

© АЛТЫНОВА Е.И., НЕСТЕРОВА К.И., СОВАЛКИН В.И.

УДК: 616.23+616.24]-022-036.8+615.837.3

РОЛЬ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ДЫХАТЕЛЬНОГО ТРАКТА И ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИХ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НИЗКОЧАСТОТНОГО УЛЬТРАЗВУКА

Е.И. Алтынова, К.И. Нестерова, В.И. Совалкин

Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков; кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. В.И. Совалкин; кафедра оториноларингологии, зав. — д.м.н., проф. Ю.А. Кротов; Областная клиническая больница, Омск, гл. врач. — К.Л. Полежаев.

Резюме. Изучены клиническая эффективность и бактериологические показатели комплексного лечения у 105 больных с обострением хронической обструктивной болезни легких и бронхоэктатической болезни (ХОБЛ и БЭБ), включающего курс лечебных бронхоскопий с 1% раствором диоксида в стандартном варианте (45 человек) или с использованием низкочастотного ультразвука (60 человек). Патогенные микроорганизмы в бронхоальвеолярной жидкости выделены в 68% случаев. Ведущие возбудители — *Str. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *E. faecium*. При наличии ХОБЛ с бронхоэктазами увеличивается доля *Ps. aeruginosa* и грамотрицательной флоры до 48%, а при бронхоэктатической болезни до 67%. Использование низкочастотного ультразвука при эндобронхиальной санации повышает клиническую эффективность в 2 раза, уровень подтвержденной эрадикации патогена — в 4,6 раз, по сравнению с традиционным методом — 38,5% против 8,3%, и делает целесообразным включение физических факторов в комплексную терапию заболеваний.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктатическая болезнь, бронхоскопия, микрофлора, низкочастотный ультразвук.

Актуальность работы определяется распространенностью хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхоэктатической болезни (БЭБ), недостаточной эффективностью существующих методов лечения. Традиционные методы лечения тяжелых обострений ХОБЛ (бронхолитики, антибиотики, ИГКС) не позволяют добиться полноценного стихания воспалительного процесса в бронхиальном дереве [4, 6]. Основная цель антибиотикотерапии — купирование обострения заболевания и эрадикация этиологически значимого возбудителя [2].

При купировании обострений ХОБЛ сложно оценить истинный уровень эрадикации возбудителей, так как на фоне положительного клинического эффекта обычно прекращается выделение гнойной мокроты. Однако при этом совсем не обязательно, что будет достигнута эрадикация возбудителя из бронхов. В этих случаях подразумевается предполагаемая эрадикация, которая также относится к положительному бактериологическому эффекту [1, 2]. Возможности антибиотикотерапии ограничены растущей резистентностью микробов. Это диктует необходимость совершенствования стратегии лечения, разработки новых, высокоэффективных методов местной санации бронхов [10].

Практическое значение при лечении тяжелых обострений ХОБЛ, бронхоэктатической болезни имеет применение лечебных бронхоскопий (ФБС) [8, 9].

Дополнительным фактором санирующего воздействия на бронхиальное дерево может служить низкочастотный ультразвук (НУЗ) [4, 5, 7]. Впервые метод эндобронхиального воздействия низкочастотного ультразвука был введен в клиническую практику во время поднаркозной бронхоскопии при нагноительных заболеваниях легких, затем использовался в терапии гнойных бронхитов [3, 7].

Достигнутые успехи не снижают необходимости разрабатывать более эффективные и безопасные методы эндобронхиальной санации, снижающие риски проведения ригидной бронхоскопии, применения наркоза, использования больших объемов вводимой жидкости и лекарственных препаратов (во избежание дыхательной недостаточности).

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных с тяжелым обострением ХОБЛ и БЭБ на основе включения в комплексную терапию эндобронхиальной санации с использованием низкочастотного ультразвука.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 105 пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ и БЭБ, получавших лечение в отделении пульмонологии Омской областной клинической больницы в 2006 - 2009 гг. Среди обследованных были 78 мужчин (74%) и 27 женщин (26%) в возрасте от 18 до 69 лет. Медиана (Ме) возраста — 53, интерквартильный интервал — 44; 56. Группу наблюдения составили 60, группу сравнения — 45 пациентов. Рандомизация проводилась методом случайных чисел. Распределение пациентов в исследовательских группах

Алтынова Елена Ивановна — врач пульмонологического отделения Омской областной клинической больницы; e-mail: altynova_elena@mail.ru.

Нестерова Клементина Ивановна — к.м.н., ассистент каф. оториноларингологии ОмГМА; e-mail: nesterov_ivan@mail.ru.

Совалкин Валерий Иванович — г.м.н., проф. зав. каф. госпитальной терапии ОмГМА; тел.: (3812) 232939.

Таблица 1

Распределение больных по группам наблюдения

Диагноз	Группа наблюдения, (n=60)		Группа сравнения, (n=45)		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ХОБЛ	20	34	16	35	36	34
БЭБ	23	38	17	37	40	38
ХОБЛ+ БЭБ	17	28	12	28	29	28

по нозологиям представлено в табл. 1. При этом, пациенты с ХОБЛ составили 62% (65 чел.), из них с ХОБЛ, осложненной бронхоэктазами, – 28% (29 чел.), пациенты с БЭБ – 38% (40 чел.).

Верификация диагноза ХОБЛ осуществлялась на основании стандартов диагностики и лечения GOLD [11]. При оценке тяжести у всех больных установлен 1 тип обострения согласно критериям Anthonisen, т.е. наличие всех кардинальных признаков (кашель, одышка, продукция мокроты). Диагноз БЭБ и наличие бронхоэктазов подтверждены данными мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки. Динамику симптомов оценивали по 4-балльной шкале: 0 – нет симптома, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная выраженность симптома. Длительность заболевания в группе наблюдения составляла $16,4 \pm 10,2$ лет, в группе сравнения – $15,1 \pm 8,7$ лет. Частота обострений была одинаковой в обеих группах в течение последних двух лет: в группе наблюдения – $3,53 \pm 0,73$ в год, и $3,47 \pm 0,66$ в год – в группе сравнения. Все пациенты ХОБЛ курили,

индекс табакокурения составил в группе наблюдения – $33,68 \pm 7,42$ пачка-лет, в группе сравнения – $30,0 \pm 9,78$ пачка-лет. Для изучения функции внешнего дыхания по данным спирографии оценивали объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ₁), как отражающего стадию и степень тяжести ХОБЛ. Пол, возраст, тяжесть и стадия основного заболевания, а также долевое соотношение пациентов с различными нозологиями в группах были сопоставимы.

ФБС проводили по стандартной методике под местной анестезией гибким фибробронхоскопом. В бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) исследовали микробный спектр и чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам.

Все пациенты получали стандартную терапию обострения ХОБЛ, включавшую антибиотики (цефалоспорины III поколения, респираторные фторхинолоны), бронхолитики (ингаляции ипратропиума бромидом по 500 мкг через небулайзер 3-4 раза в сутки). В качестве местного лечения проводили санационную ФБС с эндобронхиальным введением через катетер бронхоскопа антисептика – 20-40 мл 1% раствора диоксида. В группе сравнения диоксидин вводился в неизменной форме, в группе наблюдения – в форме ультразвукового аэрозоля. Лечебные ФБС выполняли с интервалом 3-4 дня. Курс включал от 3 до 6 сеансов и зависел от характера содержимого в бронхах и его количества.

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 6,0, согласно современным требованиям к

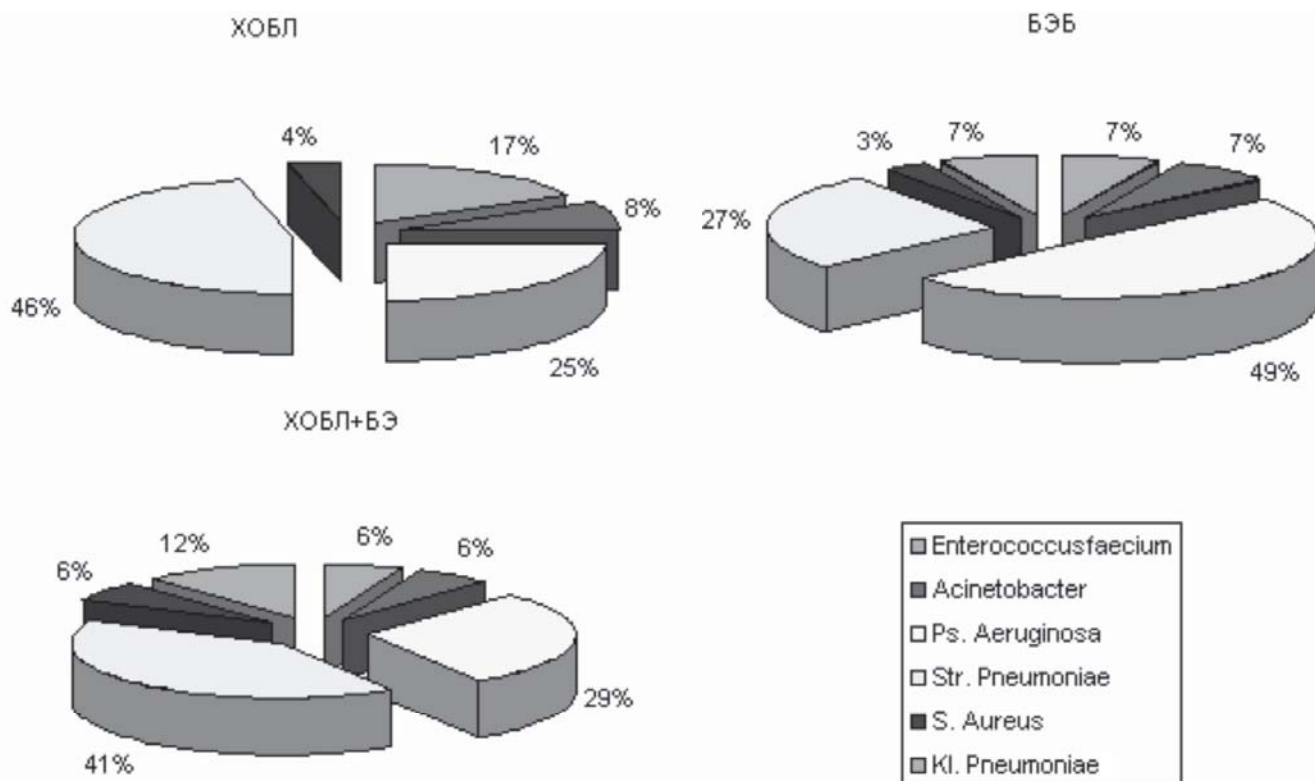


Рис. 1. Этиологическая структура обострений ХОБЛ и БЭБ.

Таблица 2

Динамика (регрессии) выраженности кашля на фоне стандартного и ультразвукового лечения

Баллы	Группа наблюдения (НУЗ, n=60)		Группа сравнения (n=45)	
	До	После	До	После
0	0(0%)	0 (0%)	0(0%)	3 (7%)
1	0(0%)	50 (83%) $\chi^2=82,32, p=0,0000^*$	0(0%)	27(60%) $\chi^2=35,77, p=0,0000^*$; $\chi^2=6,02, p=0,014^\wedge$
2	22(36%)	10 (17%) $\chi^2=5,16, p=0,023^*$	22(49%)	15 (33,3%) $\chi^2=3,94, p=0,047^\wedge$ (без коррекции Йетса)
3	38(64%)	0 (0%) $\chi^2=52,72, p=0,0000^*$	23(51%)	0 (0%) $\chi^2=28,27, p=0,0000^*$

Примечание: здесь и в табл. 2, 3, 4, 5* – различия статистически значимы при сравнении показателей до и после лечения; $^\wedge$ – различия статистически значимы при сравнении показателей группы наблюдения и сравнения при $p < 0,05$.

Таблица 3

Динамика выраженности одышки на фоне стандартного и ультразвукового лечения

Баллы	Группа наблюдения (НУЗ, n=60)		Группа сравнения (n=45)	
	До	После	До	После
0	0(0%)	0 (0%)	0(0%)	0 (0%)
1	0(0%)	40 (67%) $\chi^2=57,04, p=0,0000^*$	0(0%)	21 (46,7%) $\chi^2=24,84, p=0,0000^*$; $\chi^2=4,23, p=0,039^\wedge$ (без коррекции Йетса)
2	30(50%)	19 (32%) $\chi^2=4,17, p=0,041^*$ (без коррекции Йетса)	17(38%)	23 (51,1%) $\chi^2=4,23, p=0,039^*$ (без коррекции Йетса); $\chi^2=4,05, p=0,044^\wedge$ (без коррекции Йетса)
3	30(50%)	1 (1,7%) $\chi^2=34,10, p=0,0000^*$	28(62%)	1 (2,2%) $\chi^2=34,39, p=0,0000^*$

проведению анализа медицинских данных. Различия между независимыми выборками определяли с помощью критерия Манна-Уитни и двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Для установления различия между зависимыми выборками использовали W-критерий Вилкоксона. Средние показатели по группам описывали как $M \pm s$, где M – среднее арифметическое, s – среднее стандартное отклонение (при нормальном распределении) или с указанием медианы, верхнего и нижнего квартиля (при распределении, отличном от нормального). Результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Посев БАЛЖ был выполнен у все пациентов, включенных в исследование ($n = 105$). Ведущее место среди возбудителей тяжелого обострения ХОБЛ заняли *Str. pneumoniae* – 45%, *Ps. aeruginosa* – 25%, *E. faecium* – 17%, семейство *Enterobacteriaceae* – 9%, *S. aureus* – 4%. Частота встречаемости возбудителей в зависимости от характера диагностированной патологии представлена на рис. 1.

При анализе характера бактериальной флоры в исследовательских группах в начале исследования заметных

различий по спектру возбудителей и частоте их выделения не отмечено. Среди выделенных микроорганизмов рассматривались только потенциально патогенные бактерии, к непотенциально патогенным бактериям относили *Str. viridans*, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*, коагулазонегативные стафилококки. У 71 пациента (68%) были выделены патогенные микроорганизмы, причем при ХОБЛ эта цифра составила 67%, при ХОБЛ с наличием бронхоэктазов – 60%, у пациентов с БЭБ – 75%. Эти результаты укладываются в распространенную гипотезу о главенствующей роли инфекционного фактора в обострениях ХОБЛ [11].

На фоне комплексной терапии, с применением низкочастотного ультразвука, эрадикация патогена, подтвержденная бактериологическими исследованиями, выявлена в 38,5% случаев. У 61,5% больных отмечено сохранение флоры в бронхиальном дереве, причем более половины случаев приходится на синегнойную палочку, что подтверждает высокую агрессивность этого патогена в сочетании с низкой чувствительностью к современным антибиотикам и видам местного лечения.

При традиционной эндобронхиальной санации подтвержденная эрадикация патогена достигнута только

Таблица 4

**Динамика выраженности характера мокроты
на фоне стандартного и ультразвукового лечения**

Баллы	Группа наблюдения (НУЗ, n=60)		Группа сравнения (n=45)	
	До	После	До	После
0	0(0%)	54 (90%) $p=0,03^*$ (точный критерий Фишера двусторонний)	0(0%)	0 (0%) $p=0,03^*$ (точный критерий Фишера двусторонний)
1	0(0%)	1 (1,7%)	1(2%)	35 (77,8%) $\chi^2=40,42, p=0,0000^*$; $\chi^2=62,78, p=0,0000^{\wedge}$
2	28(46%)	2 (3,4%) $\chi^2=40,86, p=0,0000^*$	27(60%)	10 (22,2%) $\chi^2=11,75, p=0,0007^*$; $\chi^2=7,29, p=0,007^{\wedge}$
3	32(54%)	3 (5,1%) $\chi^2=31,62, p=0,0000^*$	17(38%)	0 (0%) $\chi^2=18,57, p=0,00002^*$

Таблица 5

**Динамика выраженности хрипов
на фоне стандартного и ультразвукового лечения**

Баллы	Группа наблюдения (НУЗ, n=60)		Группа сравнения (n=45)	
	До	После	До	После
0	0(0%)	2 (4%)	0(0%)	1 (2,2%)
1	0(0%)	51 (84%) $\chi^2=85,25, p=0,0000^*$	0(0%)	24 (53,3%) $\chi^2=68,44, p=0,0000^*$
2	37(62%)	7 (12%) $\chi^2=30,18, p=0,0000^*$; $\chi^2=7,12, p=0,0005^{\wedge}$	29(65%)	20 (44,4%) $\chi^2=35,77, p=0,0000^*$; $\chi^2=6,02, p=0,00002^{\wedge}$
3	23(38%)	0 (0%) $\chi^2=26,03, p=0,0000^*$	16(35%)	0 (0%) $\chi^2=17,10, p=0,00004^*$

Таблица 6

**Динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду
в исследовательских группах на фоне лечения**

Показатель	Группы и время исследования			
	Группа наблюдения (n=60)		Группа сравнения (n=45)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОФВ 1, (%)	47,0 (41,0; 60,0)	50,0 (42,0; 63,0) $Z=3,9; p=0,0000^*$	46,0 (39,0; 59,0)	50,0 (41,0; 65,0) $Z=4,5; p=0,0000^*$

Примечание: * – различия в группах статистически значимы до и после лечения при $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона для парных сравнений зависимых выборок); \wedge – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни для парных сравнений независимых выборок). Материал представлен как медиана (верхний; нижний квартили).

у 8,3% пациентов, что в 4,6 раза реже, чем при использовании низкочастотного ультразвука. Причем это всегда была замена одной флоры на другую, даже более устойчивую к антибиотикам (например, непатогенный стафилококк на *Acinetobacter*, *Ps. aeruginosa* на *E. faecium*). Среди сохранившихся штаммов, как и в группе наблюдения, лидировала *Ps. aeruginosa* – 44%, но отмечалось сохранение и менее устойчивого к применяемым антибиотикам *Str. pneumoniae* – 22%.

Данные изменения клинических симптомов представлены в таблицах сопряженности для сравнения относительных показателей в баллах (кашель, одышка, мокрота, хрипы) до и после лечения у пациентов группы наблюдения и группы сравнения (табл. 2,3,4,5).

По клиническим показателям на начало исследования между группами наблюдения и сравнения достоверных различий не отмечено. Положительная динамика была достигнута по всем симптомам в обеих группах, однако выраженность ее была более значима у больных, получавших ультразвуковое лечение. Количество больных с выраженным и умеренным кашлем уменьшилось в группе наблюдения в 5, в группе сравнения – в 3 раза (табл. 2). Пациентов с тяжелой и средней степени тяжести одышкой стало меньше в группе наблюдения в 3 раза, в группе сравнения – в 2 раза (табл. 3). Больных с гнойной и слизисто-гнойной мокротой стало меньше в группе наблюдения в 10, в группе сравнения – в 5 раз (табл. 4). Пациентов с массой сухих и влажных хрипов в легких в группе наблюдения стало в восемь раз меньше, в группе сравнения – в два раза. Все результаты статистически значимы (табл. 5).

Таким образом, эндобронхиальная терапия с применением ультразвука способствовала более выраженному уменьшению кашля, одышки, выделяемой мокроты и хрипов в легких.

Динамика основного показателя спирографии, ОФВ 1, в исследуемых группах на фоне лечения представлена в табл. 6.

У пациентов обеих групп ОФВ 1 на момент включения в исследование был достоверно снижен по сравнению с нормой. На фоне

лечения у пациентов обеих групп произошло незначительное, но статистически значимое улучшение показателя ОФВ 1. Незначительность прироста ОФВ 1 связана с необратимыми изменениями в бронхах при обструктивных заболеваниях легких.

Заключение

Патогенные микроорганизмы в бронхоальвеолярной жидкости больных с ХОБЛ и БЭБ выделены в 68% случаев, ведущими возбудителями являются пневмококк, синегнойная палочка, энтерококк, грамотрицательная флора. При этом у пациентов с ХОБЛ ведущим возбудителем при обострении оказывается пневмококк, а у пациентов с БЭБ синегнойная палочка.

Использование низкочастотного ультразвука при эндобронхиальной санации повышает уровень подтвержденной эрадикации патогена в 4,6 раза, по сравнению с традиционным методом – 38,5% против 8,3%. Клиническая эффективность комплексной терапии с использованием низкочастотной ультразвуковой эндобронхиальной санацией выше в 1,5-2 раза по отдельным респираторным симптомам, чем при традиционных методах.

Высокая эффективность низкочастотного ультразвука при эндобронхиальной санации делает целесообразным включение физических факторов в комплексную терапию заболеваний (ХОБЛ и БЭБ).

LOW INTENSITY ULTRASOUND TREATMENT OF CHRONIC BACTERIAL INFECTION IN AIRWAYS

E.I. Altynova, K.I. Nesterova, V.I. Sovalkin

Omsk state medical academy, Regional clinical hospital

Abstract. We studied the clinical efficiency and bacteriological indicators of complex treatment in 105 patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and bronchoectatic disease (COPD and BAD). Treatment included course of therapeutic bronchoscopes with 1% dioxin solution in standard application (45 patients) and low intensity ultrasound (60 patients). Pathological microorganisms were revealed in bronchoalveolar liquid in 68% cases. The main causative agents were *Str. pneumoniae*, *Ps.aeruginosa*, *E. Faecium*. In COPD with bronchoectasis the portion of *Ps.aeruginosa* and gram-negative flora increased up to 48%, in BAD – up to 67%. Application of low intensity ultrasound with endobronchial sanation doubled the clinical efficiency and the rate of confirmed pathogen eradication grew by 4.5 times in comparison with the standard method (38.5% versus 8.3%). This method is advisable to be included into the complex treatment of the diseases.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchoectatic disease, bronchoscopy, microflora, low intensity ultrasound.

Литература

1. Авдеев С.Н. Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью / С.Н. Авдеев, А.Г. Шанина, А.Г. Чучалин // *Клин. микробиол. антимикр. химиотерапия.* – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 245-254.
2. Дворецкий Л.И. Клинико-микробиологический мониторинг больных с обострением хронического бронхита, леченных антибактериальными препаратами / Л.И. Дворецкий, Н.В. Дубровская // *Терапевт. архив.* – 2006. – № 3. – С. 25-35.
3. Логинов Л.Е. Диагностика и лечение бронхолегочных заболеваний с эндобронхиальным использованием физических факторов воздействия / Л.Е. Логинов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 38 с.
4. Нестерова К.И. Роль биопленок в хирургической инфекции верхних дыхательных путей и возможности низкочастотных ультразвуковых технологий в их санации (экспериментальное исследование) / К.И. Нестерова, М.Г. Чеснокова, А.А. Нестерова // *Рос. ринология.* – 2009. – № 2. – С. 78.
5. Павлов Ю.В. Использование низкочастотных ультразвуковых технологий в профилактике и лечении гнойных заболеваний легких и плевры / В.Ю. Павлов // *Хирургия.* – 2002. – №5. – С. 64-67.
6. Совадкин В.И. Роль изучения факторов местного иммунитета при патологии дыхательных путей / В.И. Совадкин [и др.] // *Фундаментальные исследования.* – 2011. – № 10. – С. 33-37.
7. Улащик В.С. Низкочастотный ультразвук: действие на организм, лечебное применение и перспективы исследований / В.С. Улащик // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физ. культуры.* – 2000. – № 6. – С. 3-8.
8. Чернеховская Н.Е. Лечебная бронхоскопия в комплексной терапии заболеваний органов дыхания: учебное пособие / Н.Е. Чернеховская, В.Г. Андреев, А.В. Поваляев. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 128 с.
9. Шевченко Ю.Л. Эндобронхиальное использование энергии низкочастотного ультразвука в антибиотикотерапии гнойно-воспалительных заболеваний легких / Ю.Л. Шевченко, А.Ю. Аблицов, Л.Е. Логинов // *Пробл. туберкулеза и болезней легких.* – 2004. – № 2. – С. 24-28.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report // The 2006 report is available on www.goldcopd.com.
11. Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a State of the Art Review / S. Sethi, T.F. Murphy // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2001. – Vol. 14, № 2. – P. 336-363.