

С.Н.Авдеев, Г.Е.Баймаканова, П.А.Зубаирова, А.Г.Чучалин

Пневмония как причина острой дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S.N.Avdeev, G.E.Baimakanova, P.A.Zubairova, A.G.Chuchalin

Pneumonia as a cause of acute respiratory failure in patients with COPD

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности в современном обществе. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4 % в структуре общей летальности [GOLD, 2005, 1]. Основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений заболевания, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации больных [2]. Тяжелое обострение заболевания, приводящее к острой дыхательной недостаточности (ОДН), является основной причиной смерти больных ХОБЛ [3].

Терапия ОДН у больных ХОБЛ, безусловно, зависит от причины обострения. Инфекции бронхиального дерева традиционно рассматриваются как ведущая причина обострения ХОБЛ [4]. В ряде случаев причинами обострения заболевания могут быть неинфекционные факторы: декомпенсация сердечной недостаточности, тромбоэмболии ветвей легочной артерии, бронхоспазм, ятрогенные причины (неадекватная кислородотерапия, седативные препараты) и др. [5]. Кроме того, при обострении ХОБЛ инфекции могут выходить за пределы стенки бронхов и протекать более тяжело — в виде пневмоний [6].

Среди больных с тяжелыми внебольничными пневмониями (ВП) ХОБЛ является наиболее частым фоновым заболеванием [7, 8]. С другой стороны, недавно в некоторых исследованиях было показано, что пневмония может быть причиной ОДН у больных ХОБЛ в 23–36 % случаев [6, 9], однако практически нет данных об особенностях клинической картины и прогнозе пневмоний у больных ХОБЛ. Данные о микробном спектре возбудителей пневмонии у больных ХОБЛ также очень скудны и довольно противоречивы [10]. Логично предположить, что пневмония как причина ОДН у больных ХОБЛ неблагоприятно сказывается на дальнейших прогнозах.

Целью настоящего исследования являлось изучение пневмонии как причины ОДН у больных ХОБЛ, особенностей клинической, микробиологической картины, течения заболевания и прогноза данных форм ОДН.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены больные ХОБЛ, диагноз которых подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [GOLD, 2005; 1]. Все пациенты отвечали следующим критериям: возраст > 45 лет; анамнез курения > 20 пачко-лет; объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) < 50 %_{долж.}. Кроме того, все больные соответствовали критериям ОДН — наличие 3 из 5 признаков:

- 1) РаО₂ < 60 мм рт. ст. (при дыхании воздухом комнатной, т. е. FiO₂ = 0,21);
- 2) рН < 7,35;
- 3) РаСО₂ > 45 мм рт. ст.;
- 4) частота дыхания в покое > 25 мин⁻¹;
- 5) признаки дисфункции дыхательной мускулатуры (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс).

В данной работе проанализированы 2 группы больных ХОБЛ: 1) с ОДН, вызванной инфекциями трахеобронхиального дерева (инфекциями нижних дыхательных путей; ИНДП) и 2) с ОДН, вызванной пневмонией.

ИНДП: использованы критерии обострения хронического бронхита *N.R.Anthonisen et al.* [11] — усиление одышки, увеличение количества мокроты, увеличение степени "гнойности" мокроты.

Пневмония: появление "новых" инфильтративных затемнений на рентгенограмме грудной клетки и наличие симптомов инфекционного заболевания нижних дыхательных путей (лихорадка, лейкоцитоз, кашель, продукция гнойной мокроты, усиление диспноэ, "плевритические" боли в грудной клетке) [12].

Из исследования исключались больные с другими причинами ОДН, несвязанными с бронхиальной инфекцией (дисфункция левого желудочка, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), пневмоторакс и др.). Также исключались больные с бронхиальной астмой (БА), диффузными бронхоэктазами, пороками развития легких, диффузными паренхиматозными заболеваниями легких, внелегочными инфекциями, злокачественными опухолями, нарушением мозгового кровообращения.

Протокол исследования

Исследование носило открытый проспективный характер и выполнялось на базе отделений пульмонологии и интенсивной терапии одного стационара. У больных ХОБЛ, отвечавших критериям включения, в 1-е сут. госпитализации проводилось бактериологическое исследование. Также у всех пациентов оценивались демографические показатели, стаж курения, индекс массы тела (ВМТ), симптомы и физические признаки, общая тяжесть состояния по шкале *APACHE II*, рентгенография грудной клетки, общий и биохимический анализы крови, сопутствующие заболевания, предшествующая терапия, проведение курсов терапии системными стероидами, число госпитализаций в течение последнего года. У ряда больных при наличии факторов высокого риска и характерной клинической картины ТЭЛА и дисфункции левого желудочка проводились дополнительные исследования (Допплер-эхокардиография, перфузионная сцинтиграфия легких, ультразвуковое исследование вен ног, ангиопульмонография).

Также проводилось изучение исходов ОДН у больных ХОБЛ во время терапии в стационаре, долгосрочного прогноза пациентов и выявление факторов, определяющих прогноз госпитальной и долгосрочной летальности. Оценивались следующие исходы ОДН: госпитальная летальность больных, длительность пребывания в стационаре, осложнения терапии, использование неинвазивной и инвазивной респираторной поддержки.

Микробиологическое исследование

Материалом для бактериологического исследования служила мокрота, полученная после глубокой экспекторации, или бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), полученный во время фибробронхоскопии. Образцы собирались в стерильные чашки и направлялись в микробиологическую лабораторию в течение 1 часа после их получения. Порция мокроты, имеющая визуально наибольшую "гноюность", окрашивалась по Граму, после чего под малым увеличением проводился подсчет эпителиальных клеток и лейкоцитов. Только образцы мокроты, удовлетворявшие критериям *Murrey-Washington* — менее 10 эпителиальных клеток и более 25 лейкоцитов в поле зрения ($\times 100$), исследовали на культуры [13]. Материал высевали на твердые питательные среды (кровяной агар, Эндо, шоколадный агар, среда Сабура) и культивировали в течение 18–24 часов при температуре 36–37 °С. Среди выделенных микроорганизмов рассматривались только потенциально патогенные бактерии, к непотенциально патогенным бактериям относили: *Streptococcus viridans*, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Candida spp.*, *Enterococcus spp.*, коагулазо-негативные стафилококки [14].

Диагностически значимой считали концентрацию колониеобразующих единиц (КОЕ) $> 10^6$ /мл для мокроты ($> 10^5$ /мл при выделении *Streptococcus*

pneumoniae) [15] и $> 10^4$ /мл — для БАЛ [14]. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам определяли при помощи диско-диффузионного метода согласно рекомендациям *NCCLS* [16], использовали диски с препаратами компании *bioMeriex* и агар *Мюллер-Хинтон*.

Статистический анализ

Все численные данные представлены как *mean* $\pm$ *SD*. Достоверность различий количественных показателей между несвязанными группами определялись при помощи непарного t-критерия *Student* и критерия *Mann-Whitney U test* (при ненормальном распределении), качественные различия между группами — при помощи теста χ^2 с поправкой *Yates* для пропорций или *Fisher's exact test* (при численных значениях < 5). Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакетов прикладных программ *Statistica 6.0.*, *NCSS 2000* и *PASS 2000*, v. 2.0.

Результаты

Всего обследованы 208 больных ХОБЛ с ОДН (183 мужчины и 25 женщин, средний возраст 65 ± 8 лет; тяжесть состояния по шкале *APACHE II* 19 ± 7 балла; рН $7,28 \pm 0,05$; РаСО₂ 60 ± 15 мм рт. ст.; РаО₂ 49 ± 9 мм рт. ст.), 112 больных получали неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ), и 36 больных — искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Основной причиной ОДН были ИНДП — 107 (51 %) больных. Пневмония, подтвержденная рентгенографией грудной клетки, была выявлена у 32 пациентов, что составило 15 % всех больных ХОБЛ с ОДН (табл. 1). В данную группу больных входили 27 мужчин и 5 женщин, их средний возраст составил $63,7 \pm 5,4$ года, стаж курения — 44 ± 15 пачко-лет.

По данным рентгенографии грудной клетки, бронхопневмония выявлена у 17 больных (53 %) и долевая — у 15 больных (47 %), мультидолевое поражение наблюдалось у 9 (28 %) больных (вовлечение двух долей — 6 больных, трех долей — 3 больных). В 18 случаях (56 %) пневмония была локализована в правом легком, в 9 (28 %) — в левом легком, и в 5 (16 %) наблюдалась двусторонняя локализация пневмонии. Плевральный выпот был выявлен у 11 (34 %) больных, абсцесс легкого — у 2 (6 %) боль-

Таблица 1
Основные причины ОДН у больных ХОБЛ

Причина ОДН	n (%)
ИНДП	107 (51)
Пневмония	32 (15)
Дисфункция левого желудочка	21 (10)
Тромбоэмболия легочной артерии	15 (8)
Пневмоторакс	5 (2)
Другие	8 (4)
Причины не определены	20 (10)

ных. Увеличение объема инфильтративного процесса, несмотря на проведение начальной антибиотикотерапии, на повторных сериях рентгенограмм наблюдалось у 6 (19 %) больных.

При сравнении клинической картины больных ХОБЛ с пневмонией и больных с ИНДП были выявлены следующие особенности: у больных с пневмонией чаще отмечены лихорадка (84 % против 51 %, $p < 0,01$), ознобы (56 % против 23 %, $p < 0,001$), "плевритические" боли в грудной клетке (34 % против 12 %, $p < 0,01$), в то же время продукция мокроты отмечена несколько реже (78 % против 92 %, $p < 0,05$; табл. 2). Больные с ОДН, вызванной пневмонией, практически не отличались от больных других групп по возрасту, полу, стажу курения, питательному статусу, функциональным показателям и имели статистически значимые различия с группой ИНДП по показателям оксигенации (PaO_2 : $45,1 \pm 6,5$ против $49,3 \pm 9,1$ мм рт. ст., $p < 0,05$; $P(A-a)O_2$: $27,9 \pm 7,1$ против $22,5 \pm 5,5$ мм рт. ст., $p < 0,001$) и лейкоцитозу крови ($12,8 \pm 5,9$ против $10,2 \pm 4,4$ клеток $10^9/л$, $p < 0,01$; табл. 3).

Возбудители пневмонии были идентифицированы у 17 (53 %) больных ХОБЛ с пневмонией. Выделены 20 микроорганизмов: в 15 случаях — при помощи посева экспекторированной мокроты, в 3 случаях — при помощи посева БАЛ (материал взят во время ИВЛ), в 2 случаях — на основе серологического анализа. Доминирующим патогеном у больных ХОБЛ с пневмонией являлся *Streptococcus pneumoniae* (35 %), 2-е место занимал *Haemophilus influenzae* (24 %), реже встречались *Klebsiella pneumoniae* (18 %), *Staphylococcus aureus* (12 %) и *Pseudomonas spp.* (12 %), еще реже — *Moraxella catarrhalis* (6 %), *Streptococcus pyogenes* (6 %) и др. (рисунк).

Таблица 2
Основные клинические симптомы и признаки у больных ХОБЛ в зависимости от причины ОДН

Симптомы и признаки	ИНДП (n = 107)	Пневмония (n = 32)	p
Внезапное начало, n (%)	56 (52)	18 (56)	NS
Лихорадка > 37,5 °C, n (%)	55 (51)	27 (84)	< 0,01
Озноб, n (%)	25 (23)	18 (56)	< 0,001
Боли в груди, n (%)	13 (12)	11 (34)	< 0,01
Кровохарканье, n (%)	8 (7)	2 (6)	NS
Крепитация, n (%)	41 (38)	15 (47)	NS
Свистящие хрипы, n (%)	42 (39)	9 (28)	NS
Одышка, n (%)	99 (93)	31 (97)	NS
Кашель, n (%)	95 (89)	32 (100)	NS
Продукция мокроты, n (%)	107 (100)	25 (78)	< 0,05
Гнойная мокрота, n (%)	97 (91)	26 (81)	NS
Отеки ног, n (%)	8 (7)	2 (6)	NS
Боли в голени, n (%)	7 (7)	2 (6)	NS
ЧД, мин ⁻¹	26 ± 4	28 ± 6	< 0,05
ЧСС, мм рт. ст.	108 ± 11	111 ± 12	NS
АДс, мм рт. ст.	129 ± 12	125 ± 10	NS
АДд, мм рт. ст.	84 ± 8	80 ± 7	< 0,05

Таблица 3
Демографические, функциональные и лабораторные показатели у больных ХОБЛ в зависимости от причины ОДН

Параметры	ИНДП (n = 107)	Пневмония (n = 32)	p
Возраст, лет	66,4 ± 8,1	63,7 ± 5,4	NS
Пол (м / ж)	92 / 15	27 / 5	NS
Стаж курения (пачко-лет)	50 ± 19	44 ± 15	NS
ВМІ, кг/м ²	22,7 ± 1,8	22,7 ± 2,8	NS
ОФВ ₁ , л	0,76 ± 0,30	0,85 ± 0,37	NS
ФЖЕЛ, л	1,67 ± 0,52	1,75 ± 0,61	NS
PaCO ₂ , мм рт. ст.	49,3 ± 9,1	45,1 ± 6,5	< 0,05
P(A-a)O ₂ , мм рт. ст.	22,2 ± 5,5	27,9 ± 7,1	< 0,001
PaCO ₂ , мм рт. ст.	60,8 ± 15,1	57,4 ± 10,3	NS
pH	7,27 ± 0,07	7,27 ± 0,08	NS
Гемоглобин, г/дл	13,9 ± 2,0	13,9 ± 2,5	NS
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,2 ± 4,4	12,8 ± 5,9	< 0,01

Ассоциации микроорганизмов были выявлены у 5 больных (29 %): 1) *M. pneumoniae* + *S. pneumoniae*; 2) *M. pneumoniae* + *H. influenzae*, 3) *P. aeruginosa* + *A. baumannii* + *H. influenzae*, 4) *P. aeruginosa* + *H. influenzae*; 5) *S. aureus* + *K. pneumoniae*.

В 2 случаях *S. pneumoniae* был устойчивым к ампициллину, и во всех случаях чувствителен к эритромицину, цефотаксиму и имепенему. В 1 случае из 4 *H. influenzae* была устойчива к ампициллину, во всех случаях чувствительна к цефтазидиму, ципрофлоксацину и имепенему. Устойчивость *P. aeruginosa* к ципрофлоксацину отмечена в одном случае.

Среди осложнений пневмонии у больных ХОБЛ можно выделить следующие: эмпиема плевры — у 5 больных, пневмоторакс — у 1 больного, тяжелый сепсис — у 4 больных, септический шок — у 9 больных, полиорганная недостаточность — у 9 больных (наличие, кроме дыхательной недостаточности,

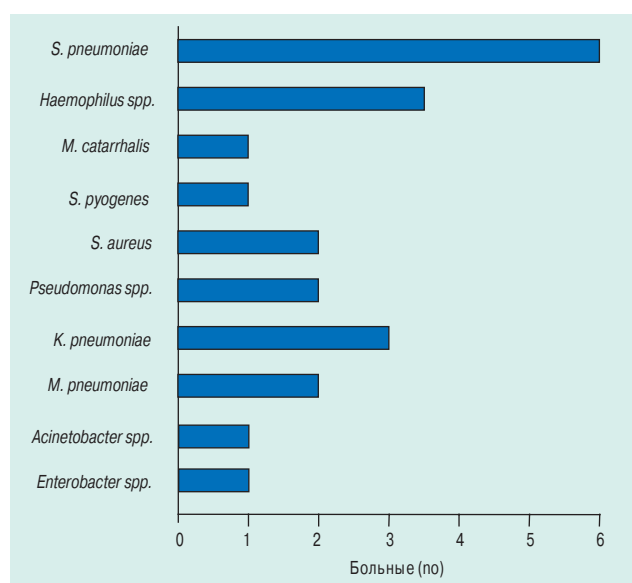


Рис. Микроорганизмы, изолированные у больных ХОБЛ с пневмонией

Таблица 4
Исходы и осложнения больных ХОБЛ в зависимости от причины ОДН

Параметры	ИНДП (n = 107)	Пневмония (n = 32)	p
Длительность госпитализации, дни	24,3 ± 5,4	27,3 ± 7,6	0,01
ИВЛ, n (%)	18 (17)	9 (28)	NS
НВЛ, n (%)	70 (65)	16 (50)	NS
Септический шок, n (%)	7 (7)	9 (28)	< 0,01
Полиорганная недостаточность, n (%)	9 (8)	9 (28)	< 0,01
Летальность, n (%)	10 (9)	11 (34)	< 0,001

циркуляторной недостаточности — у 8 больных, почечной недостаточности — у 4 больных, печеночной недостаточности — у 2 больных, церебральной (кома) — у 5 больных).

Длительность госпитализации больных ХОБЛ с пневмонией составила 27,3 ± 7,6 дня, т. е. была более продолжительной, чем у пациентов других групп ($p < 0,05$). ИВЛ проводилась у 9 пациентов (28 %), что было несколько чаще, хотя и статистически недостоверно, по сравнению с больными ОДН, вызванными другими причинами. НВЛ получали 16 больных (50 %). Госпитальная летальность оказалась самой высокой у пациентов данной группы: умерли 11 больных, т. е. 34 %, что значительно выше показателей летальности у больных группы ИНДП ($p < 0,001$; табл. 4). Причинами смерти больных являлись септический шок с развитием полиорганной недостаточности (8 больных) и гипоксемия, рефрактерная к терапии (3 больных).

Обсуждение

По данным нашего исследования среди всех причин ОДН у больных ХОБЛ на долю пневмонии, подтвержденную рентгенологически, приходится около 15 %. Полученные данные весьма близки к результатам исследования *F. Portier et al.* [17], согласно которым пневмония является причиной обострения хронической дыхательной недостаточности в 15 % всех случаев. Некоторые авторы приводят более высокие

Таблица 5
Число больных ХОБЛ среди больных с тяжелой ВП

Исследование (автор, год)	Общее число больных, n	Больные ХОБЛ	
		абс.	%
Torres et al., 1991 [6]	92	44	48
BTS, 1992 [18]	60	19	32
Almirall et al., 1995 [19]	58	36	62
Ruiz et al., 1999 [7]	89	48	54
Georges et al., 1999 [20]	677	282	42
Confalonieri et al., 1999 [21]	56	33	59
Rello et al., 2002 [22]	460	159	35
Rello et al., 2003 [23]	204	85	42

цифры распространенности пневмоний у больных ХОБЛ с ОДН — до 23–36 % [9, 6]. ХОБЛ является одним из наиболее частых фоновых заболеваний среди больных с ВП [6, 7, 18–21] (табл. 5).

Кроме того, по данным некоторых исследований, посвященных изучению факторов риска нозокомиальных пневмоний, наличие ХОБЛ у больного является независимым предиктором развития вентиляционных пневмоний. В исследовании *A. Torres et al.* [24], включавшем 322 больного, находившихся на ИВЛ более 48 часов, ХОБЛ наряду с такими факторами как аспирация, повторная интубация и длительность ИВЛ более 3 дней явилась независимым фактором риска вентиляционной пневмонии (OR 1,9, 95 % ДИ: 1,4–2,6). *J. Rello et al.* [25], проанализировав данные 568 больных, получавших ИВЛ, также пришли к заключению, что наличие у больного ХОБЛ является независимым предиктором развития вентиляционной пневмонии (RR 18,3, 95 % ДИ: 3,8–89,8).

Диагноз пневмонии у больных с обострением ХОБЛ, а особенно с ОДН, очень сложен. Обычные клинические и лабораторные критерии пневмонии (лихорадка, усиление диспноэ, кашель, продукция гнойной мокроты, лейкоцитоз и др.) довольно неспецифичны и, кроме того, укладываются в картину собственно обострения ХОБЛ. Даже высокая лихорадка с ознобами может быть отражением трахеобронхита, а не пневмонии [26]. В данной ситуации единственным достоверным критерием пневмонии является рентгенологическая картина инфильтрата легочной ткани. Однако и рентгенографию грудной клетки в данной ситуации вряд ли можно признать методом "золотого стандарта". Многие неинфекционные процессы у больных ХОБЛ могут выглядеть как ограниченные инфильтративные затемнения и имитировать пневмонию: ТЭЛА, опухоли, ателектазы, легочные кровотечения, лекарственные поражения легких [27]. С другой стороны, на фоне деструкции легочной паренхимы вследствие эмфиземы, редукции капиллярного русла и пор Кона, нарушения бронхиолярной архитектоники, рентгенологические признаки пневмонии теряют свою классическую картину у больных ХОБЛ [27]. Тем не менее в реальной клинической практике рентгенография грудной клетки остается пока определяющим методом диагностики пневмонии у больных ХОБЛ.

В нашем исследовании диагноз пневмонии у всех больных ХОБЛ был основан на данных рентгенографии. Интересно отметить, что долевая пневмония наблюдалась примерно в половине всех случаев (47 %), в том числе мультидолевое поражение — более чем у четверти больных (28 %), т. е. в выявленную нами группу вошли в основном больные с массивной пневмонией, не исключено, что из-за сложности интерпретации рентгенологической картины у больных ХОБЛ у ряда наших пациентов пневмония не была диагностирована.

При анализе клинических синдромов и признаков у больных ХОБЛ с ОДН, причиной которой яви-

лась пневмония, выявлены некоторые особенности по сравнению с больными группы бронхиальной инфекции: более часто отмечались лихорадка ($p < 0,01$), ознобы ($p < 0,001$) и "плевритические" боли в грудной клетке ($p < 0,01$). Несмотря на то, что данные признаки неспецифичны, их наличие позволяет с большей долей вероятности заподозрить пневмонию у больных ХОБЛ с ОДН. Отличия, выявленные в лабораторных показателях, более низкие значения PaO_2 ($p < 0,05$), увеличение P(A-a)O_2 ($p < 0,001$) и более высокий лейкоцитоз крови ($p < 0,01$) отражают большую тяжесть инфекционного процесса у больных с пневмонией. В исследовании *D.Lieberman et al.* [28] также проводилось сравнение клинической картины у 23 больных (10 %) с "пневмоническим типом" обострения ХОБЛ и у 217 больных (90 %) с "непневмоническим", т. е. бронхитическим типом обострения ХОБЛ. В отличие от нашего исследования больные имели намного меньшую тяжесть обострения (средний $\text{ОФВ}_1 > 40$ %, среднее $\text{PaO}_2 > 50$ мм рт. ст.). В данном исследовании не были выявлены различия между группами больных по демографическим, функциональным и газометрическим показателям в стабильный период, а также по частоте использования стероидов, вакцинации и числу сопутствующих заболеваний. Однако у больных с пневмонией достоверно чаще наблюдались более острое развитие симптомов, лихорадка, крепитация и имела более выраженная гипоксемия. Таким образом, несмотря на некоторые расхождения с нашими результатами, исследование *D.Lieberman et al.* [28] также подчеркивает большую остроту воспалительного процесса у больных с "пневмоническим типом" обострения ХОБЛ.

Поэтому вполне закономерны и исходы ОДН, вызванной пневмонией у больных ХОБЛ: в нашем исследовании ИВЛ потребовалась 28 % больных, а госпитальная летальность составила 34 %. В цитируемой работе *D.Lieberman et al.* [28], несмотря на меньшую тяжесть обострения ХОБЛ, получены близкие по направленности результаты: более частое проведение ИВЛ в группе больных пневмонией (17 % против 5 % в группе бронхита, $p = 0,01$) и более высокая госпитальная летальность (7 % против 1 %, $p = 0,007$). Более высокую летальность больных ХОБЛ с пневмонией по сравнению с больными других групп можно объяснить более выраженной системной воспалительной реакцией организма на инфекцию. Большая длительность инфекционного процесса и высокая бактериальная нагрузка приводят к более частому развитию сепсиса, септического шока и полиорганной недостаточности, что и определяет высокий риск неблагоприятного исхода больных. В нашем исследовании септический шок и полиорганная недостаточность наблюдались у 28 % больных ХОБЛ с пневмонией.

Этиологическая структура пневмонии при ХОБЛ изучена недостаточно. С учетом высокой частоты микроорганизмов, колонизирующих дистальные

дыхательные пути (*H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*) можно предполагать, что эти же микроорганизмы являются ведущими причинными факторами пневмонии у больных ХОБЛ. Действительно, *S. pneumoniae* в нашем исследовании явился самым частым возбудителем пневмонии — рост получен у 35 % больных с положительными микробиологическими результатами. Близкие данные получены и в других работах: в исследованиях *A. Torres et al.* [27] и *D.Lieberman et al.* [28] представлены идентичные данные о доле пневмококка при пневмонии у больных ХОБЛ — 43 %.

В остальном микробный пейзаж, представленный в этих исследованиях, существенно варьирует, в том числе и по сравнению с нашими данными. В исследовании *A. Torres et al.* [29] обращает на себя внимание высокая доля атипичных микроорганизмов (36 %), а в исследовании *D.Lieberman et al.* [28] — высокий процент атипичной флоры (25 %), а также высокая доля вирусных инфекций (78 %), высокая частота обнаружения ассоциации микроорганизмов (59 %) и редкое обнаружение инфекций *H. influenzae*. Данные различия можно объяснить географическими факторами и методологическими подходами. Оба исследования проведены в странах Средиземноморья (Испания и Израиль), где традиционно доля атипичных патогенов в генезе респираторных инфекций довольно высока. Более того, недавно израильской группой представлены данные о возможной роли инфекции *Legionella spp.* в развитии обострения ХОБЛ [28].

Необычные результаты исследования *D.Lieberman et al.* [28] можно также объяснить тем, что для поиска причинного фактора респираторных инфекций были использованы только серологические методы диагностики. Этиологический фактор был выявлен у 96 % больных, что, конечно, много выше традиционных результатов. Трактовка данных тестов, особенно в отношении вирусных инфекций *Parainfluenza virus* и *Adenovirus*, также довольно спорна [29]. И кроме того, в данном исследовании не проводился поиск граммотрицательных микроорганизмов, что может значительно исказить реальную картину причин пневмонии у больных ХОБЛ. С практической точки зрения, серологические методы имеют малое значение в "реальной жизни", потому что дают информацию с запозданием до 2 нед. и, следовательно, не влияют на процесс ведения больных.

Поиск этиологического агента пневмонии у больных с обострением ХОБЛ при помощи культуральных методов также представляет определенные проблемы: по данным микробиологических методов исследования нельзя отличить бактериальное обострение ХОБЛ от пневмонии.

В нашем исследовании большинство микробиологических результатов было получено при посеве экспекторированной мокроты. Принимая во внимание все недостатки метода, однако, нельзя не

отметить довольно большой вклад грамотрицательных энтеробактерий (41 %) в развитие пневмоний у больных ХОБЛ. Тем не менее вряд ли эта находка выходит за границы уже известных представлений о ХОБЛ. Например, по данным *G.D.Fang et al.* [30], среди всех больных с внебольничными пневмониями грамотрицательные микроорганизмы чаще всего встречаются у больных, имеющих ХОБЛ как фоновое заболевание.

Возможно также, что истинная этиологическая картина пневмонии у больных ХОБЛ остается неизвестной вследствие очень частого использования антибактериальных препаратов у данных больных. Частое применение антимикробной терапии является хорошо известным фактором риска селекции резистентных микроорганизмов. Однако по данным нашего исследования, резистентные микроорганизмы не играют большой роли в генезе пневмоний у больных ХОБЛ, хотя на основании данных лишь одного центра и сравнительно небольшого количества больных сложно делать такие выводы.

Какие же подходы к ведению пневмонии у больных с обострением ХОБЛ можно предложить на основании полученных нами данных и результатов других исследований? *D.Lieberman et al.* [28] предлагают рассматривать больных с обострением ХОБЛ от наличия или отсутствия пневмонии как единую группу больных. Аргументация авторов основана на следующих заключениях: 1) симптомы пневмонии и бактериального обострения у больных ХОБЛ (кашель, диспноэ, продукция мокроты) одинаковые, и диагноз пневмонии в большинстве случаев возможно установить только при проведении рентгенографии грудной клетки; 2) у большинства больных с обострением ХОБЛ в амбулаторных условиях рентгенография грудной клетки не выполняется; 3) возбудители пневмонии и бактериальной обострения у больных ХОБЛ очень сходны (в том числе высокая доля ассоциаций микроорганизмов). Однако с предложением объединения больных ХОБЛ с пневмонией и без нее в одну группу нам мешают согласиться другие аргументы: 1) при "пневмоническом" обострении ХОБЛ прогноз больных хуже: выше число осложнений, особенно септических, выше летальность; 2) с позиции наших данных имеются различия в спектре виновных микроорганизмов — превалирование пневмококка при пневмонии и грамотрицательных энтеробактерий — при бронхиальной инфекции, что требует различного подхода к эмпирической антимикробной терапии. Поэтому выводы, которые можно сделать на основании нашего исследования таковы: пневмония у больных ХОБЛ с ОДН требует изменения подхода в тактике ведения больных (более тщательный мониторинг; более частый рентгенологический контроль; смещение акцента на антимикробные препараты, активные в отношении пневмококка; терапия септических осложнений и др.).

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1–100. The 2005 report is available on www.goldcopd.com
2. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur. Respir. J.* 2003; 21(suppl. 41): 46s–53s.
3. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
4. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations *Chest* 1995; 108 (suppl. 3): 43s–52s.
5. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398–1420.
6. Afessa B., Morales I.J., Scanlon P.D., Peters S.G. Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive lung disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 1610–1615.
7. Torres A., Serra-Batlles J., Ferrer A. et al. Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 312–318.
8. Ruiz M., Ewig S., Torres A. et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and followup epidemiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 923–929.
9. Rieves R.D., Bass D., Carter R.R. et al. Severe COPD and acute respiratory failure: correlates for survival at the time of tracheal intubation. *Chest* 1993; 104: 854–860.
10. Lieberman D., Lieberman D., Gelfer Y. et al. Pneumonic vs nonpneumonic acute exacerbations of COPD. *Chest* 2002; 122: 1264–1270.
11. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
12. Farr B.M., Kaiser D.L., Harrison B.D., Connolly C.K. Prediction of microbial etiology at admission to hospital for pneumonia from presenting clinical features. *Thorax* 1989; 44: 1031–1035.
13. Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50: 339–344.
14. Cabello H., Torres A., Celis R. et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1137–1144.
15. Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E. et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40–46.
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Philadelphia, PA: NCCLS, 2001. 21 (1).
17. Portier F., Defouilloy C., Muir J.F. Determinants of immediate survival among chronic respiratory insufficiency patients admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. *Chest* 1992; 101: 204–210.

18. The British Thoracic Society Research Committee and The Public Health Laboratory Service. The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. *Respir. Med.* 1992; 86: 7–13.
19. *Almirall J., Mesalles E., Klamburg J. et al.* Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995; 107: 511–516.
20. *Georges H., Leroy O., Vandenbussche C. et al.* Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 198–206.
21. *Confalonieri M., Potena A., Carbone G. et al.* Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1585–1591.
22. *Rello J., Catalan M., Diaz E. et al.* Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1030–1035.
23. *Rello J., Bodi M., Mariscal D. et al.* Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 123: 174–180.
24. *Torres A., Aznar R., Gatell J.M. et al.* Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 523–528.
25. *Rello J., Ausina V., Ricart M. et al.* Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 1994; 20: 193–198.
26. *Musher D.M., Kubitschek K.R., Crennan J., Baughn R.E.* Pneumonia and acute febrile tracheobronchitis due to *Haemophilus influenzae*. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99: 444–450.
27. *Cluzel P., Grenier P.* Chest X-ray in the chronic obstructive pulmonary disease with acute respiratory failure in intensive care unit. In: Derenne J.-P., Whitelaw W.A., Similowski T., eds. *Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Marcel Dekker Inc.; 1995. 539–557.
28. *Lieberman D., Lieberman D., Shmarkov O. et al.* Serological evidence of *Legionella* species infection in acute exacerbation of COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 392–397.
29. *Dewan N.A.* COPD exacerbations: to X-ray or not to X-ray. *Chest* 2002; 122: 1118–1121.
30. *Fang G.D., Fine M., Orloff J. et al.* New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 307–316.
31. *Torres A., Dorca J., Zalacain R. et al.* Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A Spanish multicenter study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1456–1461.

Поступила 11.07.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.24-008.44-036.11-02:[616.24-036.12-06:616.24-002]

Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S.K.Soodaeva

Oxidative stress and antioxidant therapy in respiratory diseases

Важную роль в патогенезе подавляющего большинства заболеваний респираторного тракта (РТ) играет окислительный стресс (ОС): при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астме (БА), остром респираторном дистресс-синдроме, муковисцидозе, интерстициальных заболеваниях легких, бронхитах, пневмониях, острых респираторных вирусных инфекциях и т. д. [1–3].

Основной причиной ОС является дисбаланс в системе "оксиданты—антиоксиданты", выражающийся в чрезмерном усилении образования активных форм кислорода (АФК) и ослаблении эффективности антиоксидантной защиты (АОЗ).

Механизмы развития ОС в РТ

Уязвимость органов дыхания в отношении ОС обусловлена многими факторами. РТ подвергается постоянному непосредственному воздействию содержащихся в воздухе экзогенных оксидантов. Существенным источником их является табачный дым, с запредельными концентрациями АФК [3]. В связи с морфологическими и функциональными особенностями в РТ высока возможность и эндогенной гиперпродукции оксидантов: ненасыщенные жирные кислоты легочной ткани служат субстратом для реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), различные поллютанты и микроорганизмы вызывают активацию фагоцитов, продуцирующих при этом значительные количества АФК. Следует подчеркнуть, что АФК при физиологических условиях выполняют важнейшие регуляторные и метаболические функции в организме. Они регулируют процессы биоэнергетики, окисления ксенобиотиков, бактерицидной защиты, клеточного размножения, апоптоза и др. [4]. При недостаточности АФК происходит хронизация инфекционно-воспалительного процесса. За поддержание концентрации АФК на стационарном, безопасном физиологическом уровне ответственна система АОЗ [4]. В нее входят антиоксидантные ферменты, низкомолекулярные антиоксиданты, специфические белки и др. [5]. Основная часть АОЗ легких сконцентрирована в жидкости, выстилающей эпителий (ЖВЭ) РТ. Нару-

шение функционирования АОЗ ведет к лавинообразному нарастанию продукции АФК. Обладая высокой реакционной способностью, АФК могут необратимо повреждать биологически важные молекулы, что приводит к развитию различных патологических состояний.

Повреждения РТ, вызываемые ОС

Основной причиной функциональных и морфологических изменений при большинстве заболеваний легких является воспаление, запускаемое активацией аккумулированных в нижних отделах РТ фагоцитов, неконтролируемая генерация которыми АФК вызывает ОС [1].

Развитие ОС в РТ ведет к нарушению многих важных систем и функций (рис. 1). Оксиданты активируют ядерный фактор κ -В (NF κ B) который, в свою очередь, влияет на гены, ответственные за синтез ФНО- α , IL-8 и других воспалительных цитокинов [6, 7], что приводит к рекрутированию нейтрофилов и эскалации генерации АФК. Бронхоконстрикция и вазоконстрикция, часто наблюдаемые при заболеваниях РТ, также развиваются через оксидативные механизмы [6, 8]. Наряду с прямой токсичностью, проявляющейся в деградации ДНК, запуске цепной реакции ПОЛ, оксиданты опосредуют множество других негативных процессов: повреждают фиброб-

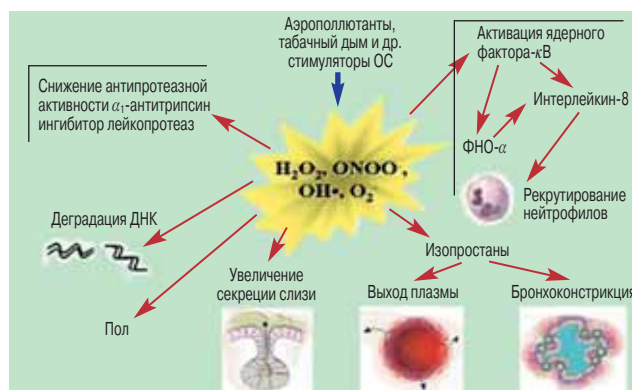


Рис. 1. Оксидативный стресс в легких

Таблица
Повреждения бронхолегочной системы, вызываемые ОС [8]

Стенка воздухоносных путей	Контрактура гладких мышц воздухоносных путей.
	Ухудшение функции β -адренорецепторов.
	Стимуляция секреции слизи.
	Расслабление или сокращение гладких мышц легочных сосудов.
	Активация тучных клеток
Слой альвеолярных эпителиальных клеток	Проницаемость.
	Клеточный лизис.
Легочный матрикс (интерстиций)	Синтез и фрагментация эластина.
	Синтез и фрагментация коллагена.
	Деполимеризация протеогликанов
Антипротеазы	Инактивация ингибитора α_1 -протеиназы.
	Инактивация ингибитора секреторной лейкопротеазы
Легочная микроциркуляция	Проницаемость.
	Секвестрация ПМЯЛ.
	Адгезии ПМЯЛ к эндотелию артериол и венул
Факторы транскрипции	Активация генов, ответственных за синтез ФНО- α , IL-8 и других воспалительных цитокинов

Примечание: ПМЯЛ — полиморфоядерные лейкоциты.

ласты, снижают активность сурфактанта, стимулируют образование тромбоксана, повышают проницаемость эпителия и эндотелия, способствуют усилению секреции слизи и т. д. [6, 9].

Повреждения бронхолегочной системы, вызываемые ОС, отражены в таблице [8].

Исследование неинвазивных биомаркеров ОС

Биомаркеры, определяемые с помощью неинвазивных методов, приобретают важное значение в респираторной медицине. В настоящее время высокоинформативным для оценки воспалительных изменений в РТ признано определение маркеров ОС в выдыхаемом воздухе.

В режиме *online* в выдыхаемом воздухе показательны уровни оксида азота (NO). Пациенты с БА (легкой и средней степени тяжести) выделяют повышенные концентрации выдыхаемого NO. Низкий уровень NO у больных тяжелой БА обусловлен ингибирующим действием на NO-синтазу глюкокортикоидов, применяемых при базисной терапии. У курильщиков обычно выявляется более низкое содержание NO, чем у некурящих. Это связано с торможением NO-синтазы по типу обратной связи, так как при курении образуются очень высокие концентрации оксида азота.

Оксид азота является реакционноспособной молекулой с относительно коротким временем полужизни *in vivo*. В РТ продуцируемый NO вступает в реакции, приводящие в итоге к образованию стабильных метаболитов, таких как нитраты, нитриты, S-нитрозотиолы, нитротирозины. Наибольший процент выхода из указанных продуктов составляют нитрат- и нитрит-анионы, которые могут быть определены в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ),

отражающем процессы, протекающие в РТ. Целесообразна регистрация суммарной концентрации нитратов и нитритов (СКНН), так как содержание нитрит-аниона в КВВ невелико.

В нашей лаборатории определение СКНН в КВВ у больных БА при обострении выявило достоверное увеличение показателя при всех степенях тяжести заболевания. Изучена также динамика СКНН в КВВ при различных степенях тяжести БА на фоне базисной терапии. В результате проведенных исследований обоснована возможность применения метода определения СКНН в КВВ для выявления групп риска по БА, а также диагностики, мониторинга состояния и оценки эффективности проводимой терапии заболевания.

В качестве маркера ОС в КВВ рассматривается и пероксид водорода (H_2O_2). У здоровых людей пероксид водорода в КВВ чаще всего невозможно определить, и при многих заболеваниях его уровень находится ниже границы чувствительности используемых приборов. Тем не менее у пациентов с ХОБЛ обнаружено, что уровень H_2O_2 в КВВ зависит от циркадных ритмов и значимо варьирует в период от одного дня до нескольких недель [10]. Показано повышенное содержание H_2O_2 в КВВ у пациентов со стабильным течением ХОБЛ с дальнейшим увеличением во время обострения [11].

Нами также выявлено увеличение концентрации H_2O_2 в КВВ у больных ХОБЛ в сравнении со здоровым контролем. Однако в отличие от некоторых авторов [11] в группе пациентов с обострением ХОБЛ мы наблюдали снижение уровня H_2O_2 в КВВ, которое коррелировало с содержанием свободного железа. Соответственно, уровень пероксида водорода в КВВ зависит от присутствия в среде ионов железа и может рассматриваться как биомаркер у больных ХОБЛ вне обострения.

Антиоксидантная терапия заболеваний РТ N-ацетилцистеином

В связи с ключевым значением ОС в повреждении легких первостепенную важность приобретает антиоксидантная терапия заболеваний РТ. Наиболее изученным препаратом с антиоксидантными свойствами является Флуимуцил (N-ацетилцистеин; NAC), широко используемый в экспериментах и клинических исследованиях при заболеваниях РТ.

В настоящее время убедительно доказано, что Флуимуцил является мощным антиоксидантом, оказывающим как прямое, так и не прямое действие. Прямой антиоксидантный механизм обусловлен наличием свободной сульфгидрильной группы, взаимодействующей с электрофильными группами АФК. Выявлены "ловушечные" свойства NAC в отношении супероксидного анион-радикала, первого интермедиата восстановления молекулярного кислорода, родоначальника всего спектра АФК, а также пероксида водорода. Но особая его ценность обусловлена способностью инактивировать наиболее агрессивные формы АФК — гипохлорит и гидроксильные радикалы [12]. Предполагается, что благодаря этому препарат ингибирует как спонтанные, так и индуцированные мутации, препятствует образованию канцерогенных ДНК-аддуктов *in vivo* [13].

Помимо выраженной антиоксидантной активности, препарат проявляет свойства сильного комплексона, т. е. обладает и хелатирующей активностью. Известно, что основные механизмы генерации наиболее токсичных АФК реализуются с участием ионов Fe^{2+} . Соответственно, связывание их комплексообразователями приводит к снижению концентрации агрессивных радикалов. В этой связи препараты с хелатирующей способностью приобретают особое значение при терапии патологических состояний, вызываемых ОС.

NAC является предшественником глутатиона (GSH), и этим обусловлены его не прямые антиоксидантные свойства. GSH — трипептид, состоящий из цистеина, глутамина и глицина, входит в группу наиболее значимых низкомолекулярных антиоксидантов. GSH способен тушить агрессивные гидроксильные и другие радикалы. GSH является субстратом антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы, которые также участвуют в обеспечении АОЗ от эндогенных и экзогенных оксидантов [14]. Se-содержащая GSH-пероксидаза способна защищать клетки от агрессивного метаболита оксида азота и супероксидного анион-радикала — пероксинитрита, а также вызывать разрушение пероксида водорода. GSH играет особую роль в регуляции свободнорадикальных процессов (СРП) в РТ. Содержание GSH в ЖПЭ у здоровых некурящих добровольцев практически в 100 раз выше, чем в плазме крови, и составляет 100 мкМ. Падение уровня общего GSH в ЖПЭ свидетельствует о серьезных нарушениях в системах АОЗ и оно выявлено при таких тяжелых патологиях, как респиратор-

ный дистресс-синдром, интерстициальные заболевания легких, муковисцидоз и др.

При применении Флуимуцила *per os* увеличивался уровень глутатиона в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), снижалась генерация супероксида альвеолярными макрофагами, а также продукция АФК нейтрофилами БАЛ. Терапия Флуимуцилом в дозе 600 мг в день у пациентов с ХОБЛ приводила к уменьшению концентрации эозинофильного катионного протеина в мокроте и адгезии фагоцитов [15]. Применение Флуимуцила значительно подавляло эластазную активность как в бронхоальвеолярном дереве, так и в плазме крови, что связано с его способностью улавливать гипохлорит [12].

У пациентов со стабильным течением ХОБЛ (ОФВ₁ — 60–70 %_{долж.}) терапия Флуимуцилом в дозе 600 мг однократно в день в течение 12 мес. снижала концентрацию пероксида водорода в КВВ по сравнению с плацебо. Это наблюдалось через 6 мес. после начала лечения. Более высокая доза Флуимуцила (1 200 мг ежедневно однократно в течение 30 дней) приводила к снижению концентрации пероксида водорода в КВВ, что позволяет предположить наличие дозозависимого воздействия препарата на этот маркер оксидативного стресса [16].

В нашей лаборатории проведены исследования влияния Флуимуцила на генерацию АФК у курильщиков и некурящих с ХОБЛ, а также здоровых курильщиков. Предварительные результаты показали статистически значимое снижение генерации АФК только в группе здоровых курильщиков после 10 дней приема препарата в дозе 600 мг/день (рис. 2).

Интересные результаты получены нами при изучении влияния Флуимуцила на динамику стабильных метаболитов оксида азота в КВВ, отражающих проявления воспаления, обусловленных ОС, у пациентов с легкой БА в сочетании с полинозом.

Обследованы 87 некурящих человек. Пациенты с БА в сочетании с полинозом, получавшие Флуимуцил в дозе 100 мг / сутки в течение 30 дней в период отсутствия полинации (в январе / феврале), составили группу из 25 человек. В группу сравнения были включены 30 больных с БА в сочетании с полинозом без антиоксидантной терапии. Контрольная группа состояла из 32 практически здоровых добро-

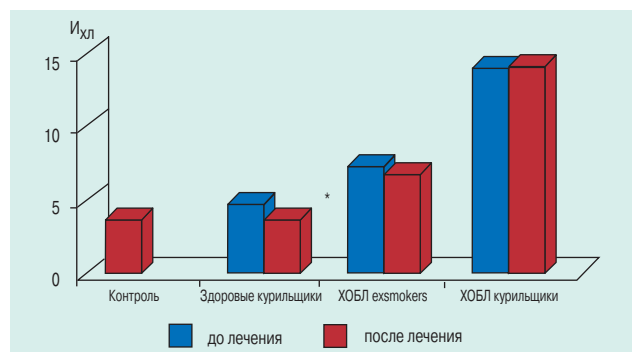


Рис. 2. Влияние Флуимуцила на генерацию АФК при ХОБЛ и у здоровых курильщиков

вольцев. Больным с БА разрешалось использование β_2 -агонистов по необходимости.

Во всех группах КВВ исследовался до (январь / февраль) и после (апрель / май) экспозиции аллергенами. СКНН в КВВ изучали спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса, с предварительным восстановлением нитратов до нитритов по описанной методике [17].

В группе контроля статистически значимого изменения СКНН в пробах, полученных как до, так и после контакта с аллергенами, не обнаружено (рис. 3).

У пациентов с БА в сочетании с поллинозом зарегистрировано резкое увеличение СКНН в КВВ. В пробах, собранных до контакта с аллергенами, содержание СКНН в среднем в 2 раза превышало контрольный уровень. В период поллинии выявлено более выраженное возрастание СКНН — примерно в 5 раз в сравнении с соответствующим контролем (рис. 3). Анализ в этой группе показал достоверное увеличение СКНН в КВВ при экспозиции аллергенами с $7,5 \pm 2,8$ мкМ до $19,7 \pm 5,4$ мкМ ($p = 0,004$) — в среднем в 2,6 раза.

Предсезонное применение пациентами Флуимуцила отменяло напряженность ОС. Так, в группе больных БА в сочетании с поллинозом, получавших Флуимуцил в период отсутствия поллинии (январь / февраль), нами не обнаружено достоверного увеличения уровня СКНН в КВВ в сезон поллинии. Значения СКНН в КВВ до и после экспозиции аллергенами составили соответственно $8,1 \pm 3,1$ мкМ и $10,3 \pm 3,6$ мкМ.

Таким образом, как показали наши результаты, предсезонная (январь / февраль) антиоксидантная терапия Флуимуцилом пациентов с легкой БА в сочетании с поллинозом в течение 30 дней в дозе 100 мг/сут. препятствует усилению свободнорадикального окисления в ответ на аллерген в сезон поллинии.

Выявленные эффекты указывают на целесообразность использования Флуимуцила в качестве профилактического и лечебного препарата при вос-

палительных заболеваниях РТ, болезнях курящего человека, а также в качестве препарата, предотвращающего дисбаланс окислительного метаболизма.

Литература

1. Kelly F.J. Oxidative lung injury. In: Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects. NATO Science Series, IOS Press; 2003: 237–251.
2. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. Eur. J. Pharmacol. 2001; 429: 195–207.
3. Соодаева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; 1998. 92–110.
4. Скулачев В.П. Кислород и явления запрограммированной смерти. М.; 2000.
5. Соодаева С.К., Лисица А.В., Кубышева Н.И. и др. Перспективы применения антиоксидантов в клинике внутренних болезней. Атмосфера 2004; 1(12): 55–56.
6. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 269–280.
7. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. Eur. Respir. J. 2000; 16: 534–554.
8. Dekhuijzen P.N.R. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2004; 23: 629–636.
9. Repine J.E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 341–357.
10. Jeffery P.K. The pathology of COPD and exacerbations. Eur. Respir. Rev. 2002; 13: 122–124.
11. Dekhuijzen P.N.R., Aben K.K.H., Dekker I. et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 813–816.
12. Auroma O.I., Halliwell B., Hoey B.M., Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine. Free Radic. Biol. Med. 1989; 6: 593–597.
13. De Flora S., Izzorri A., D'Agostini F., Cesarone C.F. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer. Am. J. Med. 1991; 91: 122S–130S.
14. Santangelo F. Sulphur-containing amino acids, glutathione and the modulation of inflammation. In: Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects. NATO Science Series, IOS Press; 2003. 102–111.
15. Sadowska A.M., van Overveld F.J., Gorecka D. et al. The interrelationship between markers of inflammation and oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: modulation by inhaled steroids and antioxidant. Respir. Med. 2005; 99: 241–249.
16. De Benedetto F., Aceto A., Dragani B. et al. Long-term treatment oral N-actylcysteine (NAC) reduces exhaled hydrogen peroxide in stable COPD. Pulm. Pharmacol. Ther. 2005; 18: 41–47.
17. Запруднова Е.А. Изучение динамики метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей при atopии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2002.

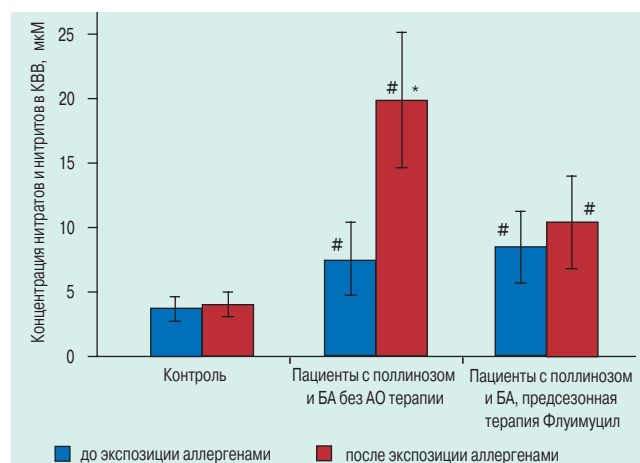


Рис. 3. Динамика суммарной концентрации нитратов и нитритов в конденсате у больных ХОБЛ в сочетании с поллинозом при отсутствии антиоксидантной терапии и при применении Флуимуцила