение внутрибронхиального давления при кашле и отрицательное внутриплевральное давление (Путов Н.В., 1984). В более старшей возрастной группе (меньшая доля больных) бронхоэктазы образуются по тракционному механизму (мешотчатые) вследствие перехода воспаления с легочной паренхимы на стенку бронха

(пример: после затяжной бронхопневмонии). Нельзя не упомянуть о роли хронических воспалительных (гнойных) заболеваний верхних дыхательных путей (синуситы, тонзиллиты, аденоидиты) и очагов инфекции в ротовой полости. В пределах пораженных бронхоэктазами сегментов легкого кровотоки по легочным артериям уменьшается, а сеть бронхиальных артерий увеличивается, через обширные анастомозы происходит сброс артериальной крови из бронхиальных артерий в легочные. Это приводит вначале к локальной, а затем и системной легочной гипертензии, создаются условия для развития легочно-сердечной недостаточности, *cor pulmonale*.

### Этиопатогенез бронхоэктазов

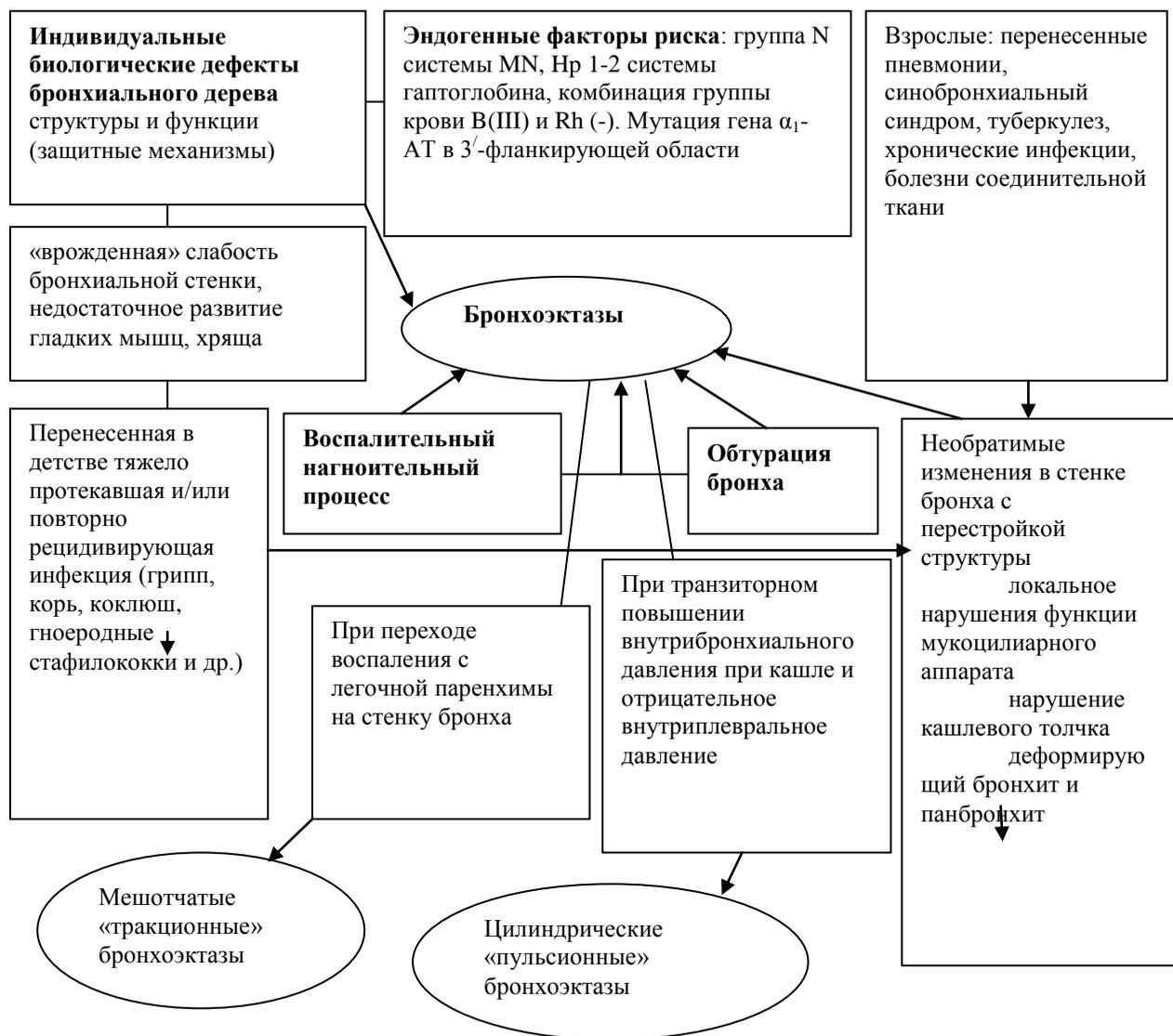


Рисунок 4. 4 Этиопатогенез бронхоэктазов

Таблица 4.4.

### Классификация бронхоэктазов

Принцип классификации	Формы
По форме расширения бронхов	цилиндрические мешотчатые смешанные
По наличию ателектаза	ателектатические неателектатические

По распространенности	односторонние двусторонние с указанием точной локализации изменений по сегментам легкого
Формы тяжести	легкая среднетяжелая тяжелая
По фазе	обострение ремиссия

Таблица 4.5.

**Классификация инфекционных деструкций легких**

<b>Принцип классификации</b>	<b>Формы</b>
Клинико-морфологический	Гнойные абсцессы (абсцесс без секвестрации, абсцесс с секвестрацией (гангренозные абсцессы)) Гангрена легкого Нагноившаяся киста легкого Абсцедирующая пневмония (Национальные рекомендации, 2015)
Этиологический	вызванные аэробной и/или условно анаэробной флорой вызванные облигатно анаэробной флорой вызванные смешанной аэробн-анаэробной флорой вызванные небактериальными возбудителями (грибы, простейшие и др.)
Патогенетический	бронхогенные (аспирационные, ингаляционный, обтурационные, постпневмонические) гематогенные травматические контактный, лимфогенный, связанные с переходом нагноения с соседних органов и тканей
Распространенность	единичные множественные (односторонние и двусторонние)
Расположение	периферические центральные
Степень тяжести	легкое течение течение средней тяжести тяжелое течение крайне тяжелое течение
Наличие осложнений	осложненные неосложненные
Осложнения	пиоторакс (эмпиему); пиопневмоторакс; пневмоторакс; флегмону грудной стенки; плевроторакальный свищ; аспирация гнойного отделяемого в здоровое легкое; пневмония, абсцесс или гангрена с контралатеральной стороны; легочное кровотечение; бактериемический шок; респираторный дистресс-синдром;

	сепсис, септикопиемия; прогрессирование заболевания (распространение на противоположную сторону); другие осложнения: токсический миокардит, гнойный перикардит, острая сердечная недостаточность, гломерулонефрит с ОПН, гепатит, ДВС-синдром; синдром полиорганной недостаточности
Характер течения	острые подострые (затяжное течение) хронический абсцесс легкого (для гангрены невозможно)

Основным методом диагностики нагноительных заболеваний легких является рентгенологический метод, более информативен метод компьютерной томографии.

Таблица 4.6.

#### Данные рентгенологического исследования органов грудной клетки

ОИДЛ до прорыва	ОИДЛ после прорыва	Бронхоэктазы
Интенсивное инфильтративное затенение (сегментарное, полисегментарное, долево), границы с неизменной легочной тканью той же доли обычно нечеткие, а с соединенной непораженной долей подчеркнутые. Граница затенения в сторону здоровой доли <b>выпуклая, на фоне затенения более плотные очаги</b> . Перед прорывом можно увидеть множественные просветления неправильной формы.	На фоне уменьшающегося инфильтрата определяется полость вначале обычно округлой формы с уровнем жидкости на дне, в последующем уровень исчезает, полость уменьшается. Томограммы: выявляют небольшие полости распада на фоне массивного инфильтрата. КТ дает возможность диагностировать блокированные абсцессы. Гангрена: На фоне затенения обширные, неправильной формы множественные просветления с уровнями жидкости. При слиянии этих полостей в более крупную, неправильной формы полость с наличием свободных и пристеночных секвестров – гангренозный абсцесс.	Уменьшение объема пораженной части легкого, смещение средостения в сторону поражения, относительно высокое стояние купола диафрагмы, деформация и ячеистость легочного рисунка (базальные сегменты, средняя доля, язычковые сегменты)
Корни обоих легких увеличены с нечеткой структурой.		

Мокрота при ОИДЛ: большое количество (до 500 мл и более), при отстаивании разделяется на 3 слоя:

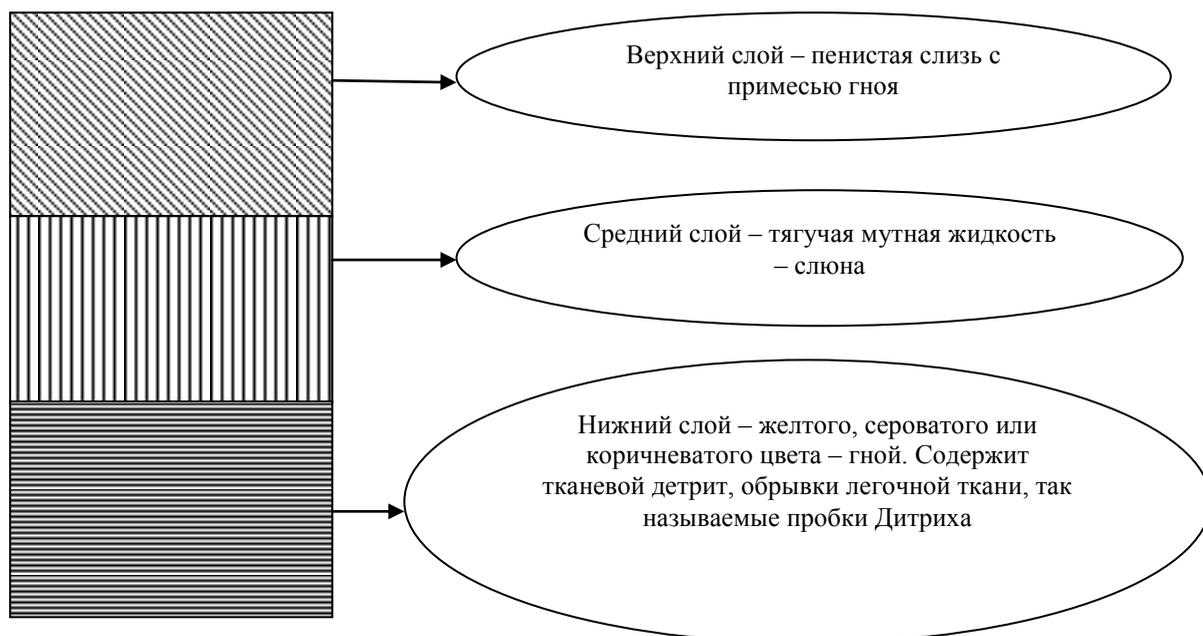


Рисунок 4.5 Структура мокроты при ОИДЛ



### Методы исследования мокроты

Необходимо помнить о правилах сбора мокроты на исследование: наиболее информативна утренняя порция мокроты, требуется тщательное полоскание рта и носоглотки возможно с применением слабых растворов антисептиков перед откашливанием для предупреждения загрязнения материала микрофлорой носоглотки и ротовой полости.

**Микроскопическое исследование мокроты** иногда позволяет судить об этиологии деструкции (в мазках хорошо видны трудно культивируемые неспоровые анаэробы).

**Посев мокроты** на специальные среды. Культивирование анаэробов занимает несколько суток, поэтому клинически значима **газожидкостная хроматография гноя**, позволяющая в течение 40 минут по характерным пикам жирных кислот, являющихся метаболитами анаэробов, установить этиологию процесса.

### Бронхоскопическое исследование

Бронхоскопическое исследование позволяет определить локализацию дренирующего бронха (бронхов) при ОИДЛ, следить за его состоянием в динамике и осуществлять лечебные процедуры. При obturational abscesses данные эндоскопии могут стать решающими в постановке диагноза. Данный метод позволяет получить материал для бактериологического исследования. И мазки, и смывы из бронхиального дерева, получаемые при бронхоскопии почти всегда контаминированы.

Более достоверно судить об этиологическом агенте позволяют посева, получаемые при





Рисунок 6 Алгоритм диагностики бронхоэктазов

Таблица 4.8.

### Основные осложнения острых инфекционных деструкций легких

Осложнение (механизм возникновения)	Клиника
<p><b>Пиопневмоторакс</b> (прорыв инфекционного очага в плевральную полость). <b>Эмпиема плевры</b> с сообщением полости эмпиемы через очаг деструкции и бронх с внешней средой, что может привести к полному или частичному спадению легкого. При клапанном механизме происходит смещение средостения в здоровую сторону, нарушается вентиляция, возникает <b>медиастенальная эмфизема</b> и серьезные гемодинамические расстройства.</p>	<p><b>Срок развития: 3 неделя болезни.</b> Ухудшение состояния больного (увеличение поверхности всасывания токсических продуктов, нарушение газообменной функции и непораженных частей спавшегося легкого).  <b>Тяжелая форма:</b> внезапная резкая боль в груди на стороне поражения, усиление одышки, цианоз, вынужденное сидячее положение в постели, перкуторно: тимпанит, ослабление (отсутствие) дыхательных шумов. Rg: тотальное или субтотальное спадение легкого, горизонтальный уровень жидкости в плевральной полости.  <b>Напряженный пиопневмоторакс:</b> выраженный цианоз, увеличение объема шеи, верхней части груди, лица, пальпаторно – крепитация (подкожная, межмышечная эмфизема). Rg: тотальное или субтотальное спадение легкого, смещение средостения в здоровую сторону, прослойки воздуха в тканях средостения, шеи, перистый рисунок в области грудных мышц.  <b>Средняя тяжесть:</b> симптомы выражены в меньшей степени, спадение легкого частичное.</p>
<p><b>Легочное кровотечение:</b> чаще артериальное вследствие аррозии аневризматически</p>	<p>Легочному кровотечению предшествует кровохарканье (примесь крови в гнойной мокроте не более 50 мл в сутки). Пациент откашливается пенистой алой кровью, она может вытекать изо</p>

расширенных и истонченных бронхиальных артерий, реже венозное из ветвей легочной артерии, тромбированных в зоне деструкции. Малое легочное кровотечение – от 50 до 100 мл крови в сутки, средней интенсивности – от 100 до 500 мл, обильное (тяжелое) – от 500 мл и более.	рта и без кашлевых движений. При значительном кровотечении возникают симптомы кровопотери: бледность, учащение пульса, артериальная гипотония. Аспирация крови в функционирующие участки легкого может привести к прогрессированию дыхательной недостаточности, с обеих сторон в легких появляются обильные влажные хрипы. Rg: очаговые тени в нижних отделах легких – ателектазы. Спонтанно или под влиянием лечения кровотечение может прекратиться, но через несколько часов или суток оно возобновляется, приводя к смертельному исходу, если не принимаются неотложные меры.
<b>Бронхогенное распространение первично односторонней деструкции на противоположную сторону.</b>	Ухудшение состояния: усиление одышки и цианоза. Возникновение физикальных и рентгенологических признаков деструктивного процесса чаще в нижних отделах противоположного легкого.
<b>Бактериемический шок</b> Летальность более, чем в половине случаев	В остром периоде при тяжелом состоянии: резкая слабость, адинамия, мраморность кожных покровов, тахикардия, гипотония, падение ЦВД, снижение диуреза, метаболический ацидоз.
<b>Острый респираторный дистресс-синдром «влажное легкое» «шоковое легкое»</b>	Быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность (резкая одышка, цианоз), тахикардия. При переходе интерстициального отека в альвеолярный: кашель с пенистой мокротой розового цвета. Выслушиваются обильные мелкопузырчатые хрипы. Rg: в непораженных деструкцией отделах легкого усиление интерстициального рисунка, появление мелких сливающихся затенений, расширение и бесструктурность корней. Снижение PaO <sub>2</sub> , в терминальной стадии гиперкапния.
<b>Сепсис (септикопиемия)</b> Гематогенно очаги возникают в головном мозге, почках, печени, др. органах Лимфогенно: гнойный перикардит	Тяжелая гектическая лихорадка, увеличение селезенки, повторные высевы возбудителей из крови. Вторичные гнойники, гнойный перикардит могут давать характерную клиническую симптоматику. Вторичные гнойники часто выявляются лишь не вскрытии

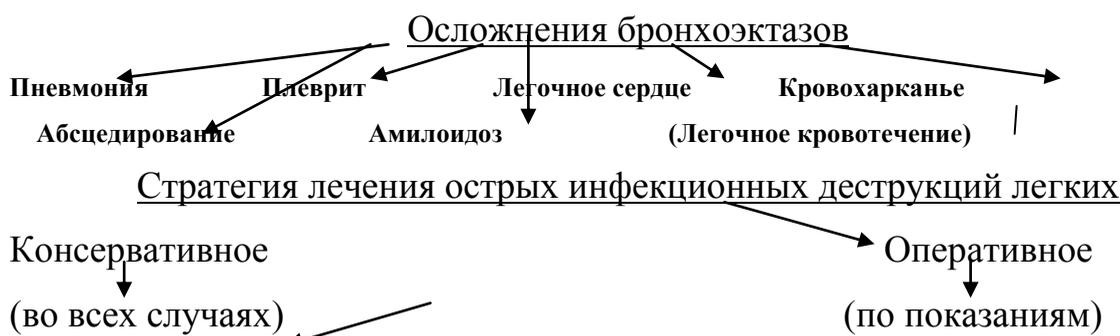


Таблица 4.9.

### Основные направления лечения ОИДЛ

Основные направления в лечении	Лечебные меры Лечение подавляющего большинства больных должно осуществляться в специализированных торакальных отделениях
Поддержание и восстановление общего	Уход: светлая, хорошо проветриваемая палата, желательна изоляция. Питание: разнообразное, калорийное с достаточным количеством белков и витаминов. При анорексии – витамины: С, В <sub>1</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> .

состояния больного и коррекция нарушенного гомеостаза	<p>Инфузионная терапия: длительная, массивная (подключичный катетер на стороне поражения!). Поляризирующий раствор (глюкоза, инсулин, калия хлорид, магния сульфат), натрия хлорид, кальция хлорид. Объем инфузии от 1 до 3 литров в сутки. Белковый баланс (40-50% суточной потребности): аминокровин, инфузоамин, полиамин, панамин, амикон. При гипоальбуминемии: альбумин по 100мл 2 раза в неделю.</p> <p>Экстракорпоральные методы: гемосорбция *, плазмаферез, УФО крови, лазерное облучение крови.</p> <p>Иммунотерапия в остром периоде: в/м введение стафилококкового иммуноглобулина, иммуноглобулинов с антителами к синегнойной палочке, протее и др. по 3-7 мл ежедневно или через день (№ 5-7).</p> <p>Иммунотерапия в подострую фазу (контроль иммунограммы!): нуклеинат натрия, метилурацил, тималин, Т-активин, левамизол, дицифон и др.</p> <p>Кислородотерапия.</p> <p>Симптоматическая терапия по показаниям.</p>
Обеспечение оптимального дренирования очагов деструкции в легком	<p>Бронхорасширяющие средства: эуфиллин 20-30 мл 2,4% раствора</p> <p>Муколитики: ацетицистеин, амброксол, 2% раствор калия йодида, бисольвон, мукалтин, глицерам .</p> <p>Постуральный дренаж 8-10 раз в сутки.</p> <p>ЛФК (дренажная гимнастика).</p> <p>Лечебные бронхоскопии (активная аспирация, промывание) с введением сосудосуживающих средств, муколитиков, антибиотиков.</p> <p>Микротрахеостомия: санация и стимуляция кашля капельным введением растворов с муколитиками, антибиотиками.</p> <p>Трансторакальное микродренирование: тонкий катетер под местной анестезией через межреберье вводится в нижнюю часть полости распада, через него проводится аспирация и промывание антисептиками (фурациллин, йодиол, диоксидин и др.).</p>
Подавление инфекционных возбудителей деструктивного процесса	<p>Антибактериальные средства: желательно внутривенное введение.</p> <p>Препаратами выбора являются:</p> <p>1) амоксициллин/клавуланат; 2) ампициллин/сульбактам + метронидазол;</p> <p>3) цефтазидим + аминогликозиды; 4) цефоперазон/сульбактам.</p> <p>Альтернативными препаратами и комбинациями являются:</p> <p>1) Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) + аминогликозиды;</p> <p>2) фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) + метронидазол;</p> <p>3) карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем);</p> <p>4) тикарциллин/клавуланат; 5) пиперациллин/тазобактам.</p> <p>Длительность терапии определяется индивидуально, может достигать 3-4 недель. В дальнейшем выбор препарата осуществляется индивидуально в соответствии с видом выделенного возбудителя и его чувствительностью. Если заболевание началось с вирусной инфекции и можно предполагать участие респираторных вирусов, то полезно дополнительно назначить противовирусное средство (ингавирин, кагоцел, тамифлю и др.) (Национальные рекомендации, 2015)</p>

- - Гемосорбция требует полной гепаринизации, поэтому противопоказана при склонности к легочному кровотечению.

Радикальное хирургическое лечение только показано при переходе абсцесса в хроническую стадию. Радикальные вмешательства выполняются и при полном отсутствии эффекта от всех трех направлений в лечении (распространенная гангрена легкого), в этих случаях отмечена высокая операционная летальность.

### Антибиотикотерапия ОИДЛ



**Рисунок 4.7 Антибиотикотерапия ОИДЛ**



**Рисунок 4.8. Исходы острых инфекционных деструкций легких**

### **Хронический абсцесс легкого**

Абсцесс можно считать хроническим лишь после того, как в остаточной полости деструкции после имевшей место ремиссии вновь обострится инфекционный процесс. Частота обострений хронического абсцесса может быть разной – от несколько раз в год до раза в несколько лет.

Начало обострения обычно связано с ОРВИ, охлаждением или другими факторами, снижающую иммунологическую реактивность. Длительность обострения в зависимости от тяжести патологических изменений и качества лечения больного составляет от 2-3 недель до 2 и более месяцев.

### Клинические проявления в различные фазы хронического абсцесса

Данные	Ремиссия	Обострение
Жалобы	Может не быть. Кашель с необильной слизисто-гнойной мокротой, иногда кровохарканье. Одышка при физических нагрузках, боль в груди на стороне поражения, потливость, слабость, небольшие повышения температуры тела по вечерам.	Усиление кашля (вначале может быть сухим), увеличение количества мокроты, которая становится гнойной, зловонной, может быть с примесью крови. Повышение температуры тела. Ознобы. Ночные поты.
Осмотр	Желтоватый цвет лица, умеренный цианоз губ, отставание при дыхании половины грудной клетки на стороне поражения. Наличие «барабанных палочек», «часовых стекол».	
Перкуторно	Небольшое притупление.	Увеличение притупления.
Аускультативно	Ослабленное или жесткое дыхание, разнокалиберные хрипы, меняющие характер после откашливания.	Увеличение количества хрипов.
Лабораторно	Увеличение СОЭ, анемия. Протеинурия, гиалиновые цилиндры в моче. При амилоидозе – симптомы почечной недостаточности.	Лейкоцитоз с токсическим сдвигом формулы, нарастание анемии. Прогрессирование патологических изменений в моче.
Рентген легких	Участок пневмосклероза с неправильной формой полостью.	В зоне пневмосклероза появление инфильтративного затенения, иногда маскирующего полость или в ранее сухой полости появление уровня жидкости.
Бронхография	Могут выявляться вторичные бронхоэктазы.	Не выполняется
ФВД	Ограничительные, реже обструктивные нарушения.	

В период обострения проводится консервативное лечение, как при остром абсцессе легкого. В период ремиссии **показано оперативное лечение.**

#### Противопоказания к оперативному лечению хронического абсцесса легкого:

- преклонный возраст
- сердечная недостаточность
- декомпенсированные нарушения печени и почек
- неудалимые злокачественные опухоли
- другие тяжелые сопутствующие заболевания и состояния

При выраженном кровохарканье или легочном кровотечении целесообразно провести бронхиальную ангиографию и эмболизацию расширенных сосудов в области очага поражения.

#### Виды операций:

- лобэктомия
- билобэктомия
- пульмонэктомия
- плевролобэктомия
- плевропульмонэктомия.

Госпитальная летальность при хирургических вмешательствах у этой категории больных составляет от 3 до 10%.

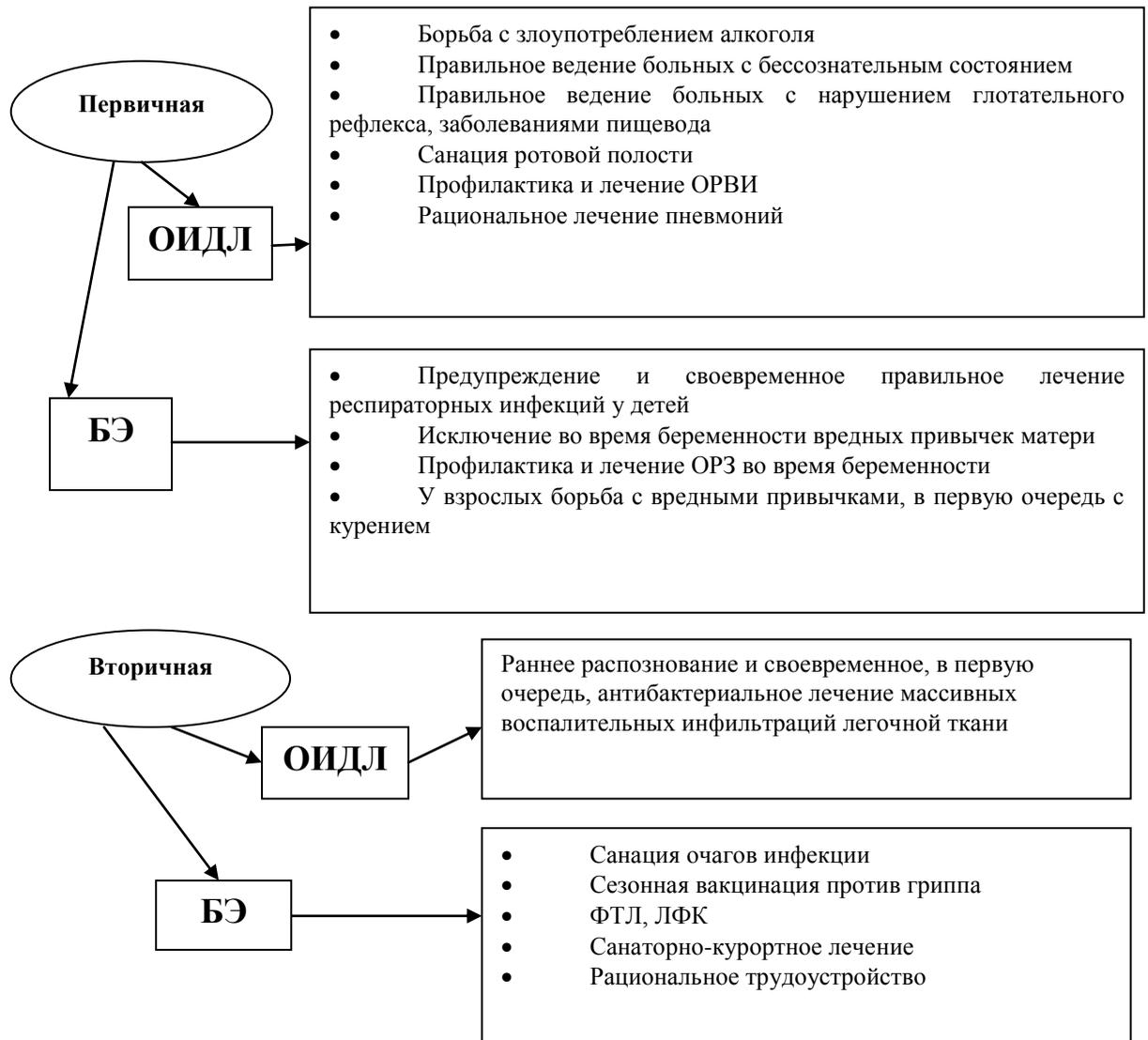


Рисунок 9 Стратегия лечения бронхоэктазов

### Небулайзерная терапия бронхоэктазов.

В настоящее время в лечении бронхоэктазов широкое применение нашел метод небулайзерной терапии. Применяются препараты, улучшающие отхождение мокроты: амброксол (15 мг/2 мл (100 мл) 2-4 мл длительностью действия 4-6 часов), ацетилцистеин (300 мг/3 мл (3 мл) 3-6 мл длительностью действия 24 часа). Применяются и ингаляции физиологическим раствором (3 мл длительностью действия 4-6 часов). По данным А.Р. Татарского и др. (2007) для лечения бронхоэктазов может применяться и дорназа альфа, известная по лечению муковисцидоза (2,5 мл один раз в сутки через небулайзер).

### Профилактика нагноительных заболеваний легких



**Рисунок 4.10. Профилактика нагноительных заболеваний легких**

### **Экспертиза временной и постоянной утраты трудоспособности при нагноительных заболеваниях легких (О.В. Макарова)**

#### **Критерии временной утраты трудоспособности (ВУТ)**

Больные нагноительными заболеваниями легких признаются временно нетрудоспособными в случаях:

- всех форм инфекционных деструкций в остром периоде или при обострении хронических абсцессов, бронхоэктазов;
- острых осложнений;
- необходимости углубленного обследования для уточнения диагноза;
- хирургического лечения.

#### **Критерии восстановления трудоспособности и ориентировочные сроки ВУТ:**

А. Достижение полной ликвидации признаков активного воспалительного процесса (клинических, лабораторных, рентгенологических);

Б. Завершение консервативного лечения и достижение реконвалесценции при острых формах инфекционных деструкций легких:

- острый абсцесс – до 4 месяцев;
- множественные двусторонние гангренозные абсцессы – до 5-6 месяцев;

- абсцесс, осложненный пиопневмотораксом – до 4-5 месяцев;
- при хронических абсцессах – 1-1,5 месяца
- при обострениях бронхоэктазов (ХОБЛ) легкой степени тяжести с дыхательной недостаточностью (ДН) I-II степени – 14-18 дней;
- при средней степени тяжести бронхоэктазов с ДН II- III степени – 17-35 дней;
- при тяжелом течении бронхоэктазов с декомпенсацией хронического легочного сердца сроки ВУТ определяются выраженностью и обратимостью дыхательной и сердечной недостаточностями
- при остро возникших осложнениях сроки ВУТ зависят от характера осложнений и эффективности проводимого лечения.

В. После оперативного вмешательства по поводу абсцесса легкого и бронхоэктазий при отсутствии осложнений адаптация и компенсация наступают в следующие сроки:

- сегментэктомия по поводу абсцесса легкого без ДН – 2-3 месяца;
- лобэктомия при клиническом благополучии, ДН 0-I степени – 4-6 месяцев;
- билоб- и пневмонэктомия при ДН не более I степени и отсутствии других осложнений у лиц, занятых в доступных по состоянию здоровья профессиях – 8 месяцев;
- после пневмонэктомии по поводу гангрены легкого трудоспособность обычно восстанавливается не полностью и не ранее, чем через 10-12 месяцев.

#### **Противопоказанные виды и условия труда.**

Больным, перенесшим инфекционные деструкции легких, имеющими бронхоэктазы, а также после оперативного лечения этого заболевания, противопоказаны:

- работа в неблагоприятных метеорологических условиях (перепады температуры, давления, повышенная влажность, сквозняки);
- работа с вдыханием высокодисперсной пыли, раздражающих и токсических веществ (текстильное производство, лакокрасочные, шлифовальные цеха и др.);
- тяжелый физический труд, длительная ходьба в течение рабочего дня.

#### **Показания для направления на бюро МСЭ:**

- повторные длительные обострения бронхоэктазов (ХОБЛ), развитие тяжелых необратимых осложнений, резистентность к проводимой терапии, низкий реабилитационный потенциал;
- хронический абсцесс тяжелого или средней тяжести течения;
- пневмонэктомия независимо от характера заболевания, профессии и прогноза;
- ДН I степени после сегмент- и лобэктомии у лиц тяжелого физического труда, ДН II степени у лиц тяжелого и средней тяжести физического и умственного труда со значительным нервно-психическим напряжением, интенсивной речевой нагрузкой, при невозможности рационального трудоустройства по рекомендации клинико-экспертных комиссий лечебно-профилактических учреждений;
- наличие декомпенсированного хронического легочного сердца;
- тяжелые осложнения в послеоперационном периоде: прогрессирующее течение заболевания и неблагоприятный прогноз, ДН III степени, сердечная недостаточность IIБ-III стадии, бронхиальные свищи, эмпиема плевры;
- необходимость в переводе на другую работу в связи с наличием противопоказаний к труду и невозможностью рационального трудоустройства по заключению медико-экспертных комиссий лечебно-профилактических учреждений либо в существенном уменьшении объема производственной деятельности по прежней профессии.

#### **Обследование при направлении на бюро МСЭ:**

- клинический анализ крови, биохимическое исследование крови (острофазовые реакции), общий анализ мочи, общий анализ мокроты и посев мокроты на флору с ее количественной оценкой, исследование газов крови;

- рентгенография органов грудной клетки в динамике;
- спирографическое исследование в динамике;
- ЭКГ, показатели центральной гемодинамики, гемодинамики малого круга кровообращения (эхокардиография).

### **Критерии инвалидности**

#### **Ограниченно трудоспособные (инвалиды III группы)**

- больные с нагноительными заболеваниями легких, работающие в противопоказанных видах и условиях труда, в связи с необходимостью рационального трудоустройства в другой профессии более низкой квалификации или существенного уменьшения объема труда с ограничением одной или нескольких категорий жизнедеятельности: способности к самообслуживанию, передвижению и др. – I ст. при высоком и среднем реабилитационном потенциале при:

- наличии сухих полостей в легких и плевре;
- хронических абсцессах легкой и средней тяжести течения;
- частичной резекции легкого в случае клинического благополучия;
- пневмонэктомии при ДН не более I-II степени: а) по окончании срока временной нетрудоспособности у лиц, работающих в допустимых условиях и видах труда, б) через 1-2 года после операции у лиц, имеющих противопоказанные профессии;
- бронхоэктазах (ХОБЛ) с стойким нарушением функций дыхания и кровообращения: ДН I-II степени или II степени, сердечной недостаточности (СН) 0-I ст.

#### **Нетрудоспособные в обычных производственных условиях (инвалиды II группы)**

- больные с ограничением одной или нескольких категорий жизнедеятельности: способности к самообслуживанию, передвижению и др. – II ст., к трудовой деятельности, обучению – III, II ст. при низком реабилитационном потенциале с:

- стойким нарушением функций дыхания и кровообращения II-III ст. (при частых затяжных обострениях бронхоэктазов ДН II ст. и СН I ст.);
- тяжелыми формами хронического абсцесса;
- тяжелыми осложнениями: истощение, анемия, амилоидоз, безуспешность радикального лечения;
- переходом острого абсцесса в хронический без выраженного периода ремиссии (при первичном освидетельствовании);
- двусторонними абсцессами (при первичном освидетельствовании);
- развитием тяжелых осложнений (пиопневмоторакс, эмпиема плевры и др.) (при первичном освидетельствовании).

**Инвалиды I группы** – больные со стойким нарушением функций дыхания и кровообращения (ДН III ст., СН IIб-III ст.), приводящими к резко выраженному ограничению одной или нескольких категорий жизнедеятельности (способности к самообслуживанию, передвижению, общению и др. III ст.).

### **Список литературы**

1. Заболевания органов дыхания // Библиотека врача общей практики. Том 2. Под общей редакцией заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Г.Б. Федосеева / Под редакцией профессора М.М. Ильковича. – СПб.: «Нормед-Издат», 1998 - С. 388-418.
2. Кокосов А.Н. Бронхоэктазы, осложненные бронхиальной обструкцией // Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей: Руководство / Под ред. А.Н. Кокосова. – СПб.: СпецЛит, 2004 – С.89-95, 167-185.

3. Дидковский Н.А., Чучалин А.Г. Наследственность и хронические обструктивные болезни легких // Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ, СПб.: Невский диалект, 1998 – С.308-321.
4. Ткаченко Т.В., Мостовой Ю.М. Распределение генетических маркеров крови у больных бронхоэктатической болезнью // VI Нац. конгр. по бол. орг. дых. 1-4 июля 1996. Новосибирск. Резюме №757.
5. Цыгельник А.Я. Бронхоэктатическая болезнь. - Л.: Медицина, 1968 – С.99-142.
6. Синдромная диагностика и базисная фармакотерапия заболеваний внутренних органов. Том 1. / Под ред. Г.Б. Федосеева, Ю.Д. Игнатова.- Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2004. - С.364-376.
7. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия осложненной пневмонии // Consilium medicum, 2001, т.3, №3, С. 145-148.
8. Татарский А.Р., Бобков Е.В., Бабак С.Л. Роль небулайзеров в терапевтической практике //media/consilium/07\_03/70.shtml: Wednesday, 06-Jun-2007 21:27:30 MSD
9. Антибактериальная терапия // Практическое руководство / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М. 2000. – С. 90-96.
10. Национальные клинические рекомендации «Нагноительные заболевания легких» 2015  
<http://www.consilium-medicum.com> // [www.thoracic.ru](http://www.thoracic.ru)

## Выпот в плевральную полость

### Распространенность

Частота выявления плевральных выпотов составляет 320 на 100 тыс. населения, что соответствует примерно 0,5 млн. человек в год по РФ. В терапевтических стационарах синдром плеврального выпота диагностируется у 5-10% больных и у 10% больных пульмонологического профиля. По данным некоторых авторов, плевральные сращения, которые являются свидетельством перенесенного плеврита обнаруживаются при вскрытии у 48% лиц погибших от несчастных случаев и 80% умерших от различных заболеваний. По данным Чучалина А.Г., в 20% случаев причину возникновения плеврального выпота установить не удастся. Несмотря на обилие методов, установление причины возникновения плеврального выпота, а значит и выработка адекватной схемы лечения, представляет всегда определенную трудность и в известной степени зависит от опыта врача и диагностических возможностей лечебного учреждения. В связи, с чем необходимо привлечь внимание к своевременной диагностике и лечению данной патологии.

**Плевра** - серозная оболочка, имеет два листка - париетальный и висцеральный (Рис. 5.1). Между листками имеется 1-2 мл жидкости. При физической нагрузке количество жидкости может увеличиться до 20 мл. У здорового человека жидкость, содержащаяся в плевральной полости, обеспечивает скольжение плевральных листков при дыхании. В норме плевральная жидкость по составу сходна с сывороткой крови. Ранее считалось, что основным механизмом образования плевральной жидкости является движение жидкости от париетального листка к висцеральному в легочный интерстиций в соответствии с законом Старлинга, то есть в силу разницы гидростатического и онкотического давлений. В настоящее время установлено, что у человека в нормальных условиях плевральная жидкость фильтруется в апикальной части париетальной плевры. Основным механизмом является разница, практически в пять раз, в гидравлической резистивности экстракапиллярного интерстиция и плевральной полости. Из апикальной части жидкость каудально достигает диафрагмальной или медиастинальной части париетальной плевры, где и происходит дренирование посредством лимфатических стоматов (пор). Фильтрация и реабсорбция плевральной жидкости является функцией париетальной плевры. В нормальных физиологических условиях висцеральная плевра в фильтрации плевральной жидкости не участвует.

### Нормальный состав плевральной жидкости:

Удельный вес 1008-1015, цвет - соломенно-желтый, прозрачность - полная, невязкая, без запаха

#### Клеточный состав:

общее количество эритроцитов 2000-5000 в мм<sup>3</sup> (3-5 в п/з)

общее количество лейкоцитов 800-900 мм<sup>3</sup> (8-10 в п/з)

нейтрофилы до 10%

эозинофилы до 1%

базофилы до 1%

лимфоциты до 23%

мезотелий до 1%

плазматические клетки до 5%

белок 5-25 г/л

ЛДГ 1.4 - 1.7 ммоль/л (до 200ЕД/л)

глюкоза 2.1 - 2.2 ммоль/л (до 49 мг/%)

pH 7.2

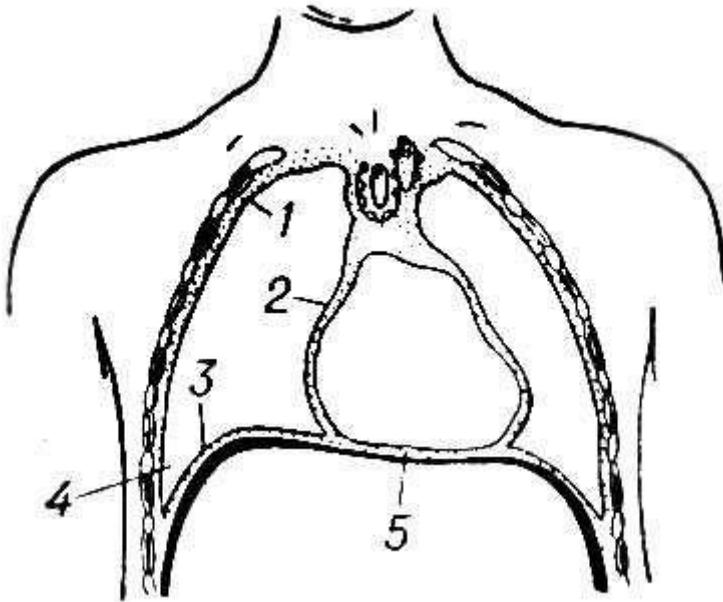


Рис. 5.1. Схема фронтального разреза через грудную клетку, показывающая различные части париетальной плевры: 1 - реберная плевра; 2 - медиастинальная плевра; 3 - диафрагмальная плевра; 4 - реберно-диафрагмальный синус; 5 – перикард (Внутренние болезни. Система органов дыхания: учеб. пособие / Г.Е.Ройтберг, А.В.Струтынский. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2015. - 512 с.)

**Плевральный выпот** - это скопление в плевральной полости жидкости сверх нормальных значений (более 3-4 мл) при воспалительных процессах в прилежащих органах или листках плевры или же при нарушении соотношения между коллоидно-осмотическим давлением плазмы крови и гидростатическим давлением в капиллярах.

Плевральный выпот не является самостоятельным заболеванием, а синдромом. В клинической практике наблюдается в виде осложнения патологии легких, грудной клетки, средостения, диафрагмы, или является проявлением других заболеваний (сердечно-сосудистая патология, диффузные заболевания соединительной ткани, заболевания почек и др.). Поэтому при кодировании по Международной классификации (МКБ-10) используется шифр основного заболевания и, при необходимости обозначения плеврального выпота как осложнения, добавляется шифр J91 "Плевральный выпот при состояниях, классифицированных в других рубриках."

Исключение составляют: туберкулезный плеврит (A16-A16), травматический гемоторакс (S27.1). Гнойный плеврит (эмпиема плевры) кодируется шифром J86.

**Транссудат** - невоспалительный выпот в плевральной полости, образующийся в результате повышения гидростатического давления (правожелудочковая сердечная недостаточность) или коллоидно-осмотического давления плазмы крови (нефротический синдром при гломерулонефрите, амилоидозе почек и липоидном нефрозе, при циррозах печени с нарушением ее белково-синтетической функции и др.). По внешнему виду транссудат представляет собой прозрачную желтоватого цвета жидкость, без запаха.

**Экссудат** - плевральный выпот воспалительного происхождения (собственно плевриты, выпот при системных заболеваниях соединительной ткани, гнойно-воспалительные заболевания легких и др.). Внешний вид экссудата зависит от характера воспалительного процесса в плевре, клеточного состава плевральной жидкости и некоторых других факторов (Таблица 5.1).

**Плеврит** - собственно воспаление плевры, как инфекционной, так и неинфекционной этиологии, сопровождающееся определенным симптомокомплексом с образованием на поверхности плевры или в ее полости выпота.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛЕВРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

Признак	Транссудат	Экссудат
Внешний вид жидкости	прозрачная	прозрачная, мутная, кровянистая
Цвет	светло-желтый	<i>серозный</i> – светло-желтый
		<i>гнойный</i> -серовато-белый, желто-зеленый
		<i>геморрагический</i> - розовый, темно-красный, бурый
		<i>хилезный</i> - типа "молоко"
Плотность (уд. вес)	менее 1015	более 1018
рН	7,2	менее 7,2
Белок (абс. кол-во) Соотношение плевральная жидкость/плазма	менее 25 г/л менее 0,5	более 30 г/л более 0,5
ЛДГ Абсолютное количество Соотношение плевральная жидкость/плазма	менее 200 ЕД/л (1,6 ммоль/л) менее 0,6	более 200 ЕД/л (1,6 ммоль/л) более 0,6
Уровень глюкозы Соотношение выпот/плазма	равен содержанию в сыворотке 1 или более	чаще менее 3,33 ммоль/л менее 0,5
Холестерин: соотношение плевральная жидкость/плазма	менее 0,3	более 0,3
Лейкоциты	менее $1 \times 10^9$ /л (до 15 в п/з)	более $1 \times 10^9$ /л (более 15 в п/з)
Количество эритроцитов	менее 5000 в 1 мл (3-5 в п/з)	вариабельно
Мезотелий	много	единичные клетки или отсутствует

Таблица 5.2.

## Симптоматология выпота в плевральную полость в зависимости от его величины

Признаки	Малый плевральный выпот (до 400 мл)	Плевральный выпот средней величины (более 500 мл)	Массивный выпот
I. Жалобы:			

а)	боли	возникают при глубоком вдохе, кашле (более характерны для сухого фибринозного плеврита)	ослабевают (сохраняются при карциноматозном плеврите)	чувство распира- ния
б)	одышка	нет	умеренно выражена (при нагрузке)	имеется
в)	кашель	не всегда	сухой, рефлекторный	сухой, рефлекторный
II.	Объективные данные:			
I.	Визуально:			
а)	асимметрия грудной клетки	нет	не всегда	имеется
	Признаки	Малый плевральный выпот (до 400 мл)	Плевральный выпот средней величины (более 500 мл)	Массивный выпот
б)	ограничение дыхательных экскурсий	не изменены	умеренно	выражено
2.	Перкуторные данные:			
	притупление перкуторного звука	отсутствует	имеется на ограниченном участке	имеется
3.	Пальпаторные данные:			
	ослабление или отсутствие голосового дрожания.	незначительное ослабление	имеется ослабление	отсутствие
4.	Аускультативные данные:			
а)	ослабление дыхания	нет	может быть ослаблено	значительно ослаблено или отсутствует
б)	ослабление бронхофонии	нет	может быть ослаблено	значительно ослаблено или отсутствует
4.	Рентгеноло- гическое иссле- дование:			
а)	выраженность затенения	диффузное понижение прозрачности в области реберно- диафрагмального синуса	интенсивное, гомогенное в нижне-наружном отделе легочного поля с косой верхней границей	обширное гомоген- ное затенение с менее крутой верхней границей, спадение нижней доли
б)	смещение средостения в здоровую сторону	нет	нет	имеется
в)	развитие компрессионного ателектаза	нет	нет	имеется

При **опросе** и **осмотре** больного особое внимание следует обратить на (таблица 5.2):

1. Жалобы - боли в грудной клетке, одышка, вначале при незначительной физической нагрузке, потом и в покое, ощущение тяжести в грудной клетке на стороне поражения, сухой кашель. При сухом фибринозном плеврите отмечается боль в грудной клетке на стороне поражения, которая усиливается при дыхании, кашле, при наклоне в противоположную сторону, снижается при иммобилизации грудной клетки. При костальном плеврите боль обычно локализуется в боковых и передних отделах грудной клетки, часто иррадирует в шею, плечо, имитируя невралгию, миозит, плексит. При диафрагмальном сухом плеврите наиболее часто отмечается иррадиация боли в область шеи и по нижним межреберным нервам на переднюю стенку живота. Возможны напряжение мышц передней брюшной стенки, болезненная икота и боль при глотании. Больной щадит пораженную сторону, предпочитая лежать на здоровом боку. Дыхание становится поверхностным, частым.

2. Анамнез заболевания – необходимо подробно расспросить больного о наличии заболеваний, которые могут привести к накоплению плеврального выпота (пневмония, заболевания соединительной ткани, аллергическая и аутоиммунная патология, онкологические заболевания, кардиальная патология, хроническая болезнь почек, туберкулез органов дыхания, хронический панкреатит и т. д.). Отдельно выяснить, не принимает ли больной лекарственные препараты, способствующие развитию плевральных выпотов (нитрофураны, прокарибазин, метотрексат, протолол). Спросить про длительность и течение болезни, узнать про симптомы и характер начала заболевания, провоцирующие факторы; подробно расспросить о появлении других симптомов и динамике характера жалоб, когда и где проходил обследование и лечение (ознакомиться с выписными справками, если они есть), оценить эффект от проводимого лечения, имеются ли осложнения, их терапия, что послужило причиной для настоящей госпитализации.

3. Анамнез жизни – наличие профессиональных вредностей (контакт с асбестом). Условия жизни и характер питания. Эпиданамнез (наличие контакта с больными туберкулезом, наличие вирусных гепатитов, ВИЧ; переливания крови, операции). Перенесенные заболевания. Наследственность.

4. Объективное обследование: при **осмотре** особое внимание обратить на – а) Наличие признаков травматического поражения грудной клетки (ссадин, гематом, порезов). б) при сухом фибринозном плеврите отмечается отставание грудной клетки при дыхании; в) наличие асимметрии грудной клетки с увеличением в объеме пораженной стороны (характерно для экссудативного плеврита); при этом межреберные промежутки могут быть увеличены, что придает сглаженность грудной клетке на стороне поражения. г) Больной, принимая вынужденное положение, старается лежать на больном боку, уменьшая тем самым неблагоприятные последствия давления выпота на легкое и средостение. При очень больших выпотах больные принимают полусидящее положение. При осумкованном медиастенальном плеврите возможны дисфагия, отеки лица, шеи. В остальном - осмотр по схеме истории болезни. При **пальпации** – характерно ослабление голосового дрожания на стороне плеврального выпота (при сухом фибринозном плеврите голосовое дрожание не изменено). **Перкуторно** определяется притупление перкуторного тона за счет слоя экссудата, отделяющего от ткани легкого. **Аускультативно** – ослабление дыхания и бронхофонии на стороне поражения (при сухом фибринозном плеврите определяется шум трения плевры).

5. На основании жалоб, анамнеза и объективного исследования формулируется представление о больном и выставляется предварительный диагноз, в котором указывается предположительная причина плеврального выпота (основное заболевание), поскольку он является вторичным процессом и рассматривается как осложнение различных заболеваний внутренних органов. Затем указывается характер выпота, его локализация и осложнения (если имеются). При наличии признаков дыхательной недостаточности – степень дыхательной недостаточности.

**Например:** Внебольничная пневмония в нижней доле левого легкого. Среднетяжелое течение. Левосторонний парапневмонический экссудативный плеврит. Дыхательная недостаточность II степени.

6. Наметить план обследования и лечения данного больного.
7. Оценить имеющиеся данные лабораторного исследования.
8. Оценить имеющиеся результаты инструментального обследования (рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях, УЗИ органов грудной клетки, КТ/МРТ органов грудной клетки и др.), осмотра специалистов (фтизиатр, онколог, ревматолог, кардиолог, нефролог, хирург и др.). При необходимости назначить дообследование. На Рис. 5.2 показаны рентгенограммы с плевральным выпотом (Рис. 5.2, а – правосторонний плевральный выпот – причина: экссудативный плеврит; Рис. 5.2, б – междолевой плевральный выпот – причина: междолевой плеврит).

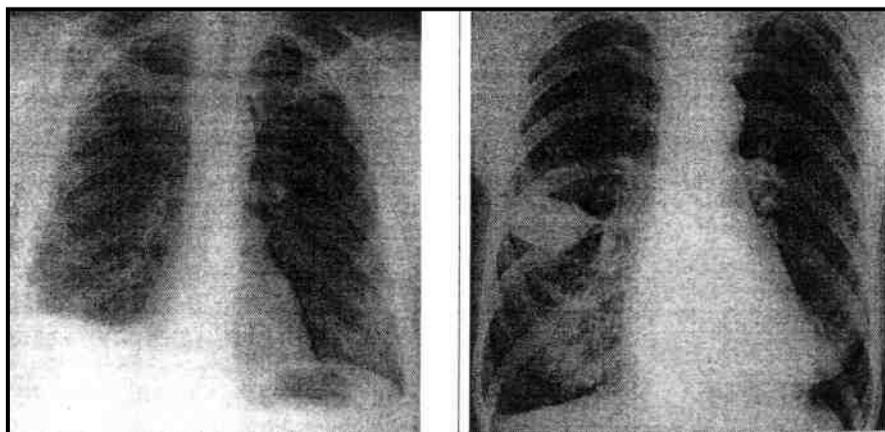


Рис. 5.2, а – правосторонний плевральный выпот

Рис. 5.2, б – междолевой плевральный выпот

9. Провести исследование плевральной жидкости, полученной путем торакоцентеза (см. Приложение 1, 2) – визуальное, физико-химическое, микроскопическое, микробиологическое.
10. При необходимости – гистологическое исследование (трансторакальная пункционная биопсия плевры).
11. При необходимости – выполнение торакоскопии. Торакоскопия играет большую диагностическую роль в диагностике экссудативных плевритов неясной этиологии, метастатических поражений плевры, мезотелиомы, туберкулезного плеврита, эмпиемы плевры, рецидивирующего пневмоторакса и интерстициальной болезни легких.
12. При отрицательных результатах торакоскопии выполняется открытая биопсия плевры, которая наряду с торакотомией является золотым стандартом диагностики, но в то же время, ее стоимость и сопряженный с процедурой риск достаточно высоки.
13. Составить окончательное суждение о больном, с развернутым клиническим диагнозом, проведением, при необходимости, дифференциального диагноза, обоснованием лечебных процедур и прогноза.

***Пример развернутого клинического диагноза:***

*Основной:* Внебольничная пневмония в нижней доле левого легкого (Segm. 9-10). (Возбудитель: *Str. pneumoniae*). Среднетяжелое течение.

*Осложнения:* Левосторонний парапневмонический экссудативный плеврит (серозно-фибринозный экссудат). Дыхательная недостаточность II степени. *Сопутствующий:* Язвенная болезнь: язва двенадцатиперстной кишки. Вне обострения.

**Принципы дифференциальной диагностики плевральных выпотов**

Рентгенологическая межсиндромная диагностика при заболеваниях органов дыхания позволяет выделить два синдрома, при которых может наблюдаться выпот в плевральную полость: синдром обширного и синдром ограниченного затенения легочных полей. В таблицах 5.3 и 5.4 изложены основные причины плеврального выпота и основные дифференциально-

диагностические признаки плеврального выпота.

Таблица 5.3

### Причины плеврального выпота

	Основные	Менее частые
Транссудаты (застойные выпоты, диспротеинемические выпоты)	Сердечная недостаточность	Нефротический синдром Цирроз печени Перитонеальный диализ Микседема
Экссудаты воспалительные- плевриты (инфекционные)	Парапневмонический выпот Туберкулез	Поддиафрагмальный абсцесс Вирусная инфекция Грибковые поражения (плевриты при кандидомикозе, актиномикозе, аспергиллезе, бластомикозе) Паразитарные заболевания (амебиаз, эхинококкоз)
Экссудаты воспалительные- плевриты (неинфекционные)	ТЭЛА, аллергические	ТЭЛА, диффузные заболевания соединительной ткани (ревматизм, РА, СКВ, СКД и др.). Панкреатит. Аллергические (лекарственная аллергия, экзогенный аллергический альвеолит и др.). Асбестоз. Синдром Дресслера
Бластоматозный экссудат	Опухоли средостения (саркома, лимфосаркома), бронхогенный рак, рак молочной железы, желудка, лимфома, лейкоз, лимфогрануломатоз,	Мезотелиома Синдром Мейгса (Фиброма яичников с асцитом, гидротораксом – преимущественно правосторонним)
Гемоторакс	Травма	Спонтанный пневмоторакс. гемоторакс (нарушения гемостаза), геморрагические диатезы, лучевая терапия, ожоги и др.
Хилоторакс	Лимфома, карцинома, Травма.	Лимфангиолеомиоматоз

РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; СКД – системная склеродермия

Внутрисиндромная дифференциальная диагностика обширного затемнения основывается на оценке смещения органов средостения. Смещение и отсутствие смещения тени средостения может отражать внутри- и внелегочные поражения органов дыхания. Для дифференциации последних необходимо учитывать форму затемнения и направление смещения органов средостения. В тех случаях, когда затемнен весь гемиторакс можно диагностировать внутрилегочную патологию или выраженное уплотнение плевры. При выявлении тени, захватывающей менее половины гемиторакса с наличием косоугольного верхнего края диагностируют выпотной плеврит. Смещение средостения в сторону затемнения свидетельствует о внутрилегочном поражении, а в противоположную - о внелегочном патологическом процессе.

Если затемнение соответствует локализации субсегмента, сегмента или доли, то это внутрилегочная патология. При выявлении затемнения в нижненаружном отделе с косым верхним краем диагностируют экссудативный плеврит, а тени в виде линзы по ходу междолевой щели - междолевую локализацию выпота. Плевральные наложения и шварты диагностируют при выявлении обширных пристеночных затемнений с одной или обеих сторон.

При отсутствии патологии в легких решается вопрос: является ли жидкость трансудатом или экссудатом? Накопление жидкости в плевральной полости наблюдается как в результате истинного поражения плевры при ревматизме и системных коллагенозах (экссудат), так и при застойной декомпенсации кровообращения вследствие гемодинамических нарушений в системе малого круга в результате поражения сердца и легких указанными заболеваниями (трансудат).

Таблица 5.4

### Основные дифференциально-диагностические признаки плеврального выпота

Признак	Туберкулезный плеврит	«Застойный» гидроторакс (трансудат)	Раковый плеврит	Неспецифический плеврит (мета- и парапневмонический)
1	2	3	4	5
Возраст	Чаще молодой, до 40 лет	Старше 60 лет	Старше 40 лет	Любой
Особенности анамнеза	Контакт с больными туберкулезом, туберкулез в прошлом, инфицирование МБТ, локальная форма туберкулеза в настоящее время	Заболевания сердечно-сосудистой системы с явлениями декомпенсации	Чаще у курящих мужчин. Наличие в анамнезе хронической бронхо-легочной патологии	Переохлаждение, грипп, пневмония, абсцесс, воспалительный процесс в брюшной полости
Жалобы	Нерезко выраженные симптомы интоксикации (общая слабость, ночная потливость, субфебрилитет, снижение аппетита, исхудание). Боли в начальном периоде заболевания	Одышка, чувство тяжести в грудной клетке, боли. Стенокардитического характера, периферические отеки. Субъективные и объективные признаки наличия жидкости в перикарде и брюшной полости (могут быть)	Тупые нарастающие боли в груди, сухой мучительный кашель при локализации рака в крупных бронхах. Одышка.	Синдром основного заболевания
Анализ крови	Выраженный палочкоядерный сдвиг нейтрофилов при нормальном или умеренном повышении содержания лейкоцитов, лимфопения, склонность к моноцитозу, увеличение СОЭ	Без изменений	Нередко анемия, лимфопения, увеличение СОЭ	Лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг, ускорение СОЭ
Плевральная	Светло-желтая,	Бесцветная, иног-	Геморрагическая,	Зеленоватая,

жидкость	прозрачная. Удельный вес более 1018-1020, белок более 30 г/л, проба Ривальта - положительная. Лимфоциты, плазматические клетки, можно обнаружить МВТ. Низкое количество мезотелия (5-10%)	да бледно-желтая, прозрачная. Белок менее 30 г/л. Удельный вес 1008-1015. Проба Ривальта- отрицательная. Клеток - мало, мезотелиальные клетки, лимфоциты, эритроциты	прозрачная или мутная. Белок - более 30 г/л, относительная плотность - 1018, проба Ривальта - положительная. Жидкость - стерильна. Атипичные клетки, мезотелий, макрофаги, элементы крови	прозрачная или мутная. Белок - 30 г/л и более; проба Ривальта – положительная. Полинуклеарные нейтрофилы, моноциты
Динамика выпота после эвакуации жидкости	Не нарастает	Увеличивается только при нарастающей декомпенсации	Может вновь быстро нарастать	Не нарастает
Данные рентгенологического обследования	Чаще односторонний. Характерные для туберкулеза изменения в легких и прикорневых лимфатических узлах, часто большое количество жидкости, смещение средостения в здоровую сторону	Чаще двусторонний выпот, изменены контуры сердечной тени, расширены и бесструктурны корни легких. Изменение легочного рисунка преимущественно по интерстициальному типу	Расширение корней из-за метастазов, наличие прикорневой инфильтрации, признаки ателектаза, опухолевого узла, деформация просвета бронха	Появление экссудата на фоне пневмонической инфильтрации легких
Бронхоскопия	Туберкулез бронхов, рубцовые изменения	Не проводится	Рак бронха, если он является причиной карциноматоза плевры	Часто диффузный катаральный эндобронхит, локальное выделение гнойного секрета
Реакция на туберкулин (проба Манту 2ТЕ)	Положительная или резко положительная	Отрицательная или слабо положительная	Отрицательная	Обычно отрицательная или слабо положительная
Биопсия плевры	Туберкулезные бугорки с творожистым некрозом в центре, клетками Лангханса	Не показана	Элементы опухоли. Например: в толще соединительной ткани комплексы и тяжи атипичных полиморфных эпителиальных клеток- низкодифференцированный рак.	Не информативна

При ревматизме и системных коллагенозах экссудативный плеврит появляется на фоне

других признаков основного заболевания (поражение суставов, серозных оболочек, кожи, легких, мышц, почек, печени, селезенки и пр.). При указанных заболеваниях экссудативный плеврит моносиндромом не бывает. Чаще поражается одновременно несколько серозных оболочек: перикард, суставы, плевра, брюшина (полисерозит).

Для таких заболеваний характерно двустороннее накопление плеврального экссудата, небольшое количество выпота, быстрая регрессия выпота ("летучие" выпоты). После выпотов остаются массивные утолщения плевры. При рентгенологическом исследовании легких выявляют двусторонний и симметричный характер изменений. Поражаются преимущественно базальные отделы легких: диффузное усиление и грубопетлистая деформация легочного рисунка, очаговоподобные тени преобладают в нижних и средних отделах, кистозные просветления ("сотовое легкое" при системной склеродермии). В периферической крови и экссудате обнаруживают ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, волчаночные клетки (клетки Харгрейвса).

Одной из причин появления выпота в плевральной полости может также быть тромбоэмболия ветвей легочной артерии, постинфарктный синдром, другие заболевания сердечно-сосудистой системы, вызывающие развитие сердечной недостаточности (пороки сердца, слипчивый перикардит, постинфарктный кардиосклероз). При этих заболеваниях жидкость накапливается в плевральной полости в результате повышения легочного капиллярного давления при правожелудочковой недостаточности или повышенного системного капиллярного давления при левожелудочковой недостаточности, а также в связи с общими нарушениями водно-электролитного обмена. Сердечная недостаточность может возникать при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Плевральный выпот, образующийся в результате сердечной недостаточности, обычно связан с другими проявлениями основного заболевания. К проявлениям хронической (застойной) сердечной недостаточности относятся: снижение толерантности к физическим нагрузкам, ощущение физической слабости, нарастающая одышка, отеки. При объективном исследовании выявляют цианоз губ, кончика носа, пальцев, тахикардию, аритмию, а при тяжелой сердечной недостаточности - альтернирующий пульс, изменение интенсивности тонов сердца, появление патологических тонов сердца и шумов.

Для больных сердечной недостаточностью типично увеличение размеров сердца. При недостаточности правых отделов сердца отмечают увеличение абсолютной тупости сердца, набухание и пульсацию шейных вен, и увеличение печени. На рентгенограмме грудной клетки почти всегда выявляется кардиомегалия и чаще правосторонний или двусторонний плевральный выпот. Изменения в клиническом анализе крови появляются при присоединении других осложнений.

Информативными являются инструментальные исследования, позволяющие определить характер и выраженность дисфункции сердца. Это ЭКГ, на которой выявляется гипертрофия или перегрузка различных отделов сердца, нарушение ритма и проводимости, рубцовые изменения; методы оценки системной гемодинамики и эхокардиография. Отличительной чертой выпотов, имеющих такую природу, от туберкулезных, является то, что жидкость, полученная из плевральной полости, является трансудатом. Для отличия экссудата от трансудата используют **критерии Р.У. Лайта (1997):**

- 1) величина отношения содержания белка в плевральной жидкости к его содержанию в сыворотке крови более 0,5;
- 2) величина отношения уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плевральной жидкости к ее уровню в сыворотке крови превышает 0,6;
- 3) уровень ЛДГ в плевральной жидкости превышает 2/3 величины верхней границы нормального уровня ЛДГ в сыворотке крови.

Если выпот представляет собой трансудат, то лечение должно быть направлено на основной патологический процесс.

При плевральных экссудатах наиболее часто проводится дифференциальная диагностика парапневмонического, туберкулезного и ракового плевритов. При решении этих вопросов

учитываются клинические, рентгенологические, бронхологические, лабораторные, цитологические, иммунологические исследования и результаты биопсии плевры.

Главным моментом в дифференциальной диагностике парапневмонического и туберкулезного плевритов является обнаружение на рентгенограммах внутрилегочного компонента патологического процесса. С этой целью проводится рентгенологическое обследование больных до и после плевральных пункций с эвакуацией плеврального выпота. При этом могут быть выявлены очаговые, инфильтративные, деструктивные изменения и изменения в бронхопульмональных лимфатических узлах.

В верификации диагноза играют роль данные анамнеза, связь заболевания с ОРВИ, начало заболевания, характера мокроты, наличие герпетических высыпаний, данные аускультации (мелкопузырчатые влажные хрипы в легких), типичные лабораторные данные (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг нейтрофилов влево), малые количества экссудата, имеющего нейтрофильный характер. При пневмониях плевральный выпот может быть связан с бактериальной инфекцией, с поражением легких вирусами, микоплазмой, риккетсиями и грибами. Среди бактериальных форм наиболее частыми являются *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus aureus*.

При парапневмоническом и туберкулезном плевритах больные предъявляют однотипные жалобы: боль в груди, кашель, одышка, снижение аппетита, слабость, потливость. При парапневмонических плевритах заболевание начинается, как правило, остро с повышения температуры тела до 39°C и выше, озноба. В мокроте могут наблюдаться прожилки крови, может быть "ржавая" мокрота. В ряде случаев у больных определяется запах мокроты. В периферической крови у них отмечается высокий лейкоцитоз, сдвиг нейтрофилов влево и высокая СОЭ.

При диагностической бронхоскопии при парапневмонических плевритах выявляется картина одно- или двустороннего диффузного катарального эндобронхита.

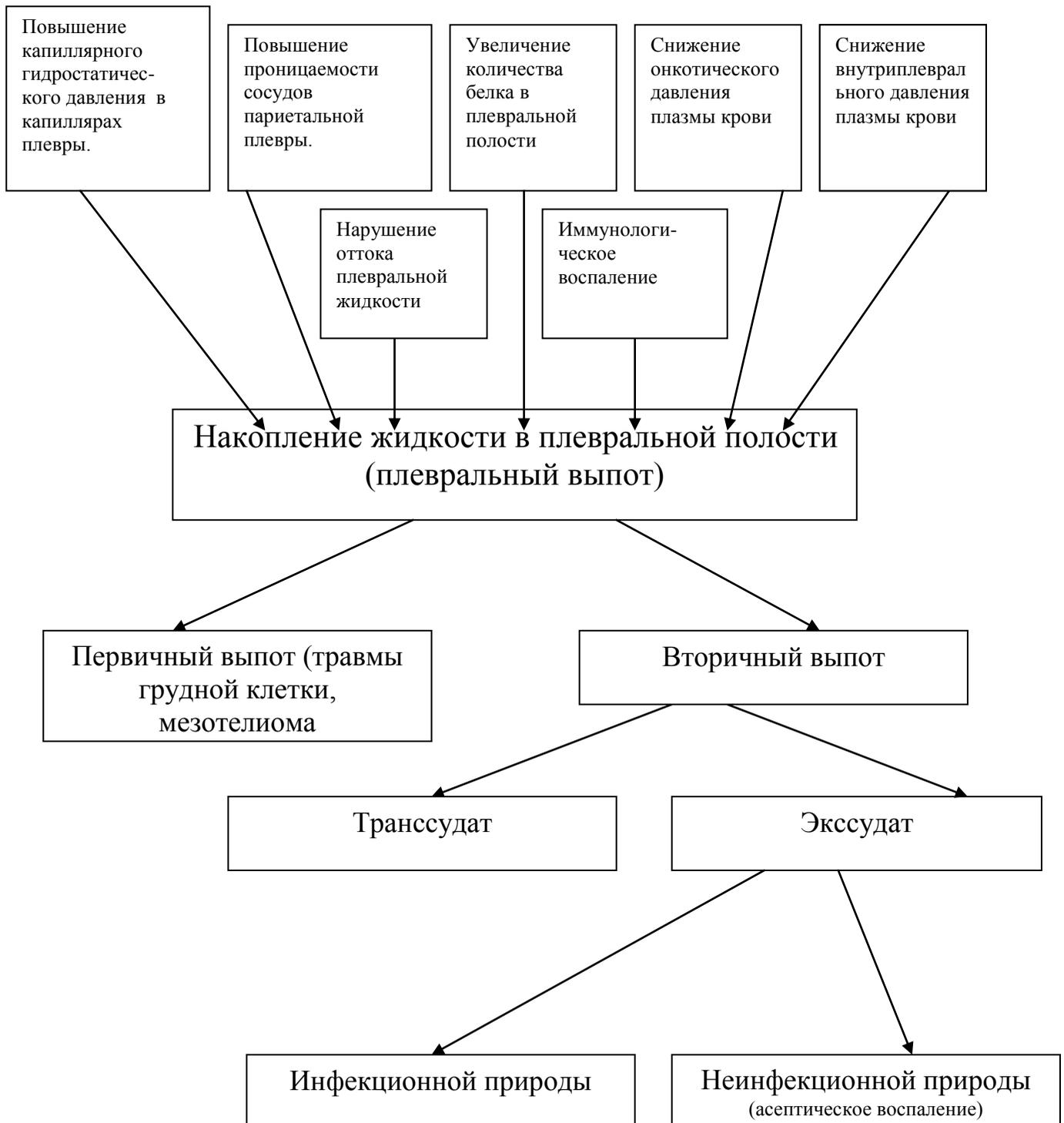
У больных туберкулезным плевритом патология часто не выявляется, значительно реже - локальный туберкулезный эндобронхит в устьях сегментарных бронхов в зоне поражения легкого. Клиническим подтверждением этиологии плеврита является быстрота обширного развития патологических изменений в легочной ткани под влиянием применяемых в лечении неспецифических антибиотиков. При острых пневмониях рассасывание пневмонических фокусов в легких может опережать прекращение процесса экссудации, что свидетельствует о переходе парапневмонического плеврита в метапневмонический.

Этиологическая диагностика плевральных выпотов проводится с учетом микробиологических исследований, выявления возбудителей заболеваний и результаты биопсии плевры.

В дифференциальной диагностике туберкулезного и опухолевого плевритов играет роль выявление предрасполагающих факторов риска. У больных опухолевым плевритом, в отличие от туберкулезного, в анамнезе могут быть указания на контакт с канцерогенными веществами, длительный стаж курения, а также пребывание в зоне с повышенной радиацией. Имеет значение и возрастной фактор: около 70 % больных туберкулезным плевритом находятся в возрасте до 30 лет, злокачественным - в возрасте старше 40 лет.

При раковых плевритах выпот накапливается постепенно. Больные отмечают слабость, снижение массы тела, повышение температуры. Наиболее характерным симптомом у них является одышка. При этом наблюдается несоответствие выраженности одышки малому количеству выпота и интоксикационному синдрому. Важным симптомом является наличие боли в грудной клетке. Нередко наблюдаются кровохарканья.

## ПАТОГЕНЕЗ ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТОВ



При туберкулезном плеврите заболевание чаще протекает остро или подостро с появлением лихорадки и интоксикационного синдрома. Боль и одышка усиливаются в зависимости от объема жидкости в плевре и выраженности интоксикационного синдрома. Аускультативно шум трения плевры при онкологическом выпоте выслушивается редко. Осумкования экссудата при этом не бывает. В анализе крови при раковом плеврите рано обнаруживают значительное повышение СОЭ и фибриногена. Рентгенологически у таких больных можно обнаружить первичную опухоль легкого, метастазы, лимфаденопатию. При туберкулезном плеврите определяются признаки активного туберкулеза.

Экссудат при раковом и туберкулезном плевритах бывает серозным и серозно-геморрагическим. Чаще геморрагический экссудат с содержанием эритроцитов выше 10 000 в 1 мкл наблюдается у больных с опухолевым плевритом. Переход серозного выпота в геморрагический на фоне лечения говорит о злокачественной природе заболевания. Хилоторакс наблюдается при лимфомах и метастазах во внутригрудные лимфатические узлы.

В отличие от туберкулезного, в раковом экссудате при цитологическом исследовании отмечается не соответствие между большим количеством лимфоцитов и маловыраженной клиникой. Ещё одной особенностью злокачественного плеврита, в отличие от туберкулезного, является диссонанс между уровнем ЛДГ, соответствующего критериям экссудата, и содержанием белка, не соответствующего экссудату. Снижение сахара в экссудате, приводящее к неиссякаемому выпоту, является плохим прогнозом для онкологических больных. Аденазиндезаминаза (АДА) при туберкулезном экссудате составляет 35 единиц, при раковом - значительно ниже.

При фибробронхоскопии у онкологических больных можно обнаружить сдавление бронхов, а у туберкулезных - рубцовые, ишемические изменения. Туберкулиновые пробы и серологические реакции при раковом выпоте будут отрицательными или слабо положительными. Окончательно этиологию плеврита устанавливают при обнаружении в мокроте, промывных водах бронхов, в экссудате атипичных клеток или микобактерий туберкулеза. Этиологический диагноз плеврита подтверждается пункционной биопсией плевры. В затруднительных случаях прибегают к плевроскопии или открытой торакотомии.

При исключении онкологических плевритов необходимо иметь в виду и синдром Мейгса, проявляющийся асцитом, плевральным выпотом при доброкачественных (фиброма и киста яичника, фибромиома матки) и некоторых злокачественных опухолях органов малого таза. Особенность этих опухолей - обильная секреция перитонеальной жидкости. В большинстве случаев плевральный выпот правосторонний (может быть и двусторонним) и по своему составу имеет характер экссудата. После удаления опухоли в течение нескольких недель у больных наблюдается полное рассасывание плеврального выпота.

Таблица 5.5

### Классификация плевритов

по этиологии	по характеру экссудата	по течению	по распространенности
1.инфекционные 2.неинфекционные	1.фибринозные (сухой плеврит) 2.серозно-фибринозные 3.серозные 4.гнойные 5.гнилостные 6.геморрагические 7.эозинофильные 8.холестериновые	1.острый 2.подострый 3.хронический	1.диффузный 2.осумкованный  • верхушечный • паракостальный • костно-диафрагмальный  • базальный • парамедиастинальный

Таблица 5.6

**Основные возбудители  
инфекционных плевральных выпотов**

Патогенный организм	Тип
Бактерии	Грам-положительные аэробы Грам-отрицательные аэробы Анаэробы: Mycobacterium tuberculosis Actinomices Nocardia Mycoplasma pneumoniae Coxiella burnetii
Грибы	Aspergillus flavus Cryptococcus
Паразиты	Эхинококк
Вирусы	Аденовирус Гепатит Инфекционный мононуклеоз

Таблица 5.7

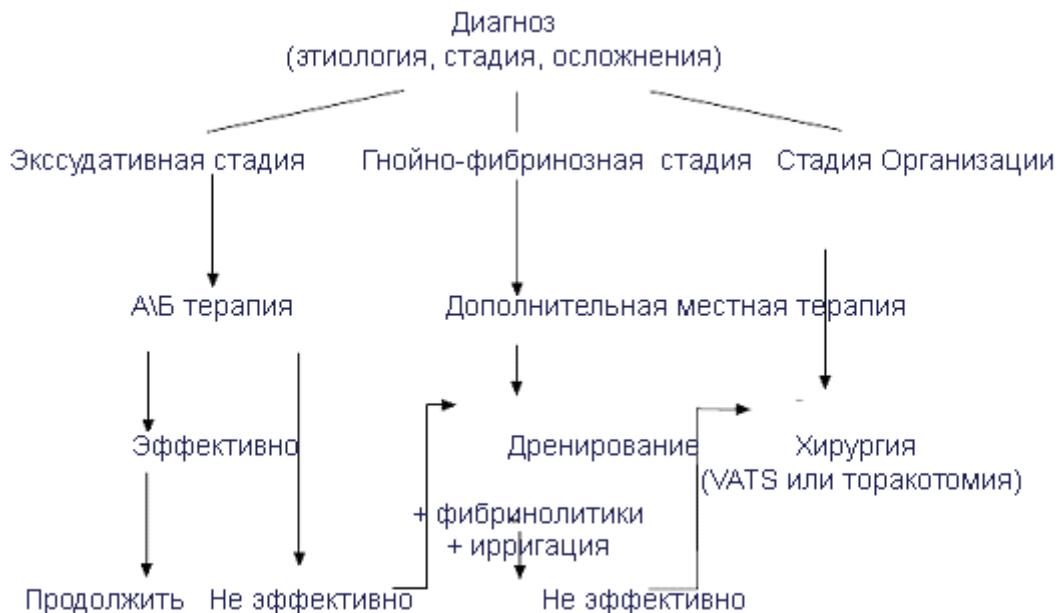
**Дифференциально-диагностические критерии плевритов бластоматозной природы**

Признаки	Плевриты при раке легкого	Мезотелиома
1. Анамнез	Чаще у мужчин, особенно у курящих. Наличие в анамнезе хронических воспалительных заболеваний органов дыхания	Преимущественное развитие заболевания в пожилом возрасте быстрое развитие заболевания
2. Жалобы	Боль в грудной клетке, одышка (не соответствует величине плеврального выпота). Позднее признаки интоксикации. При локализации рака в крупных бронхах - кашель сухой, мучительный, надсадный, затем может появляться кровянистая мокрота	Резкая и постоянная боль в соответствующей половине грудной клетки (при поражении париетальной плевры). В дальнейшем появление сухого болезненного кашля, одышки, чувства скованности и сдавления за грудиной
3. Объективные данные	Симптомы накопления выпота в плевральной полости, признаки ателектаза легкого, флебита	Объективные данные зависят от локализации опухоли: при поражении костальной плевры - симптомы межреберной невралгии; при поражении купола плевры симптом Горнера; при локализации на медиостинальной плевре развивается синдром поражения средостения с одутловатостью лица, расширением поверхностных вен грудной клетки, лица, шеи. При перкуссии "каменная" тупость над пораженным участком. При аускультации

		отсутствие дыхания
4. Данные специально-го обследования (наиболее информативные)	Атипичные клетки в плевральном выпоте, (но не всегда)	Во время пункции плевральной полости определяется отчетливое сопротивление при прохождении иглы через париетальную плевру. В пунктате (в трети случаев) находят раковые клетки. Торакоскопия с биопсией плевры, гистологическое исследование выявляет плотную фиброзную строму с промежутками заполненными раковыми клетками.
5. Рентгенологические данные	Увеличение и расширение корней из-за метастазов, наличие прикорневой инфильтрации, реакции со стороны междолевой плевры, наличие сегментарного или долевого ателектаза, опухолевого узла, деформация просвета бронха	Большое количество экссудата, смещение органов средостения в здоровую сторону
6. Характер экссудата	Геморрагический, иногда хилезный	Серозно-геморрагический

Схема 5.2

### АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПАРАПНЕВМОНИЧЕСКИХ ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТОВ И ЭМПИЕМЫ



**Задачи и возможности терапии инфекционных поражений плевры**

Задачи терапии	Лечение
Этиотропная терапия	Антибактериальные препараты Дренирование Хирургическое вмешательство
Симптоматическая терапия (лихорадка, боль, диспноэ)	НПВС Анальгетики Лечебный торакоцентез
Профилактика утраты функций	Раннее дренирование Применение СПВС при лечении туберкулеза Декортикация
Профилактика повторного заболевания	Антибиотикотерапия, плевродез (склеротерапия) или хирургическое вмешательство

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства;

СПВС – стероидные противовоспалительные средства.

**Список литературы**

1. Лайт Р.У. Болезни плевры. Пер. с англ. М. Медицина, 1986., 370 с.
2. Синдромная диагностика и базисная фармакотерапия заболеваний внутренних органов. Том 1. Под ред. Г.Б.Федосеева, Ю.Д.Игнатова.- Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2004. - С.250-264
3. Респираторная медицина: руководство в 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Литтерра, 2017. - Т. 2. - 544 с.
4. Внутренние болезни. Система органов дыхания: учеб. пособие / Г.Е.Ройтберг, А.В.Струтынский. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2015. - 512 с.

**Приложения**

## Приложение 1.

**МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ТОРАКОЦЕНТЕЗА**

Терапевтические мероприятия при симптомокомплексе свободной жидкости в плевральной полости направлены на лечение основного заболевания. При сдавлении легких жидкостью и нарушении дыхания необходима пункция плевры (торакоцентез) с медленным удалением содержимого плевральной полости.

Прокол плевры производится в 8-ом или 9-ом межреберных промежутках на середине расстояния между лопаточной и задней подмышечной линиями (Рис. 5), где толщина выпота является, как правило, наибольшей. В отдельных случаях для уточнения максимального слоя жидкости необходимо уточнить место прокола с помощью УЗИ непосредственно перед выполнением процедуры (Рис. 6). Кожа в зоне прокола предварительно обрабатывается спиртом и йодом. Игла проводится к плевре по верхнему краю нижележащего ребра во избежание повреждения нервно-сосудистого пучка (Рис. 7), который расположен в бороздке, проходящей по нижнему краю ребра. Прокол париетальной плевры ощущается как провал в пустоту. Для того чтобы игла не прошла на большую глубину и случайно не поранила легкое, ее продвижение ограничивается накладыванием указательного пальца на определенном расстоянии от ее конца.

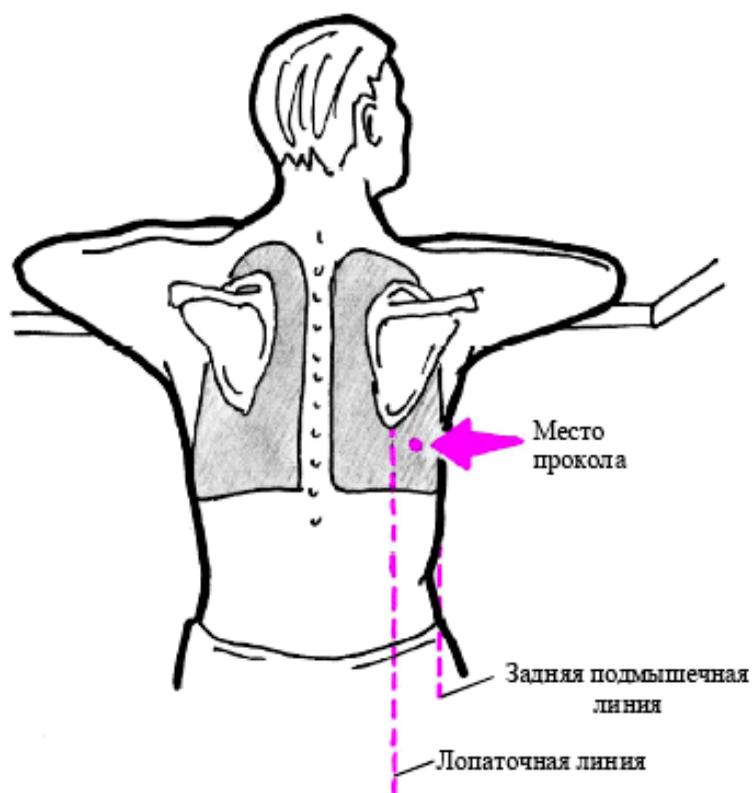


Рис. 5.3. Определение точки проведения плевральной пункции (Внутренние болезни. Система органов дыхания: учеб. пособие / Г.Е.Ройтберг, А.В.Струтынский. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2015. - 512 с.)



Рис. 5.4. Определение количества плеврального выпота с помощью ультразвукового исследования. Расстояние между висцеральным и париетальным листками в 41 мм соответствует примерно 1л жидкости в полости плевры (Личный архив авторов).

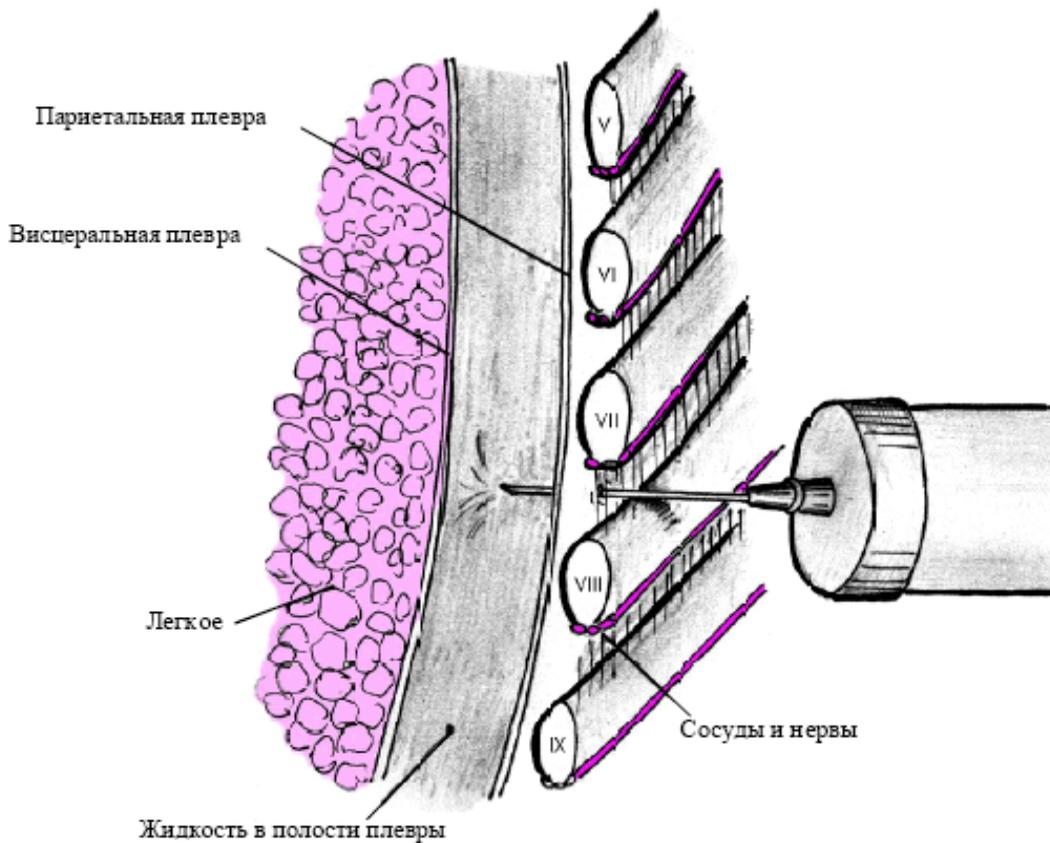


Рис. 5.5. Техника выполнения торакоцентеза ( Внутренние болезни. Система органов дыхания: учеб. пособие / Г.Е.Ройтберг, А.В.Струтынский. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2015. - 512 с.)

## Приложение 2.

### ПРОБА РИВАЛЬТА

**Проба Ривальта** используется для ориентировочного отличия экссудатов от транссудатов. Она основана на появлении помутнения при добавлении в раствор уксусной кислоты капли экссудата с относительно высокой концентрацией белка (Рис. 5.6). В цилиндр емкостью 100 мл наливают дистиллированную воду и подкисляют ее 2–3 каплями ледяной уксусной кислоты. Затем в цилиндр добавляют по каплям исследуемую жидкость. Если при этом появляется своеобразное помутнение раствора в виде белого облачка, опускающегося на дно цилиндра (Рис. 5.6, а), говорят о положительной пробе, характерной для экссудата. Если падающие капли быстро и бесследно растворяются (Рис. 5.6, б), это расценивают как отрицательную пробу (транссудат).

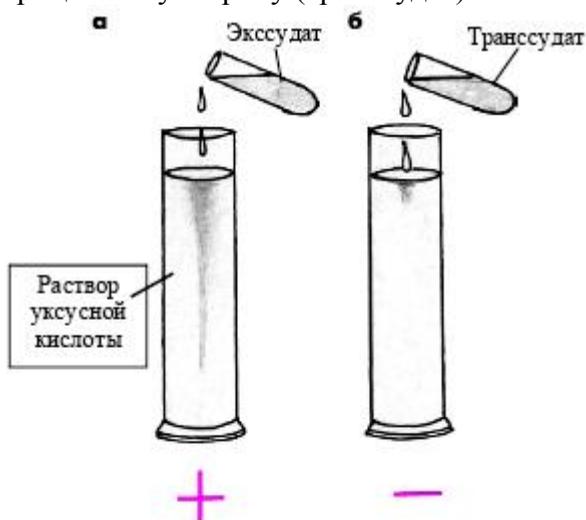


Рис. 5.6. Положительная (а) и отрицательная (б) проба Ривальта (Внутренние болезни. Система органов дыхания: учеб. пособие / Г.Е.Ройтберг, А.В.Струтынский. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2015. - 512 с.)

Определение физико-химических свойств плеврального выпота в большинстве случаев (хотя не всегда) позволяет дифференцировать трансудат и экссудат.