

Важное значение при назначении кислородотерапии имеет оценка следующих звеньев дыхательной цепи: диффузионного и оксигенации крови. Для этого необходимо исследовать соотношение трех параметров: $TLCOs_b$, PaO_2 , SO_2 . При снижении диффузионной способности легких ($TLCOs_b$) и высоком значении насыщения гемоглобина кислородом (SO_2) кислородотерапия будет малоэффективна. Это вызвано следующим: растворенная часть кислорода, которую определяет параметр PaO_2 , составляет только 2% от общего содержания O_2 в крови (CtO_2), остальная часть кислорода связана с гемоглобином. Снижение диффузионной способности легких не позволит значительно увеличить фракцию растворенного кислорода, с другой стороны исходное высокое SO_2 не даст возможности увеличить фракцию кислорода, связанного с гемоглобином. Такая ситуация наблюдалась у пациента К (см. табл.1). CtO_2 увеличилось с 20,4 до 21,1 мл/дл, но значительное увеличение частоты дыхания привело к тому, что в результате поступление кислорода к тканям снизилось, параметр AG увеличился с 10,9 до 13,9 ммоль/л. Таким образом, при назначении кислородотерапии и выборе режима ее проведения важным параметром является SO_2 . На более эффективным для кислородотерапии является поток, при котором SO_2 достигает 96%. На рис.2 приведен график SO_2 при изменении потока кислорода. У больного исходное значение SO_2 составляло 77,2%, PaO_2 42,5 мм рт.ст., $PaCO_2$ 40,9 мм рт.ст.,

$TLCOs_b$ 11 %, FEV_1 64%, AG 7,9 ммоль/л. Ему проводился пробный сеанс кислородотерапии с исходным потоком 2,5 л/мин, учитывая низкое значение $TLCOs_b$ и PaO_2 , через 1 час поток был увеличен до 5 л/мин. После 2-часовой оксигенотерапии PaO_2 увеличилось до 47,7 мм рт.ст., SO_2 — 82,2%, $PaCO_2$ — 44,1 мм рт.ст., AG снизился до 5,7 ммоль/л. Из графика видно, что уже в конце первого часа при потоке 2,5 л/мин SO_2 достигло своего максимального значения 82%. Учитывая повышение $PaCO_2$, на наш взгляд, данному пациенту необходимо проводить кислородотерапию при потоке кислорода 2,5 л/мин.

Таким образом, для назначения и выбора режима кислородотерапии необходимо проводить двухчасовой сеанс кислородотерапии с изменением потока кислорода каждые 30 мин, начиная с 1 л/мин. До и после кислородотерапии необходимо измерять следующие параметры: FEV_1 , MV , VT , BF , $TLCOs_b$, PaO_2 , $PaCO_2$, SO_2 , CtO_2 , AG , на основании анализа динамики которых необходимо оценить эффективность кислородотерапии и ее режим.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сахарова Г.М., Бражник В.А., Гвоздева Э.А., Макрецкая О.Н., Чучалин А.Г. Оценка адекватности потребления кислорода тканями с использованием параметра "анионный разрыв" // Бюл. экспер. биол. — 1992. — № 2. — С.207—209.

Поступила 22.07.96.

© КРОНИНА Л.А., 1996

УДК [616.233-002.2-06:616.24-008.46]-085.835.3

Л.А.Кронина

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ И ПРОГРАММ ЛЕЧЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

НИИ пульмонологии МЗ РФ

CLINICAL-LABORATORY CHARACTERISTICS OF LUNG PATHOLOGY AND THERAPY PROGRAMME IN ADULT PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

L.A.Kronina

Summary

12 adult patients aged of 16 to 32 years (mean 21 years) with pulmonary and pulmonary-intestinal forms of cystic fibrosis were observed. We used functional, laboratory and special methods of investigation: X-ray analysis, computed tomography, immunologic, microbiologic, morphologic ones and others. We elaborated optimal treatment programme consisted of basic therapy with programmed bronchoalveolar lavages during fibrobronchoscopy and supplement therapeutic programme. Deterioration of general condition was marked in 4 patients having refused from optimal treatment programme and the frequency of exacerbations of cystic fibrosis in this group of patients was significantly greater (4—5 episodes per year) than in the main group. Two patients died during last year of observation.

Обследовано 12 взрослых больных муковисцидозом в возрасте от 16 до 32 лет (средний возраст — 21 год) с легочной и легочно-кишечной формой муковисцидоза. Применялись лабораторно-инструментальные и специальные методы исследования: рентгенологические, включая компьютерную томографию органов грудной клетки, иммунологические, функциональные, микробиологические, морфологические. Оптимизирована лечебная программа, состоящая из базисной терапии с выполнением программных фибробронхоскопий с бронхоальвеолярным лаважом и дополнительной терапевтической программы. У 4 больных, отказавшихся от оптимизированной программы лечения, происходило утяжеление состояния. Частота обострений заболевания у этих больных была выше, чем у пациентов основной группы, и составляла 4—5 раз в год. При этом в последний год наблюдения двое больных погибли.

Муковисцидоз (МВ) — это самое частое моногенное заболевание лиц белой расы, обусловленное мутацией гена CFTR (трансмембранного регулятора муковисцидоза), в основе патогенеза которого лежит системное поражение экзокринных желез, жизненно важных органов и систем [3,4,8]. Одним из проявлений этого тяжелого заболевания является патология легких. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в области диагностики и лечения МВ, прогноз заболевания неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни больных МВ в странах Западной Европы и Северной Америки составляет 29—31 год, в России — 14 лет [5]. Определенные успехи в лечении детей, страдающих МВ, привели к появлению значительного числа больных, перешагнувших 16-летний возраст, что требует оптимизации схем этиотропной патогенетической терапии с учетом особенностей течения МВ взрослых.

Цель исследования — изучить клинико-лабораторные особенности патологии легких у взрослых больных МВ, оптимизировать лечебную программу и оценить ее эффективность.

В период с 1993 по 1995 гг. под наблюдением находились 12 взрослых больных МВ в возрасте 16—32 лет (средний возраст $20,67 \pm 2,86$ года), среди которых 8 женщин и 4 мужчин. В этот период всех пациентов дважды в месяц осматривали амбулаторно и 2 раза в год госпитализировали. Общее число госпитализаций составило 48. Все больные были разделены на две группы. 1-ю группу составили 8 больных, получавших комплексное лечение с выполнением санационных фибробронхоскопий (ФБС) с бронхоальвеолярным лаважом (БАЛ). Во 2-ю группу вошли 4 больных, отказавшихся от ФБС. Диагноз МВ у всех больных был установлен в научно-клиническом отделе муковисцидоза НИИ клинической генетики МГНЦ РАМН на основании семейного анамнеза, клинико-рентгенологических данных, повышения хлоридов пота до $90,43 \pm 24,85$ ммоль/л и результатов генетического исследования. У одного из обследованных больных выявлена мутация $\Delta F508$ в обеих аутосомах, у 10 больных мутация $\Delta F508$ в одной аутосоме в сочетании с неидентифицированной мутацией в другой аутосоме, у одного пациента мутация гена МВ $\Delta F508$ в одной хромосоме сочеталась с мутацией R334W в другой.

У 10 больных диагноз МВ был установлен в возрасте от 3 месяцев до 12 лет, у одного больного — в 16 лет, у одной больной в 31 год.

У 3 больных обнаружена легочная форма МВ, у 9 — смешанная легочно-кишечная. При обследовании у всех пациентов выявлены бронхолегочные осложнения, из которых наиболее прогностически неблагоприятными были кровохарканье, легочное кровотечение, пневмоторакс.

Для оценки функциональных, иммунологических и цитологических показателей использовали контрольную группу из 10 здоровых добровольцев в возрасте 17—24 лет.

Степень тяжести больных оценивалась в баллах по системе Швахмана-Брасфилда в модификации Н.И.Капанова (1995 г.) на основании суммирования баллов за общее состояние, клинические показатели, состояние питания, рентгенологические показатели [4]. Удовлетворительной степени тяжести соответствует 56—70 баллов, средней степени тяжести — 41—55, менее 40 баллов — тяжелой степени тяжести.

В исследовании была использована лечебная программа, включающая базисную и дополнительную терапию. Представленная терапия создана на основе существующих лечебных программ для больных МВ в педиатрической практике [2,4] и отличается от них использованием программных ФБС с БАЛ и спелеотерапии. Базисная терапия представляет собой мероприятия, направленные на улучшение мукоцилиарного клиренса, коррекцию недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы, борьбу с рецидивирующим гнойным процессом в бронхолегочной системе. Дополнительная терапия направлена на ликвидацию осложнений и назначается по показаниям.

Для изучения динамики течения заболевания и оценки эффективности проводимой комплексной терапии был использован комплекс методов исследования: общеклинические, лабораторные, рентгенологические, включая компьютерную томографию органов грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ, исследование ФВД с анализом показателей VC, FVC, FEV₁, FEF₇₅, FEF₅₀, FEF₂₅, PEF, TLC, RV в процентах к должным величинам, установленным в соответствии с полом, возрастом, ростом и весом каждого конкретного больного. Кроме того, оценивалось состояние диффузионной способности легких, общее сопротивление легких, сопротивление на вдохе и выдохе. Проводилось исследование газового состава и кислотно-щелочного состояния артериальной крови, иммунологическое исследование. При этом определялись общие иммуноглобулины методом турбидиметрии и специфические иммуноглобулины

Таблица 1

Средняя сумма баллов степени тяжести больных по срокам госпитализации

	1-я госпитализация	2-я госпитализация	3-я госпитализация	4-я госпитализация
1-я группа				
1.	73	70	68	69
2.	42	22	35	40
3.	52	34	29	40
4.	73	63	52	45
5.	69	68	49	39
6.	72	68	56	55
7.	70	65	60	55
8.	62	56	52	50
Итого	64,2±15,6	55,6±20,5	50,5±14,3	49,1±8,1
2-я группа				
1.	36	41	25	4
2.	42	40	29	18
3.	65	59	42	32
4.	50	29	11	6
Итого	48,2±10,7	42,2±8,25	26,7±8,7	15,0±10,0

Примечание. Различия между средними суммами баллов больных 1 и 2-й групп достоверны при 4-й госпитализации ($p < 0,05$), между остальными различия недостоверны.

класса G (IgG) методом твердофазного иммуноферментного анализа [6]. Подсчитывали относительное содержание Т- и В-лимфоцитов. Показатели клеточного иммунитета (относительное содержание Т-хелперов, Т-супрессоров, отношение хелперов к супрессорам) определяли методом проточной цитометрии [7]. ФБС выполнялась 1 раз в 7—10 дней во время каждого курса стационарного лечения. Санационный БАЛ проводился по общепринятой методике [6,10,11].

За время наблюдения двое больных 2-й группы (17 и 29 лет) погибли в условиях стационара. Было проведено патологоанатомическое исследование умерших.

Основными клиническими симптомами у взрослых больных МВ при первом поступлении были кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой, одышка, субфебрилитет, дефицит массы. Показатели балльной оценки общего состояния при поступлении представлены в табл.1.

При ЭКГ- и ЭхоКГ-исследовании у 7 пациентов обнаружены признаки гипертрофии и перегрузки правых отделов сердца.

У обследуемых больных выявлены грубые обструктивные и рестриктивные нарушения в виде достоверного снижения показателей FEV₁, FVC по сравнению с контролем (табл.2). У всех больных обнаружена умеренно выраженная гипоксемия, гиперкапния — у 5 больных.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки до лечения наблюдалось усиление легочного рисунка. Значительное число очаговых и инфильтративных теней обнаружено у 8 больных, признаки выраженной эмфиземы легких — у 10. Расширение легочной артерии и выбухание легочного ствола, выявленное у 5 больных, явилось еще одним доказательством наличия хронического легочного сердца. У 3 больных обнаружен односторонний, а у 1 больного двусторонний пневмоторакс с наличием дольковых и сегментарных ателектазов.

При компьютерной томографии органов грудной клетки у всех пациентов обнаружены преимущественно цилиндрические бронхоэктазы, у 7 больных — признаки буллезной эмфиземы легких.

При иммунологическом исследовании у больных МВ исходно имело место повышение содержания всех классов иммуноглобулинов, увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов, тенденция к снижению числа Т-хелперов, повышение числа Т-супрессоров и уменьшение отношения уровня хелперов к супрессорам до 1,4 по сравнению с контролем.

При бактериологическом исследовании мокроты у 8 больных высеяна синегнойная палочка в диагностически значимых титрах, причем у одного пациента была выявлена *Pseudomonas aeruginosa* и *Pseudomonas cepacia*. При этом у 1 больного синегнойная палочка обнаружена в монокультуре, у остальных больных в сочетании со стрептококком, золотистым

Таблица 2

Динамика спирометрических показателей по срокам госпитализации

	Контроль	1-я госпитализация	2-я госпитализация	3-я госпитализация	4-я госпитализация
FVC, % должн.	96,2±4,2				
1-я группа n=8		56,0±7,2	63,4±6,3	58,3±6,2	53,4±5,5
2-я группа n=4		55,5±7,6	52,3±7,2	49,4±5,3*	39,5±6,8*
FEV ₁ , % должн.	88,2±3,0				
1-я группа n=8		45,4±9,3	46,5±6,7	42,7±4,5*	43,4±6,7*
2-я группа n=4		49,6±5,5	42,4±6,8*	33,7±3,6*	29,5±3,7*

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

стафилококком, гемофильной палочкой в диагностически значимых титрах. У 4 больных МВ при посеве мокроты обнаружена ассоциация золотистого стафилококка, эпидермального стафилококка, гемофильной палочки, нейссерии, зеленящего стрептококка и ацинетобактера.

При ФБС-исследовании у всех больных 1-й группы обнаружены признаки эндобронхита II—III стадии.

При цитологическом исследовании мокроты выявлено снижение доли альвеолярных макрофагов до $6,9 \pm 1,36\%$ и повышение доли нейтрофилов до $90,7 \pm 4,3\%$.

При анализе БАС до лечения у 8 больных выявлено уменьшение цитоза до $1,93 \pm 0,64 \times 10^6$, жизнеспособности клеток до $40,3 \pm 6,99 \times 10^6$, уменьшение доли альвеолярных макрофагов до $12,08 \pm 4,26\%$, повышение доли нейтрофилов до $82,5 \pm 4,17\%$, что свидетельствует о высокой степени активности воспалительного процесса.

Таким образом, при первой госпитализации преобладали больные в удовлетворительном состоянии с нарушением ФВД по обструктивно-рестриктивному типу с рентгенологическими признаками буллезной эмфиземы и цилиндрических бронхоэктазов и с рентгенологическими, ЭхоКГ- и ЭКГ-признаками легочного сердца, с высокой степенью активности воспалительного процесса в бронхах и легочной ткани, которая поддерживалась ассоциацией синегнойной палочки, грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

При первой госпитализации степень тяжести больных обеих групп оценивалась на 16 баллов. При повторной госпитализации этот показатель в обеих группах имел тенденцию к снижению по сравнению с первой госпитализацией. При третьей госпитализации через год от начала мониторинга средняя сумма баллов в 1-й группе оставалась неизменной, в то время как во 2-й группе уменьшилась на 36,9%. Отличия средних величин между группами в этот период не носили достоверной разницы, однако во 2-й группе этот показатель был на 6 баллов ниже, чем в 1-й. При последней госпитализации у больных 1-й группы средняя сумма баллов практически не изменилась, в то время как у больных 2-й группы снизилась на 11,7 балла, что свидетельствует о стабилизации состояния больных 1-й группы и о неуклонном прогрессировании степени тяжести больных 2-й группы.

После проведенного лечения ЭКГ- и ЭхоКГ-признаки легочного сердца сохраняются неизменными в 1-й группе и становятся более выраженными во 2-й. Показатели ФВД во 2-й группе неуклонно ухудшались, в то время как в 1-й группе они практически не менялись (см. табл.2).

В процессе лечения у 5 больных уменьшилось количество секрета в бронхиальном дереве, у 3 уменьшилась степень выраженности гиперемии, у одного изменился характер секрета с гнойного на слизистогнойный. При каждой госпитализации после курса комплексной терапии в БАС обнаружено достоверное увеличение доли альвеолярных макрофагов на 18% и снижение доли нейтрофилов на 20%, что

свидетельствует об уменьшении воспалительного процесса как результат умеренно выраженного бактерицидного эффекта антибактериальной терапии в пределах высокой степени активности воспаления. В то же время у 4 больных 1-й группы при однократном 10-дневном курсе тиенамом (имипенем/циластатин) как составной части комплексной терапии наблюдалось уменьшение активности воспалительного процесса, о чем свидетельствуют достоверное увеличение доли альвеолярных макрофагов на 49% и снижение доли нейтрофилов на 58%. Следует отметить, что, наряду с увеличением доли альвеолярных макрофагов и уменьшением абсолютного и относительного числа нейтрофилов, нами выявлено увеличение доли эозинофилов в жидкости БАЛ на 3,34%, что скорее всего является следствием массивной антибактериальной терапии и вторичного кандидоза. Цитобактериоскопически обнаружена грамположительная и грамотрицательная микрофлора внутри- и внеклеточно, а у 3 больных — обрывки мицелия гриба. В связи с отказом 4 больных 2-й группы от ФБС судить о степени активности воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве не представлялось возможным.

В ы в о д ы

1. Клиническая картина патологии легких при муковисцидозе взрослых характеризуется тяжелыми нарушениями ФВД, наличием буллезной эмфиземы легких, ЭКГ и ЭхоКГ-признаками легочного сердца, что свидетельствует о неуклонном прогрессировании заболевания. Балльная оценка степени тяжести состояния больных свидетельствует об утяжелении их состояния по сравнению с детским возрастом.
2. В трахеобронхиальном дереве постоянно существует высокая степень активности воспаления, о чем свидетельствует повышение доли нейтрофилов в цитограмме БАЛ в 86 раз по сравнению с контрольной группой.
3. Уровень воспаления в бронхоальвеолярном пространстве поддерживается ассоциацией микроорганизмов с преобладанием синегнойной палочки при повышении специфических антител к аспергиллам и кандидам.
4. Комплексная лечебная программа включает базисную терапию, направленную на улучшение мукоцилиарного клиренса, коррекцию ферментативной недостаточности поджелудочной железы, борьбу с рецидивирующим воспалением в бронхолегочной системе и дополнительную терапию по показаниям, направленную на профилактику и лечение осложнений.
5. Оптимизированная программа лечения взрослых больных муковисцидозом позволяет стабилизировать клиническую картину заболевания. У 4 больных, не получавших подобного лечения, наблюдалось существенное утяжеление заболевания, и 2 больных погибли в исходе прогрессирования заболевания от легочно-сердечной и дыхательной недостаточности.

1. Виггинс Д. Бронхоальвеолярный лаваж. Методика и применение // Пульмонология. — 1991. — № 3. — С.43—46.
2. Гембицкая Т.Е., Куприна Е.А., Желенина Л.А. Организация помощи больным муковисцидозом и результаты длительного диспансерного наблюдения // Там же. — 1993. — № 2. — С.52—55.
3. Гембицкая Т.Е., Куприна Е.А., Ковалев Л.Ф., Воронина О.В. Особенности клинической картины и организации помощи взрослым больным муковисцидозом // Там же. — 1995. — Приложение. — №1613.
4. Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз. — М., 1995.
5. Капранов Н.И. Современные проблемы и достижения в области изучения муковисцидоза в России // Пульмонология. — 1994. — № 3. — С.6—16.
6. Лебедин Ю.С., Власенко С.Ю. Разработка и применение определения специфического иммуноглобулина G на основе иммуноферментного анализа для диагностики аспергиллеза легких // Бюл. экспер. биол. — 1992. — № 7. — С.61—63.
7. Порядин Г.В., Ковальчук Л.В., Череев А.Н., Коган В.Ю. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях. — М., 1993.
8. Collins F.S. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications // Science. — 1992. — Vol.256. — P.774—779.
9. Doring G. The multifactorial virulence of *Pseudomonas aeruginosa* // Cystic Fibrosis, Basis and Clinical Research / Eds N. Nolly, S. Pedersen. — Amsterdam, 1992. — P.53—100.
10. European Society of Pneumology Task Group on BAL, Report. Technical recommendation and Guidelines for Bronchoalveolar Lavage (BAL) // Eur. Respir. J. — 1989. — Vol.2. — P.561—585.
11. Gold P.A., Rohatgi P.K., Bergofsky E.H. Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol.142, № 2. — P.481—486.

Поступила 22.06.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 615.217.07

А.С.Соколов, С.Я.Скачилова, Е.В.Бабарсков, В.М.Павлов

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ β_2 -АГОНИСТОВ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

SOME PECULIARITIES OF RUSSIAN β_2 -AGONISTS

A.S.Sokolov, S.Ya.Skachilova, E.V.Babarskov, V.M.Pavlov

S u m m a r y

The data about 3 different broncholytic salbutamol-derived agents were considered in this article. Some peculiarities of Russian β_2 -agonists in comparison with foreign analogs were observed. The results of preclinical and pharmacokinetic surveys of Russian Salbutamol and its perspective derivatives, and features and advantages of several devices for inhalation of dry powders were presented. It was shown that properties and clinical efficacy of Russian β_2 -agonists are comparable to the best foreign analogs.

Р е з ю м е

В статье представлены данные о трех различных лекарственных формах бронхолитических препаратов на основе сальбутамола и его производных. Рассмотрены вопросы, касающиеся особенностей отечественных лекарственных форм в отличие от зарубежных аналогов. Представлены результаты доклинических и фармакокинетических исследований отечественного сальбутамола и его перспективных производных, а также особенности и преимущества различных устройств для ингаляций лекарственных форм в виде сухого порошка. Показано, что по своим характеристикам и клинической эффективности отечественные лекарственные формы β_2 — агонистов адренергических рецепторов не уступают лучшим зарубежным аналогам этой группы.

Лекарственные препараты из группы β_2 -агонистов адренергических рецепторов являются одними из наиболее эффективных бронхолитических средств при терапии обструктивных заболеваний легких. В клинической практике наиболее часто используются различные лекарственные формы, созданные на основе сальбутамола [13].

Отечественный сальбутамол — белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в 95% спирте, трудно растворим в воде, мало растворим в эфире; температура плавления от 152 до 158°C (при скорости плавления 3,5°C в минуту). Количественное содержание не менее 98% и не более 101% [11].