

*На правах рукописи*

**КРАСНОВСКИЙ Александр Леонидович**

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИЙ ПОДОГРЕВАЕМОЙ  
КИСЛОРОДНО-ГЕЛИЕВОЙ СМЕСИ  
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2013

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней медико-биологического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Григорьев Сергей Павлович**

**Официальные оппоненты:**

**Федорова Татьяна Алексеевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России.

**Коломеец Николай Миронович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры военно-полевой (военно-морской) терапии ФГУ «Медицинский учебно-научный клинический центр имени П.В. Мандрыка» МО РФ.

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «20» мая 2013 г. в 14:00 на заседании Диссертационного совета Д 121.001.01 при ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации по адресу: Москва, 109112, ул. Большой Черкасский переулок, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации по адресу: Москва, 121359, ул. Маршала Тимошенко, д. 21.

Автореферат разослан «    » апреля 2013 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук, профессор

М. Д. Ардатская

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АФК – Активные формы кислорода

ВП – Внебольничная пневмония

ВПР – Вегетативный показатель ритма

ВСР – Вариабельность сердечного ритма

ИИ – Интерквартильный интервал

ИН – Индекс напряжения регуляторных систем, стресс-индекс.

ИЦ – Индекс централизации

КГ – Контрольная группа

МАКМАХ – Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Me – Медиана

ОГ – Основная группа

ХЛ – Хемилюминесценция

ЦКБ РАН – Центральная клиническая больница Российской академии наук

HF – Мощность спектра ВСР в диапазоне высоких частот

LF – Мощность спектра ВСР в диапазоне низких частот

LF/HF – Коэффициент вагосимпатического баланса

nAm – Нормализованная по количеству нейтрофилов амплитуда зимозан-индуцированной хемилюминесценции цельной крови в присутствии люминола

RMSSD – Root Mean Square of the Successive Differences (квадратный корень суммы разностей последовательных R-R интервалов)

SDNN – Standard Deviation of Normal to Normal (среднее квадратическое отклонение – стандартное отклонение всех R-R интервалов)

TF – Общая мощность спектра ВСР

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространённых острых заболеваний инфекционного происхождения. Согласно официальной статистике (Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздравсоцразвития РФ), в 2010 году в России было зарегистрировано 480320 случаев заболевания пневмонией у взрослых. Однако эти цифры не отражают истинной заболеваемости пневмонией в России, которая согласно расчётам достигает 14-15%, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 миллиона человек [Чучалин А. Г. и соавт., 2010; Лычев В. Г. и соавт., 2012]. ВП до настоящего времени характеризуется нередко тяжёлым течением и высокой летальностью. Так, в США до 36% больных ВП нуждаются в госпитализации в отделение интенсивной терапии, ежегодно от пневмонии умирает до 60000 человек [Díaz L. A. et al., 2008]. По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония занимает четвёртое место в структуре смертности [Дворецкий Л. И. и соавт., 2010].

Несмотря на широкий арсенал высокоэффективных и безопасных антибактериальных средств [Дворецкий Л. И., 2010; Новиков Ю. К., 2010], их назначение не является абсолютной гарантией успешного лечения [Сулейманов С. Ш., 2009; Хамитов Р. Э., 2011; Ewig S. et al., 2011; Nair G. B. et al., 2011]. Более того, повсеместно отмечается ухудшение исходов ВП [Молчанова О.В. и соавт., 2009; Кочегарова Е. Ю. 2010; Блюменталь И. Я. и соавт., 2011]. В 10–25% случаев в ожидаемые сроки пневмоническая инфильтрация не разрешается, а ещё в 10% случаев у госпитализированных больных заболевание приобретает жизнеугрожающее течение [Чучалин А. Г. и соавт., 2005]. Затяжное течение пневмонии отмечается в 12-40% случаев [Азнабаева Л. Ф. и соавт., 2010], не удаётся снизить длительность временной нетрудоспособности и летальности от этого заболевания [Кузьмин А. П. и соавт., 2009]. Таким образом, разработка и внедрение новых методов лечения ВП является актуальной задачей здравоохранения.

Применение немедикаментозного лечения часто позволяет существенно повысить эффективность лекарственной терапии [Иванишкина Е. В., 2010; Бурдули Н. М., 2012; Ebell M. H., 2010; Yang M. et al., 2013]. В последние годы в пульмонологии всё чаще используется ингаляционная терапия с применением кислородно-гелиевых смесей (гелиокса), в первую очередь при обструктивных

заболеваниях лёгких [Швец Д. А., 2006; Laveneziana P. et al., 2011]. Физиологические эффекты подогреваемого гелиокса (термогелиокса), такие как бронходилатация, улучшение вентиляции и перфузии лёгких позволяют предполагать, что он может быть эффективным средством немедикаментозной терапии больных пневмонией [Павлов Б. Н. и соавт., 2008; Лошкарева Е. О., 2011; Hess D. R. et al., 2006; McGarvey J. M. et al., 2008]. Однако до настоящего времени применение термогелиокса для лечения пациентов с пневмонией основывается не на доказательных данных, а на небольшом опыте отдельных исследователей. Всё выше перечисленное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Оценить эффективность ингаляций подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении больных внебольничной пневмонией.

### **Задачи исследования**

1. Изучить влияние курса комплексной терапии с применением ингаляций термогелиокса на клиническое течение заболевания у пациентов с внебольничной пневмонией средней тяжести.
2. Оценить влияние курса комплексной терапии с ингаляциями термогелиокса на рентгенологическую динамику у пациентов с внебольничной пневмонией средней тяжести.
3. Изучить влияние комплексной терапии с курсом ингаляций термогелиокса у пациентов с внебольничной пневмонией средней тяжести на функциональную активность лейкоцитов по уровню ХЛ цельной крови в сопоставлении с общепринятыми лабораторными маркерами воспаления.
4. Оценить влияние ингаляций термогелиокса на активность регуляторных систем организма по данным исследования variability сердечного ритма у больных внебольничной пневмонией средней тяжести.

### **Научная новизна исследования**

Впервые изучена и показана высокая эффективность ингаляций подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией средней тяжести.

При сравнении результатов комплексной терапии со стандартным лечением у пациентов с внебольничной пневмонией доказано ускоренное разрешение воспалительной лёгочной инфильтрации (по динамике клинко-рентгенологической симптоматики) на фоне курса ингаляций термогелиокса.

Установлено более быстрое снижение интенсивности образования активных форм кислорода лейкоцитами у пациентов с внебольничной пневмонией на фоне комплексного лечения с применением ингаляций подогреваемого гелиокса по сравнению со стандартной терапией.

На основании анализа вариабельности сердечного ритма показано более выраженное снижение напряжения регуляторных систем организма и повышение адаптационного резерва у больных внебольничной пневмонией на фоне комплексной терапии с использованием ингаляций термогелиокса по сравнению со стандартной терапией.

### **Практическая значимость**

Результаты исследования позволяют рекомендовать применение ингаляций подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексной терапии пациентов с внебольничной пневмонией с целью ускорения клинко-рентгенологического разрешения пневмонии, снижения интенсивности образования активных форм кислорода лейкоцитами, а также повышения адаптационного резерва организма. Доказанная эффективность ингаляций кислородно-гелиевой смеси в комплексной терапии внебольничной пневмонии расширяет арсенал патогенетических методов лечения этого заболевания.

Выработан критерий оценки эффективности комплексной терапии с ингаляциями кислородно-гелиевой смеси у пациентов с внебольничной пневмонией – динамика нормализованной по количеству нейтрофилов амплитуды хемилюминесценции цельной крови. Доказана целесообразность использования этого показателя в качестве предиктора скорости клинко-рентгенологического разрешения внебольничной пневмонии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Добавление к стандартной терапии ингаляций термогелиокса повышает эффективность лечения пациентов с внебольничной пневмонией.
2. Комплексная терапия больных внебольничной пневмонией с применением ингаляций термогелиокса сопровождается ускоренным разрешением клинко-рентгенологических признаков заболевания и снижением образования лейкоцитами активных форм кислорода (АФК), продукция которых при пневмонии зависит от выраженности воспалительной инфильтрации в лёгких.
3. По данным оценки вариабельности сердечного ритма (ВСР), использование ингаляций термогелиокса в комплексной терапии пациентов с внебольничной пневмонией позволяет быстрее

нормализовать функцию регуляторных систем, что отражает повышение адаптационных возможностей организма.

### **Внедрение результатов в практику**

Методика проведения ингаляций термогелиокса и контроля эффективности проводимой терапии у больных внебольничной пневмонией была внедрена в работу терапевтических отделений Центральной клинической больницы Российской Академии Наук и Больницы РАН г. Троицка. Результаты исследования используются в педагогическом процессе на кафедре внутренних болезней медико-биологического факультета ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

### **Апробация результатов диссертации**

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедры внутренних болезней медико-биологического факультета ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России и врачей Центральной клинической больницы Российской академии наук 07 февраля 2013 г.

Материалы работы доложены и обсуждены на конференции Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» в Москве (2011 г.), на V Троицкой конференции «Медицинская биофизика и инновации в медицине» (2012 г.), на XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» в Москве (2012 г.).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ. Из них 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК (2 в «Российском медицинском журнале», 1 – в журнале «Клиническая медицина»), 3 – в материалах национальных конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя. Работа иллюстрирована 9 рисунками, содержит 30 таблиц, 1 клинический пример. Указатель литературы включает 130 источников, из них 77 отечественных и 53 – зарубежных авторов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы данные клинического и лабораторно-инструментального обследования 60 пациентов 18-70 лет, находившихся на стационарном лечении в Центральной клинической больнице Российской Академии Наук в 2010-2012 гг., страдавших внебольничной (по критериям Российского респираторного общества/МАКМАХ, 2010) очаговой (по классификации В. П. Сильвестрова, 1987) пневмонией средней тяжести. Пациенты включались в исследование на 1-2 сутки появления признаков эффективности антибактериальной терапии. Все вошедшие в исследование больные подписывали форму Информированного согласия. К основным критериям исключения относились сопутствующие заболевания лёгких, воспалительные, тяжёлые и декомпенсированные заболевания внутренних органов, онкологическая патология, нарушения ритма сердца.

Больные случайным образом были разделены на две группы. Всем пациентам проводилось лечение в соответствии с национальными рекомендациями (Российское респираторное общество/МАКМАХ, 2010), которое включало антибиотики, муколитики, инфузионную дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. Пациенты основной группы (ОГ, n=30) дополнительно к стандартному лечению в течение семи дней получали ингаляции термогелиокса в циклично-фракционированном режиме [Павлов Б. Н., 2008; Лошкарева Е. О., 2011]. У больных контрольной группы (КГ, n=30) применялись только стандартные методы лечения пневмонии.

Группы были однородны и сопоставимы по возрасту ( $38,5 \pm 13,7$  лет в ОГ и  $41,2 \pm 12,2$  лет – в КГ) и полу (в ОГ 16 мужчин и 14 женщин, в КГ – по 15 мужчин и женщин), количеству сегментов лёгких с очагами инфильтрации при поступлении, частоте сопутствующих заболеваний и объёму медикаментозной терапии. При бактериологическом исследовании мокроты рост микрофлоры получен только в 4 случаях – по 2 в каждой группе (*Streptococcus viridans* во всех четырёх случаях).

Для выявления критериев включения и исключения в период скрининга проводились сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, пневмотахография, электрокардиография, рентгенография грудной клетки, клинический и биохимический анализы крови.

У всех вошедших в исследование больных ежедневно проводились сбор жалоб, физикальное обследование.



В исследование больные включались на одном и том же этапе течения заболевания – при наступлении клинического эффекта от проводимой терапии (обычно на 3-4 сутки госпитализации). Таким образом, выборка являлась синхронизированной когортой, что позволяло провести анализ «времени до наступления исхода» по клиническим признакам. За «исход» принималось исчезновение болезненного симптома или любых отклонений от нормы при физикальном обследовании лёгких. Для оценки времени исчезновения симптомов больные заполняли дневник, в котором выраженность каждого симптома (кашля, мокроты, слабости, одышки, сонливости, снижения аппетита) ежедневно оценивалась в баллах.

**Клинический и биохимический анализы крови** выполнялись на 1, 4 и 8 дни исследования на базе клинической лаборатории ЦКБ РАН. В соответствии с целями и задачами исследования определялась динамика маркеров воспаления: лейкоцитоза, содержания нейтрофилов, уровня С-реактивного белка и фибриногена.

Для оценки функциональной активности лейкоцитов на 1, 4 и 8 дни исследования проводили **исследование стимулированной опсонизированным зимозаном хемилюминесценции (ХЛ) цельной крови в присутствии люминола** на хемилюминометре ХЛ-003 [Владимиров Ю. А., 1990; Давлетбаева А. И., 2004]. Для выявления нормативов интенсивности ХЛ цельной крови при использовании данной серии опсонизированного зимозана, раствора люминола и эталона ХЛ (стекла ЖС-19) на используемом нами хемилюминометре было обследовано 20 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу (мужчины/женщины = 10/10) и возрасту ( $40,2 \pm 11,8$  лет) с больными основной и контрольной групп.

**Изучение variability сердечного ритма (ВСР)** проводилось с помощью кардиоинтервалографа КАД-03 с программным обеспечением «Ритм» (НПО «Экран») на 1, 4 и 8 дни исследования. Использовался анализ коротких 5-минутных записей, сделанных в тёплом тихом помещении утром натощак после 30 минут отдыха (в соответствии с рекомендациями Рабочей группы Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии, 1996). В ОГ исследование в первый день проводилось до и после ингаляции термогелиокса.

**Терапию подогреваемой кислородно-гелиевой смесью** проводили на аппарате «Ингалит-В», разработанном сотрудниками Института медико-биологических проблем Российской академии наук. Нагретый с помощью

нагревательного элемента гелиокс подавался через маску (температура смеси в маске 40°C) пациенту при нормальном барометрическом давлении. Использовалась нормоксическая дыхательная газовая смесь медицинского назначения «ГелиОксА», содержащая 77±1 об.% гелия и 23±1 об.% кислорода производства ООО «Акела-Н». Дыхание гелиоксом осуществлялось в циклично-фракционированном режиме: дыхание смесью – 5 мин, затем дыхание атмосферным воздухом – 5 мин (один цикл), по 3 таких цикла за процедуру. Отмечена хорошая переносимость ингаляций, ни один больной не пожаловался на дискомфорт в процессе ингаляции или после неё. Курс лечения термогелиоксом включал одну процедуру в день в течение 7 последовательных дней с первого дня включения в исследование.

Для **статистической обработки** результатов использовался пакет прикладных программ STATISTICA for Windows Release 6.0 (StatSoft, USA). Для каждого количественного признака проводилась оценка нормальности распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении для описания признака использовались среднее (M) и стандартное отклонение (S). Представление данных: M(S). Для изучения межгрупповых различий нормально распределённых признаков оценивали дисперсии распределений признаков в двух сравниваемых группах по критерию Левена. Если  $p > 0,05$  для критерия Левена, делался вывод о равенстве дисперсий в группах и ориентировались на  $p$  классического  $t$ -критерия.

Для описания количественных признаков, распределение которых не является нормальным, использовались медиана (Me) и интерквартильный интервал (ИИ). Представление данных Me(ИИ). Динамику показателей, распределение которых отличается от нормального, в процессе лечения внутри каждой группы оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Межгрупповые различия оценивались с помощью  $U$ -критерия Манна-Уитни. Анализ корреляции двух признаков, хотя бы один из которых не является нормально распределённым, проводили с помощью непараметрического метода Спирмена.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Динамика клинической симптоматики пневмонии на фоне терапии**

При поступлении в стационар у всех вошедших в исследование больных отмечались проявления интоксикационного и обще-воспалительного синдромов (лихорадка выше 38°C, выраженная общая слабость, снижение аппетита, потливость), а также синдрома воспалительных изменений лёгочной

ткани (сухой или влажный кашель, притупление перкуторного звука, усиление голосового дрожания, ослабленное дыхание, крепитация, звонкие влажные мелкопузырчатые хрипы) в различных сочетаниях. Клинический диагноз ВП у всех больных был подтверждён рентгенологически на амбулаторном этапе либо при поступлении в стационар. Тяжесть течения пневмонии (в исследование вошли больные со среднетяжёлым течением заболевания) была обусловлена выраженностью синдрома интоксикации.

Таблица 1. Скорость купирования клинических симптомов у больных пневмонией на фоне терапии

Время в сутках	ОГ (n=30), M(S)	КГ (n=30), M(S)
исчезновения кашля	8(1,95)**	9,36(1,71)**
исчезновения мокроты	6,86(1,85)*	7,9(1,8)*
исчезновения общей слабости	7,23(1,74)*	8,26(1,76)*
нормализации аппетита	6,33(1,74)**	7,66(1,73)**
исчезновения сонливости	7,8(1,91)	8,5(1,92)
исчезновения физикальной симптоматики	6,9(1,9)**	9,16(1,93)**

Примечание. Различия статистически значимы (по t-критерию) при \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

Как видно из данных, представленных в таблице 1, в группе комплексной терапии с применением термогелиокса купирование симптомов пневмонии и нормализация физикальных данных происходили раньше, чем в КГ, о чём свидетельствуют достоверные различия между группами по скорости исчезновения клинических симптомов (кашля, мокроты, общей слабости, сниженного аппетита и физикальной симптоматики). Статистически значимые различия отмечались по времени исчезновения физикальных признаков (6,9(1,9) дней в ОГ против 9,16(1,93) дней в КГ,  $p < 0,01$ ), по срокам исчезновения кашля (8(1,95) дней в ОГ и 9,36(1,71) дней – в КГ,  $p < 0,01$ ), по времени восстановления аппетита (6,33(1,74) дней в ОГ против 7,66(1,73) дней в КГ,  $p < 0,01$ ). Также в основной группе достоверно раньше исчезала мокрота (6,86(1,85) дней в ОГ и 7,9(1,8) – в КГ,  $p < 0,05$ ) и проходила общая слабость (7,23(1,74) дня в ОГ и 8,26(1,76) – в КГ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, в основной группе отмечалась более быстрая положительная динамика клинических показателей по сравнению с

контрольной группой, причём это преобладание достигало статистической значимости по большинству симптомов.

### **Рентгенологическая динамика у больных внебольничной пневмонией на фоне лечения**

У всех вошедших в исследование больных диагноз пневмонии был подтверждён наличием инфильтративных изменений при рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки.

В обеих группах преобладали больные с очаговой инфильтрацией лёгочной ткани (24 в ОГ и 25 в КГ), сегментарная инфильтрация лёгочной ткани выявлена у 6 и 5 больных соответственно, по 4 пациента в каждой группе страдали двусторонней пневмонией. Выраженность рентгенологической симптоматики пневмонии у больных основной и контрольной групп была сопоставима, у больных ОГ отмечалась несколько более распространённая инфильтрация.

За конечную точку при анализе рентгенологической динамики пневмонии принималась полнота рентгенологического разрешения лёгочной инфильтрации (контрольное исследование выполнялось на 12-15 день исследования, в разные сроки – пропорционально в ОГ и КГ). Оценивали частоту достижения полного разрешения пневмонии. При сохранении очагового затенения, даже при уменьшении его размеров, разрешение считалось неполным. Изменения в виде изолированного локального усиления лёгочного рисунка рассматривались как остаточные явления после перенесённой пневмонии, при этом в отсутствие инфильтрации разрешение считалось полным.

Таблица 2. Рентгенологическая динамика пневмонии на фоне лечения

<b>Сроки выполнения контрольной рентгенографии, сутки</b>	<b>ОГ, n</b>	<b>КГ, n</b>	<b>Полное разрешение ОГ, n(%)</b>	<b>Полное разрешение КГ, n(%)</b>
12	7	2	4(57%)	0(0%)
13	3	2	2(66%)	1(50%)
14	15	17	12(80%)	11(64%)
15	5	9	4(80%)	5(55%)
<b>Всего</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>22(73%)</b>	<b>17(56%)</b>

При анализе данных, приведённых в таблице 2, видно, что в группе комплексной терапии с применением ингаляций термогелиокса полное рентгенологическое разрешение пневмонии происходило чаще независимо от сроков выполнения рентгенографии. К 12 дню инфильтрация разрешилась у 57% обследованных в ОГ и ни у одного – в КГ, к 13 дню – у 66% и 50%, к 14 дню – у 80% и 64% и к 15 дню – у 80% и 55% соответственно. В общем, при контрольной рентгенографии полное рентгенологическое разрешение пневмонии зарегистрировано в 73% случаев в ОГ (у 22 из 30 больных) и в 56% (у 17 из 30 больных) – в КГ.

Таким образом, при подключении к терапии ВП ингаляций термогелиокса отмечалась большая частота полного рентгенологического разрешения к 15 дню исследования.

### **Динамика лабораторных показателей воспаления и хемилюминесценции цельной крови у больных внебольничной пневмонией**

Таблица 3. Лабораторные показатели системного воспаления у больных пневмонией при включении в исследование

<b>Показатель</b>	<b>ОГ, n= 30 , Me(ИИ)</b>	<b>КГ, n = 30, Me(ИИ)</b>	<b>Референсные значения</b>
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	5,9(5,2-8,3)	6,7(5,9-7,6)	4-9
Нейтрофилы ( $\times 10^9/\text{л}$ )	3,7(2,8-5,3)	4,3(3,6-5,2)	2,04-5,8
СРБ (мг/л)	76(37-127)	66(43-123)	0-6
Фибриноген (г/л)	6,1(5-7)	6,2(5,3-6,8)	2-4

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено (по всем показателям по U-критерию Манна-Уитни  $p > 0,05$ ).

При включении в исследование у больных обеих групп (таблица 3) наблюдалось примерно 13-кратное (по медиане) повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и 1,5-кратное повышение уровня фибриногена. В то же время, у большинства больных (у 23 больных в ОГ и у 24 – в КГ) количество лейкоцитов и нейтрофилов было нормальным, что связано с включением пациентов в исследование при появлении признаков эффективности проводимой антибиотикотерапии и с более быстрой динамикой лейкоцитарной формулы крови по сравнению с изменением биохимических маркеров воспаления.

Отсутствие статистически значимых межгрупповых различий по уровню маркеров воспаления ( $p > 0,05$  по U-критерию Манна-Уитни) подтверждает сопоставимость групп и включение их в исследование на одном и том же этапе течения заболевания (синхронизированные когорты больных).

В процессе лечения у больных ВП в обеих группах происходило уменьшение выраженности системного воспаления, что проявлялось в статистически значимом снижении уровней фибриногена и СРБ.

Сходная в ОГ и КГ динамика содержания СРБ отражена на рисунке 1. Так, в ОГ отмечалось значимое снижение концентрации СРБ уже к четвёртому дню (с 76(37-127) мг/л в день 1 до 18,5(7-38) мг/л,  $p < 0,001$ ), причём к восьмому дню исследования его уровень достигал нормальных значений – 5(5-6) мг/л ( $p < 0,001$  при сравнении с уровнем в день 4).

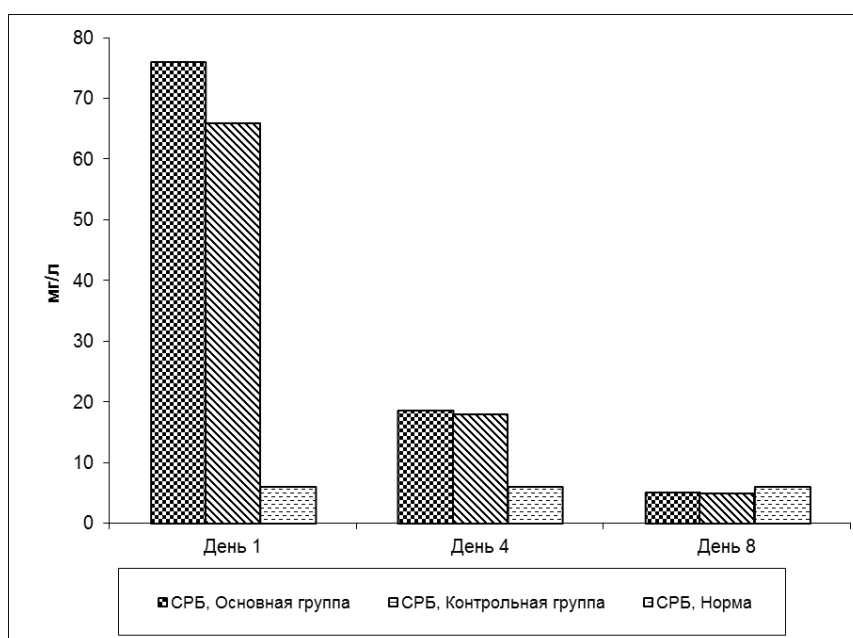


Рисунок 1. Содержание СРБ в крови у больных ОГ и КГ на фоне терапии. Нормальные значения от 0 до 6 мг/л.

Статистически значимых различий между группами по содержанию общепринятых маркеров воспаления в каждый из дней исследования не выявлено (при анализе с помощью U-критерия Манна-Уитни по всем показателям  $p > 0,05$ ).

Достоверных корреляций между скоростью разрешения клинических симптомов пневмонии и концентрацией СРБ или фибриногена на 4 и 8 дни исследования не выявлено ни в ОГ, ни в КГ (при анализе по методу Спирмена значения  $p > 0,05$  по всем показателям).

Учитывая большую роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе воспалительного процесса у больных ВП, была изучена хемилюминесценция (ХЛ) цельной крови, отражающая интенсивность генерации АФК лейкоцитами. Амплитуда хемилюминесценции цельной крови при пневмонии характеризует активность местного воспалительного процесса в лёгких.

При обследовании 20 практически здоровых доноров был определён нормальный уровень нормализованной по количеству нейтрофилов амплитуды хемилюминесценции цельной крови (nAm) – 2,59(1,88-2,84) условных единицы (уе).

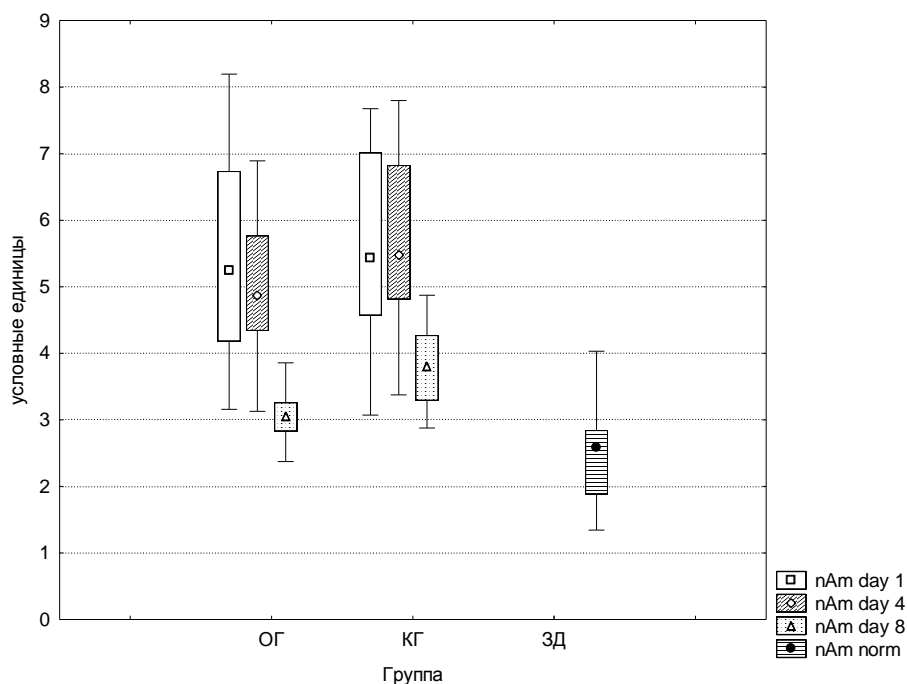


Рисунок 2. Нормализованная по количеству нейтрофилов амплитуда хемилюминесценции цельной крови (nAm) у больных ОГ и КГ на фоне терапии. Диаграмма размаха: медиана; ящик: 25%-75%; отрезки: размах без выбросов. ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа, ЗД – здоровые доноры.

В первый день исследования (рисунок 2) нормализованная по количеству нейтрофилов амплитуда ХЛ цельной крови в основной (5,24(4,18-6,74) уе) и в контрольной (5,43(4,57-7) уе) группах статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышала данный показатель у здоровых доноров (2,59(1,88-2,84) уе). В то же время, при сравнении ОГ и КГ между собой по nAm в первый день исследования статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В ОГ (рисунок 2) к 4 дню исследования nAm (4,87(4,3-5,7) уе) статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снижалась по сравнению с исходным уровнем (5,24(4,18-6,74) уе). К 8 дню происходит дальнейшее статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение nAm до 3,05(2,83-3,26) уе. В то же время даже к 8 дню

интенсивность хемилюминесценции достоверно ( $p < 0,05$ ) превышала показатель здоровых доноров, т.е. не возвращалась к норме (2,59(1,88-2,84) уе).

В КГ (рисунок 2) к 4 дню исследования достоверной динамики  $nAm$  (5,4(4,8-6,8) уе) по сравнению с исходным значением (5,43(4,57-7) уе) не происходило ( $p > 0,05$ ). Ситуация изменялась к 8 дню, когда  $nAm$  (4(3,4-5,1) уе) статистически значимо снижалась ( $p < 0,05$ ) по сравнению с этим показателем на 1 и 4 дни исследования. При этом  $nAm$  в каждый из дней исследования превышала уровень, характерный для здоровых доноров (2,59(1,88-2,84) уе).

Для того чтобы оценить возможность прогнозирования разрешения пневмонии по динамике данных хемилюминесценции была изучена корреляционная зависимость между скоростью разрешения клинических симптомов пневмонии и показателями хемилюминесценции цельной крови.

Таблица 4. Результаты изучения связи между скоростью купирования клинических симптомов и показателями хемилюминесценции цельной крови у больных пневмонией ОГ на фоне комплексной терапии

Время в сутках	$nAm$ в день 4	$nAm$ ХЛ в день 8
исчезновения кашля	$r = 0,92^*$	$r = 0,48^*$
исчезновения мокроты	$r = 0,92^*$	$r = 0,58^*$
исчезновения общей слабости	$r = 0,86^*$	$r = 0,45^*$
нормализации аппетита	$r = 0,56^*$	$r = 0,12$
исчезновения сонливости	$r = 0,91^*$	$r = 0,42^*$
исчезновения физикальной симптоматики	$r = 0,87^*$	$r = 0,36^*$

Примечание: \* - значимые внутригрупповые связи по коэффициенту корреляции  $r$  (метод Спирмена) при  $p < 0,05$ .

Снижение активности хемилюминесценции цельной крови отражает положительную динамику в течении пневмонии, что подтверждает сильная прямая корреляция скорости купирования клинических симптомов (времени их исчезновения) с показателями хемилюминесценции к четвёртому дню в ОГ (таблица 4), а в КГ – только к восьмому дню, когда в КГ наблюдается достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение  $nAm$ .

Для проверки гипотезы о том, что интенсивность хемилюминесценции цельной крови при пневмонии зависит от выраженности инфильтрации в лёгких, мы провели внутригрупповой сравнительный анализ показателей хемилюминесценции на фоне терапии у больных с полным и неполным



рентгенологическим разрешением при контрольном исследовании. Результаты такого анализа в ОГ приведены на рисунке 3.

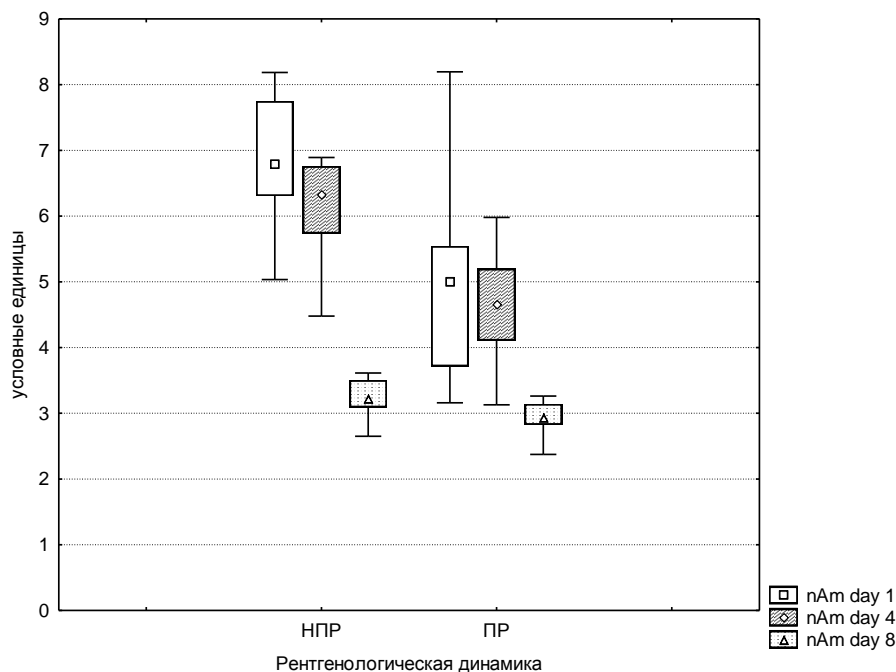


Рисунок 3. Нормализованная по количеству нейтрофилов амплитуда хемилюминесценции цельной крови (nAm) на фоне терапии у больных ОГ в зависимости от полноты рентгенологического разрешения пневмонии при выписке. Диаграмма размаха: медиана; ящик: 25%-75%; отрезки: размах без выбросов. НПР – неполное разрешение, ПР – полное разрешение.

Анализ показателей хемилюминесценции цельной крови в зависимости от полноты рентгенологического разрешения пневмонии при выписке в обеих группах показал, что уже к четвёртому дню исследования у больных с неполным рентгенологическим разрешением показатели хемилюминесценции были достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у больных с полным разрешением; эта закономерность прослеживается и на восьмой день (по значению nAm в ОГ: в первый день 6,78(6,3-7,7) уе по сравнению с 5(3,72-5,54) уе, на четвёртый день 6,33(5,73-6,76) уе по сравнению с 4,66(4,1-5,2) и на восьмой день 3,22(3,09-3,5) уе по сравнению с 2,93(2,83-3,14) при неполном и полном рентгенологическом разрешении соответственно). Следовательно, судя по интенсивности хемилюминесценции цельной крови, скорость образования АФК при пневмонии зависит от выраженности воспалительной инфильтрации в лёгких, поэтому по динамике показателей хемилюминесценции цельной крови можно прогнозировать полноту рентгенологического разрешения.

Таким образом, включение в комплексную терапию ВП ингаляций термогелиокса приводит к более быстрому снижению нормализованной по

количеству нейтрофилов амплитуды ХЛ цельной крови. Более низкие значения  $nAm$  на 4 и 8 дни исследования ассоциированы с ускоренным купированием клинических симптомов пневмонии и большей частотой полного рентгенологического разрешения. Полученные данные говорят о целесообразности использования этого показателя в качестве предиктора скорости клинико-рентгенологического разрешения ВП.

### **Изменение вариабельности сердечного ритма у больных пневмонией на фоне лечения.**

Данные о состоянии ВСР у больных ОГ и КГ при включении в исследование приведены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты изучения ВСР у больных ОГ и КГ при включении в исследование

Показатель	ОГ, n= 30 , Me(ИИ)	КГ, n = 30, Me(ИИ)	Референсные значения
TF $mc^2$	859,5(634-1084)	1035(597-1823)	3446±1018
LF/HF	1,7 (0,99-3,48)	1,99(1,6-3,27)	0.7-1.5
ИЦ	6,37(4,12-14,94)	5,74(4,24-13,7)	<3
SDNN мс	30,5(24-38)	31(19-41)	46-80
RMSSD мс	15,5(12-22)	15,5(14-27)	35-55
ВПП	5,87(4,59-7,4)	5,74(4,2-7,8)	
ИН ye	163(110,34-213,96)	173,9(102,7-246,9)	80-150

Примечание: статистически значимых различий показателей ВСР между группами не выявлено (при сравнении по U-критерию Манна-Уитни по всем показателям  $p>0,05$ ).

Исходно у больных пневмонией обеих групп показатели ВСР были сопоставимы (по U-критерию Манна-Уитни  $p>0,05$ ) и свидетельствовали о глубоких нарушениях ВСР. Наблюдалось резкое уменьшение общей вариабельности сердечного ритма (снижение общей силы спектра до 859,5(634-1084)  $mc^2$  в ОГ и до 1035(597-1823)  $mc^2$  в КГ, что в три раза меньше нормы (3446±1018); снижение SDNN – до 30,5(24-38) мс в ОГ и до 31(19-41) мс – в КГ, при минимальном нормальном значении 46 мс). Отмечалось напряжение регуляторных систем с преобладанием влияния центрального контура регуляции над автономным (повышение индекса централизации до 6,37(4,12-14,94) в ОГ и до 5,74(4,24-13,7) – в КГ, т.е. приблизительно в два раза выше

нормы; увеличение индекса напряжения до 163(110,34-213,96) уе в ОГ и до 173,9(102,7-246,9) уе в КГ, при норме до 150 уе). Снижение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы проявлялось в двукратном по отношению к норме (35-55 мс) уменьшении RMSSD (в ОГ до 15,5(12-22) мс и в КГ – до 15,5(14-27) мс), а повышение тонуса симпатической нервной системы – в повышении коэффициента ваго-симпатического баланса (до 1,7(0,99-3,48) в ОГ и до 1,99(1,6-3,27) – в КГ, при норме 0,7-1,5).

При оценке показателей ВСР в динамике, в группе терапии с применением термогелиокса к 4 дню отмечалось статистически значимое повышение общей силы спектра с 859,5(634-1084) мс<sup>2</sup> до 1049(641-1293) мс<sup>2</sup> (p<0,01), снижение индекса централизации (с 6,3(4,12-14,9) до 2,86(2,2-7,35), p<0,05), коэффициента вагосимпатического баланса с его нормализацией у большинства больных (с 1,7(0,99-3,48) до 1,11(0,79-1,5) при норме 0,7-1,5, p<0,01), снижение индекса напряжения также с нормализацией у большинства больных (со 163(110,3-213,9) уе до 123,47(86,58-156,2) уе, p<0,01) и вегетативного показателя ритма (с 5,87(4,59-7,4) до 5(3,89-6,8), p<0,05). К 8 дню наблюдалось дальнейшее статистически значимое по сравнению с показателем в день исследования 4 увеличение общей мощности спектра (с 1049(641-1293) мс<sup>2</sup> до 1186(914-1650) мс<sup>2</sup>, p<0,05), что свидетельствует о позитивных сдвигах в регуляции сердечного ритма в виде уменьшения централизации управления ритмом, повышения активности автономного контура регуляции с преобладанием парасимпатических влияний и уменьшения напряжения регуляторных систем.

В КГ статистически значимых изменений показателей ВСР за период наблюдения не происходило (по всем показателям p>0,05).

Таким образом, включение в комплексную терапию ВП ингаляций термогелиокса сопровождалось более быстрой положительной динамикой показателей ВСР, что говорит об ускоренной нормализации функционирования регуляторных систем организма.

\*\*\*

В проведённом исследовании установлена высокая эффективность ингаляций термогелиокса в комплексной терапии ВП, что проявилось не только в ускоренном клинико-рентгенологическом разрешении, но и в более быстром снижении амплитуды ХЛ цельной крови, а также в явной тенденции к нормализации показателей ВСР уже в раннем реконвалесцентном периоде.

Хемилюминесценция цельной крови отражает продукцию лейкоцитами АФК. Длительная избыточная активация лейкоцитов и продукция АФК может приводить к повреждению собственных тканей. В лёгких это чревато развитием таких осложнений, как деструктивные пневмонии и постпневмонический пневмосклероз [Балтийская Н. В. и соавт., 1991; Снимщикова И. А. и соавт., 2000]. Более быстрое и выраженное снижение интенсивности хемилюминесценции при использовании в комплексном лечении внебольничной пневмонии ингаляций термогелиокса может способствовать предотвращению этих осложнений.

По данным анализа ВСР, осуществляемого в динамике патологического процесса при ВП, представляется возможность не только оценить резерв адаптационных возможностей организма, но и проводить градацию тяжести состояния, а также косвенным образом судить об эффективности лечебных мероприятий [Гельцер Б. И., 1987 г.; Сажнева Ю. В., 2001 г.; Бродская Т. А., 2002]. Указанные данные побудили нас к исследованию ВСР в комплексной оценке эффективности ингаляций подогреваемой кислородно-гелиевой смеси при ВП. При включении в исследование у больных обеих групп отмечались глубокие сопоставимые нарушения ВСР, что согласуется с данными других авторов [Скидан В. И., 2004; Бакирова В. Э., 2006; Зулкарнеев Р. Х., 2007]. На фоне лечения в ОГ наблюдалась тенденция к нормализации показателей ВСР, причём более выраженная по сравнению с КГ. Следовательно, комплексная терапия с применением ингаляций термогелиокса способствует более быстрому восстановлению функционального резерва и возможностей адаптации организма к стрессовым условиям.

Ускоренная положительная динамика характерных для пневмонии клинических, рентгенологических, лабораторных и функциональных изменений при подключении к стандартной комплексной терапии курса ингаляций термогелиокса может объясняться характерными для термогелиокса физическими свойствами и физиологическими эффектами.

Ламинарный поток смеси гелия и кислорода (за счёт низкой плотности) и высокая диффузионная способность гелиокса [Hess D. R. et al, 2006; McGarvey J. M. et al., 2008] позволяют ему проникать через суженные бронхи, а также по порам Кона и каналам Ламберта через непоражённые соседние участки лёгкого в очаг воспаления [Katz I. M. et al., 2011]. Благодаря малой растворимости в крови, гелиокс остаётся в плохо вентилируемых альвеолах и за счёт этого препятствует развитию ателектазов [Лошкарева Е. О., 2011]. Гелиокс также

улучшает транспорт кислорода через альвеолокапиллярную мембрану, а высокий коэффициент диффузии  $\text{CO}_2$  в гелии способствует его элиминации, что обеспечивает поддержание газообмена в очаге инфильтрации [Hess D. R. et al, 2006; Frazier M. D. et al., 2010].

Тепловое воздействие смеси, нагретой до температуры  $40^\circ\text{C}$ , приводит к возбуждению терморцепторов с последующим рефлекторным расслаблением гладкой мускулатуры бронхов, улучшению кровоснабжения легких, снижению вязкости мокроты и облегчению ее дренирования. Подогретая кислородно-гелиевая смесь, достигая респираторной части лёгких, вызывает стойкую, глубокую, длительную гиперемия альвеолярной ткани с увеличением диаметра капилляров легких. Сохранённая вентиляция поражённой области при пневмонии на фоне ингаляций гелиокса может купировать альвеолярную гипоксию и, таким образом, снять рефлекторный (по рефлексу Эйлера-Лильестранда) вазоспазм [Ройтберг Г. Е. и соавт, 2011], что повышает перфузию в зоне инфильтрации. Улучшение микроциркуляции с увеличением числа лейкоцитов приводит к дегидратации и ускоренному рассасыванию воспалительного инфильтрата [Боголюбов В. М. и соавт, 2003; Павлов Б. Н. и соавт, 2003; Пономаренко Г. Н., 2005]. Усиление обмена веществ в легочной ткани и увеличение кровотока способствуют лучшей доставке антибиотиков в очаг воспаления, повышению их локальной концентрации и, следовательно, усилению антибактериальной активности. Уменьшение выраженности интоксикации и физиологические эффекты, связанные с чередованием процессов сатурации и десатурации тканей гелием и азотом (молекулярно-клеточный газовый массаж по Павлову Б. Н. и соавт., 2008) в сочетании со стимуляцией терморцепторов дыхательной системы, что приводит к усилению афферентной импульсации в дыхательный и сердечно-сосудистый центры, способствуют нормализации их функционирования и, следовательно, повышению адаптационных резервов организма [Шогенова Л. В., 2003; Лошкарева Е. О., 2011].

## ВЫВОДЫ

1. Включение в комплексную терапию больных ВП средней тяжести ингаляций термогелиокса сопровождается достоверно ( $p < 0,05$ ) более быстрым разрешением основных клинических симптомов (кашель, отхождение мокроты, физикальные признаки) по сравнению с пациентами, получающими только стандартную терапию.
2. Полное разрешение рентгенологических признаков лёгочной инфильтрации у больных внебольничной пневмонией при использовании комплексной терапии с применением ингаляций термогелиокса к 15-му дню исследования достигается чаще, чем у больных контрольной группы (у 73 % и 56 % соответственно).
3. Динамика нормализованной по количеству нейтрофилов амплитуды ХЛ цельной крови у больных ВП в отличие от общепринятых лабораторных маркеров воспаления имеет достоверную связь со скоростью клинико-рентгенологического разрешения пневмонии.
4. Включение в комплексную терапию пациентов с ВП ингаляций термогелиокса приводит к более быстрому снижению продукции АФК лейкоцитами по сравнению с больными, получавшими только стандартную терапию (В ОГ уже к 4 дню исследования происходило достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение нормализованной по количеству нейтрофилов амплитуды ХЛ цельной крови от 5,24 (4,18-6,74) уе до 4,87 (4,3-5,7) уе).
5. У больных ВП средней тяжести снижается вариабельность сердечного ритма. Применение комплексной терапии с ингаляциями термогелиокса у пациентов с ВП оказывает положительное воздействие на регуляцию сердечного ритма, что проявляется в достоверном ( $p < 0,05$ ) снижении к четвертому дню исследования централизации управления ритмом (увеличение TF с 859,5(634-1084)  $мс^2$  до 1049(641-1293)  $мс^2$ , снижении ИЦ с 6,3(4,12-14,9) до 2,86(2,2-7,35),  $p < 0,05$ ), снижении ИН с нормализацией у большинства больных и повышении активности автономного контура регуляции с преобладанием парасимпатических влияний (снижение LF/HF с 1,7(0,99-3,48) до 1,11(0,79-1,5) и ВПР с 5,87(4,59-7,4) до 5(3,89-6,8)).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексном лечении больных внебольничной пневмонией целесообразно применение ингаляций термогелиокса.
2. Курс ингаляций термогелиокса у пациентов с внебольничной пневмонией следует начинать при появлении клинико-лабораторных признаков эффективности проводимой антибактериальной терапии (стойкое, т.е. как минимум в течение суток, снижение лихорадки  $<37,5^{\circ}\text{C}$  без применения жаропонижающих средств, уменьшение выраженности интоксикации, тенденция к снижению уровня лабораторных маркеров воспаления).
3. Минимальный курс ингаляционной терапии термогелиоксом при внебольничной пневмонии составляет 7 дней по 1 процедуре в день. Процедуры лечения термогелиоксом рекомендуется проводить с использованием подогретой до  $40^{\circ}\text{C}$  (температура в маске) нормоксической (23 об.% кислорода, 77 об.% гелия) смеси в циклично-фракционированном режиме, чередуя ингаляции в течение 5 минут с пятиминутными перерывами дыхания воздухом – по три таких цикла за одну процедуру.
4. Для объективизации контроля эффективности лечения больных внебольничной пневмонией целесообразно использование в клинической практике динамики нормализованной по количеству нейтрофилов амплитуды хемиллюминесценции цельной крови. При отсутствии снижения этого показателя можно прогнозировать затяжное течение пневмонии.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Григорьев С. П., Красновский А. Л., Алёхин А. И. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси (гелиокса) в комплексной терапии больных пневмонией // *Фундаментальные науки - медицине. Тезисы докладов, конференции и семинары по научным направлениям программы в 2011 году.* – М.: «Слово», 2011. – С. 317–318.
2. Красновский А. Л., Григорьев С. П., Лошкарева Е. О., Золкина И. В., Корвяков С. А. Применение ингаляций подогреваемой кислородно-гелиевой дыхательной смеси в комплексной терапии больных пневмонией // *Сборник материалов XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство».* – Москва, 2012. – С. 124–125.
3. Красновский А. Л., Григорьев С. П., Лошкарева Е. О., Золкина И. В. Использование гелиокса в лечении больных с бронхолегочной патологией // *Российский медицинский журнал.* – 2012. – №5. – С. 46–51.
4. Красновский А. Л., Григорьев С. П., Золкина И. В., Лошкарева Е. О., Алёхин А. И., Потапов В. Н. Применение ингаляций подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексной терапии больных пневмонией // *Сборник материалов V Троицкой конференции «Медицинская биофизика и инновации в медицине», ТКМФ-5, том 2.* – г. Троицк Московской области, 2012. – С. 397–399.
5. Красновский А. Л., Григорьев С. П., Золкина И. В., Алехин А. И. Ингаляции подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении больных внебольничной пневмонией // *Российский медицинский журнал.* – 2013. – №1. – С. 10–14.
6. Красновский А. Л., Григорьев С. П., Золкина И. В., Алёхин А. И., Потапов В. Н. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией // *Клиническая медицина.* – 2013. – Т. 91. – №5. – С. 38–41.