

ISSN 0869-0189

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

## 4'2004

3

1755210



Рецидивирующие  
инфекции уха, горла, носа  
и дыхательных путей

# РИБОМУНИЛ®

Сочетание двух равнозначных свойств

**“Вакцина в таблетке”:**

- Максимальная степень очистки и наименьшая токсичность
- Вырабатывает длительную иммунную память
- Не вызывает активизации аллергических заболеваний
- Может применяться в острой стадии заболевания в сочетании с антибиотиками

**Стимулятор естественной защиты  
дыхательных путей:**

- Увеличивает сопротивляемость организма респираторным вирусным и бактериальным инфекциям
- Облегчает течение болезни и ускоряет выздоровление
- Укрепляет защитные свойства организма
- Не требует исходного определения иммунного статуса

**РИБОМУНИЛ®** - ключевое решение проблемы  
рецидивирующих инфекций:

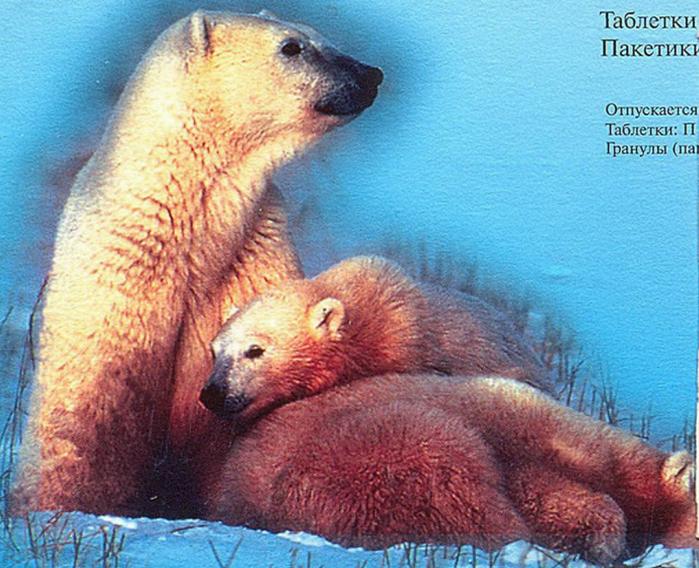
- Профилактика и лечение респираторных инфекций у детей, в том числе сезонная профилактика простудных заболеваний в организованных детских коллективах
- Часто и длительно болеющие дети
- Клиническая целесообразность и обоснованная альтернатива частым и противовоспалительным средствам
- Прекрасная переносимость

**Состав**

Таблетки  
Пакетики

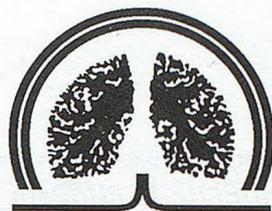
Отпускается  
Таблетки: П  
Гранулы (па

1755210



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



## 4'2004

Научно-практический журнал

Выходит 6 раз в год

Основан в 1990 году

### **Редакционная коллегия журнала**

А.Г.Чучалин – главный редактор,  
Н.А.Дидковский – зам. главного редактора,  
Д.Г.Солдатов – ответственный секретарь,  
О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе, И.С.Гущин,  
И.Г.Даниляк, М.Н.Зубков, В.В.Игнатов, М.М.Илькович, С.Ю.Каганов,  
А.Н.Кокосов, П.М.Котляров, Б.Л.Медников, С.И.Овчаренко, А.А.Овчинников,  
М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев,  
А.Л.Черняев, Н.Е.Чернеховская, Е.И.Шмелев



РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В.Н. (Рязань), КИРИЛЛОВ М.М. (Саратов), ЛУЦЕНКО М.Т. (Благовещенск),  
МАВРАЕВ Д.Э. (Махачкала), ПУТОВ Н.В. (Санкт-Петербург), РОМАНОВА Л.К. (Москва),  
СИДОРОВА Л.Д. (Новосибирск), СИМБИРЦЕВ С.А. (Санкт-Петербург), СУХАНОВА Г.И.  
(Владивосток), ТРУБНИКОВ Г.В. (Барнаул), УСЕНКО Ю.Д. (Киев), ХАДАРЦЕВ А.А. (Тула),  
ШНИПАС П.А. (Каунас), ЯННУС Л.Э. (Таллин), VOISIN С. (Франция),  
DIECKERSMAN R. (Германия)

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:  
"BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH" (Австрия)  
"GLAXOSMITHKLINE" (Великобритания)  
"AVENTIS PHARMA" (Франция)

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61  
НИИ пульмонологии Минздрава РФ, редакция журнала "Пульмонология"  
телефон/факс 465-48-77  
e-mail: [pulmo@pulmonology.ru](mailto:pulmo@pulmonology.ru)  
<http://www.pulmonology.ru>

Журнал "Пульмонология" включен в каталог  
"Ulrich's International Periodicals Directory"

Ответственный редактор *Т.В.Пархоменко*

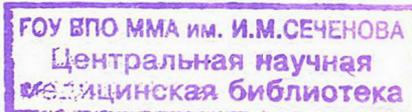
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Научный редактор *С.Н.Авдеев*  
Корректор *Т.В.Карпеченко*  
Перевод *С.Ю.Чикина*

Компьютерная верстка *В.И.Рохлин*  
Художественный редактор *П.П.Ефремов*

Подписано в печать 09.11.04 Формат 84 × 108 1/16. Печать офсет.  
Тираж 2 000 (1 завод 1-1 100). Заказ № 824

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»  
Отпечатано с готовых диапозитивов ОАО «Рекламфильм»



1755210

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### Редакционная колонка

### Editorial column

#### Передовая статья

#### Editorial

Сазонов А.Э., Огородова Л.М., Кобякова О.С., Иванчук И.И., Петровский Ф.И., Лещева И.С. Клиническое значение исследования экспрессии гена IL-5 при бронхиальной астме . . .

Sazonov A.E., Ogorodova L.M., Kobyakova O.S., Ivanchuk I.I., Petrovsky F.I., Lescheva I.S. Clinical significance of evaluation of Il-5 gene expression in bronchial asthma

6

#### Оригинальные исследования

#### Original studies

Дубаков А.В., Фрейдин М.Б., Тетенев Ф.Ф., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Ассоциация полиморфизма генов IL-4 и IL-4RA с показателями вентиляционной функции легких и патогенетическими признаками atopической бронхиальной астмы в семьях . . .

Dubakov A.V., Freydin M.B., Tetenev F.F., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. The association of IL-4 and IL-4RA genes polymorphism with pulmonary ventilation function and pathogenic signs of atopical bronchial asthma

10

Овчаренко С.И., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Токарева Н.А., Полтавская М.Г., Ищенко Э.Н., Вишневецкая О.В. Гипервентиляционный синдром. Сопоставление клинической картины и функции внешнего дыхания при бронхиальной астме, гипертонической болезни, паническом расстройстве . . .

Ovcharenko S.I., Syrkin A.L., Drobizhev M.Yu., Tokareva N.A., Poltavskaya M.G., Ishchenko E.N., Vishnevskaya O.V. Hyperventilation syndrome. Comparison of clinical features and lung function in bronchial asthma, essential arterial hypertension, and panic disorders

16

Мартынов В.Л., Клеменов А.В. Недостаточность баугиниевой заслонки как фактор патогенеза бронхиальной астмы . . .

Martynov V.L., Klemenov A.V. A failure of the ileocecal valve in the pathogenesis of asthma

21

Симаненков В.И., Ледовая А.В., Ильяшевич И.Г. Оценка эффективности вторичной нейрорегуляторной профилактики бронхиальной астмы . . .

Simanenkou V.I., Ledovaya A.V., Ilyashevich I.G. Efficacy of secondary neuroregulatory prevention of asthma

24

Минеев В.Н., Нестерович И.И., Лукашевская Н.Н., Андреева А.В. Исследование мембрано-рецепторного комплекса эритроцитов с помощью экзогенного цАМФ при бронхиальной астме . . .

Mineev V.N., Nesterovich I.I., Lukashevskaya N.N., Andreeva A.V. Study of membrane-receptor erythrocyte complex in bronchial asthma by means of exogenous cyclic AMP

28

Шойхет Я.Н., Беднаржевская Т.В., Бахарева И.В., Чурсина В.И. Динамика среднего давления в легочной артерии и показателей функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой под воздействием различных препаратов . . .

Shoikhet Ya.N., Bednarzhevskaya T.V., Bakhareva I.V., Chursina V.I. Dynamics of mean pulmonary artery pressure and lung function parameters in bronchial asthma patients treated with different drugs

33

Ленская Л.Г., Огородова Л.М., Малаховская М.В., Кобякова О.С. Анализ прямых медицинских затрат на лечение бронхиальной астмы в Томской области . . .

Lenskaya L.G., Ogorodova L.M., Malakhovskaya M.V., Kobyakova O.S. Pharmacoepidemiological study of direct medical expenditure bronchial asthma patients of Tomsk region

37

Курбанов А.К., Амонова Д.Э. Значение пуринового обмена при бронхиальной астме . . .

Kurbanov A.K., Amonova D.E. Importance of purine metabolism in bronchial asthma

44

Лизенко М.В., Петровский В.И., Режеранд Т.И., Бахирев А.М., Давыдов С.А. Нарушение структурных липидов в патогенезе бронхиальной астмы . . .

Lizenko M.V., Petrovsky V.I., Rejerand T.I., Bakhirev A.M., Davydov S.A. Modification of structural lipids in pathogenesis of asthma

47

Жерносок В.Ф., Дюбкова Т.П. Новый взгляд на проблему дермато-респираторного синдрома у детей . . .

Zhernosek V.F., Dyubkova T.P. New view to a problem of dermatorespiratory syndrome in children

53

Журавлева Т.А., Казанцева М.Е., Гришина В.А. Принципы наблюдения за пульмонологическими больными подросткового возраста в поликлинике . . .

Zhuravleva T.A., Kazantseva M.E., Grishina V.A. Principles of outpatient surveillance for adolescents with lung diseases

56

Назаренко Г.И., Антипин А.Н., Новиков Ю.К. Антибактериальная терапия внебольничных пневмоний (анализ литературы и собственных данных, клиническая эффективность рекомендаций) . . .

Nazarenko G.I., Antipin A.N., Novikov Yu.K. Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia (review of literal and the authors' data, clinical efficacy of guidelines)

60

Окуяма К., Джианг Д., Айхара К. Ультраструктурные изменения в легких на фоне гипоксической терапии: оценка терапевтической эффективности как разновидности импульсной терапии . . .

Okuyama Kodo, Jiang Jingtao, Aihara Kaoru. An ultrastructural observation of lungs treated by the hypoxic therapy: an assessment of its therapeutic efficacy as one of the impulse therapy

67

Цеймах Е.А., Седов В.К., Толстикова Т.А., Носов С.С., Кузнецов С.Ю. Коррекция изменений в системе гемостаза и фибринолиза в комплексном лечении посттравматического гемоторакса . . .

Tseimakh E.A., Sedov V.K., Tolstikhina T.A., Nosov S.S., Kuznetsov S.Yu. Correcting changes of blood coagulation and fibrinolysis in treatment of patients with posttraumatic haemothorax

71

Шепеленко А.Ф., Шепеленко Н.Д., Кириллов М.М. Диагностика и лечение сочетанной патологии легких и сердца при травме в условиях терапевтического стационара . . .

Shepelenko A.F., Shepelenko N.D., Kirillov M.M. Diagnosis and treatment of combined heart and lung pathology in trauma in a therapeutic hospital

81

Тютюнников С.В. Опыт применения Бенакорта у больных хронической обструктивной болезнью легких . . .

Tutunnikov S.V. Experience of therapy with Benacort of patients with chronic obstructive pulmonary disease

86

## Обзоры

- Цой А.Н., Архипов В.В.* Контроль над бронхиальной астмой: каким он будет завтра? Исследование GOAL . . . . . 92
- Авдеев С.Н.* Функциональные тесты оценки силы дыхательных мышц в клинической практике . . . . . 104
- Волков И.К.* Возможности использования дорназы альфа (Пульмозим) в детской пульмонологии . . . . . 113
- Дворецкий Л.И., Стрекачев А.Ю.* Антибактериальная терапия обострений хронического бронхита. Какой антибиотик является оптимальным? . . . . . 117
- Лещенко И.В., Баранова И.И.* Преимущества порошковой ингаляционной системы HandiHaler® при лечении хронической обструктивной болезни легких различной тяжести . . . 124

## Новости ERS

## Reviews

- Tsoy A.N., Arkhipov V.V.* Bronchial asthma control: what will it be tomorrow? GOAL study
- Avdeev S.N.* Functional tests evaluating respiratory muscle strength in clinical practice
- Volkov I.K.* Dornase alfa (Pulmozyme) application in pediatric pulmonology
- Dvoretzky L.I., Strekachev A.Yu.* Antibacterial therapy in chronic bronchitis exacerbation: which antimicrobial is optimal?
- Leschenko I.V., Baranova I.I.* Advantages of powdered inhalation system HandiHaler® in therapy of chronic obstructive pulmonary disease

## ERS news

## НА ОБЛОЖКЕ

### СВЯТОЙ ВЕЛИКОМУЧЕНИК И ЦЕЛИТЕЛЬ ПАНТЕЛЕИМОН

Святой великомученик Пантелеимон (всемиловитый) жил в эпоху императора Максимиана (305–311 гг.), известного жестокими гонениями на христиан. Св. Пантелеимон родился в г. Никомидии (Малая Азия), обучился врачебному искусству и посвятил свою жизнь страждущим, больным, убогим, сиротам, заключенным, теща всех врачеванием и щедрым подаянием. Он исцелял болезни не только лекарствами (не беря за это денег), но и призыванием имени Иисуса Христа. Из-за зависти на него донесли императору, и тот приказал Св. Пантелеимону явиться во дворец. Св. Пантелеимон исповедал себя христианином, тогда Максимиан предал его жесточайшим мукам. Видя, что врачеватель мужественно переносит все истязания, император в ярости повелел отрубить ему голову.

Святой великомученик Пантелеимон широко почитается в России. Его называют еще целителем, так как он помогает многим, обращающимся к нему с молитвой. Почти в каждом храме есть его иконы. Святые мощи великомученика Пантелеимона разошлись по всему христианскому миру. Основные — находятся в Греции: часть святой главы — в русском Пантелеимоновом монастыре на святой Горе Афон, часть — в монастыре на о. Андрос.

Т.Л.Гончарова

## Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках 4-й номер журнала "Пульмонология" за 2004 г., посвященный актуальным проблемам заболеваний органов дыхания, в частности, бронхиальной астме (БА).

Особо хочется отметить статьи, подготовленные группами ученых из Томска, которые посвящены генетике БА. В настоящее время не вызывает сомнения, что ведущая роль в развитии атопии и БА принадлежит наследственности. Тем не менее исследование конкретных генетических нарушений, отвечающих за выраженный клинический полиморфизм БА, остается весьма актуальной задачей. Среди большого числа генов, претендующих на ключевую роль в развитии заболевания (к настоящему времени их изучено около 100), особое значение уделяется полиморфизму интерлейкина-4 (IL-4) и уровню экспрессии интерлейкина-5 (IL-5). Авторы передовой статьи (А.Э.Сазонов и соавт.) приходят к важному выводу: уровень экспрессии гена IL-5 коррелирует с такими клиническими проявлениями БА, как тяжелая степень и неконтролируемое течение. В статье А.В.Дубакова и соавт. представлены данные, основанные на семейно-генетическом исследовании, о наличии связи между определенными вариантами полиморфных генов IL-4 и его рецептора с показателями проходимости бронхов, атопией и степенью тяжести БА.

В данном номере журнала представлен ряд важных в теоретическом отношении работ, посвященных изучению различных звеньев патогенеза БА: роли нарушений структурных липидов (М.В.Лизенко и соавт.); состоянию мембрано-структурного комплекса эритроцитов (В.Н.Минеев и соавт.); значению нарушений пуринового обмена (А.К.Курбанов, Д.Э.Амонова); недостаточности баугиниевой заслонки как фактора патогенеза заболевания (В.Л.Мартынов, А.В.Клеменов).

Пристального внимания заслуживает статья А.Н.Цой и В.В.Архипова "Контроль над бронхиальной астмой: каким он будет завтра? Исследование GOAL". В ней приводятся результаты исследований, проведенных в странах Западной Европы, которые показывают, что цели терапии БА, провозглашенной GINA, — достижения контроля над БА — на практике достигают только 5 % пациентов. В статье обсуждаются причины столь низкой эффективности терапии, а также важные в практическом отношении вопросы: определение тяжести течения БА у пациентов, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС); подбор минимальной эффективной дозы иГКС и др. Приводятся рекомендации, предложенные британскими экспертами ("5 шагов"), в которых для достижения адекватного контроля над заболеванием центральное место отводится постепенному увеличению объема терапии. В большом международном исследовании GOAL полный контроль над астмой достигался у 40–70 % пациентов при использовании Серетид (флутиказона пропионат и пролонгированный  $\beta_2$ -агонист сальметерол).

Интересен также ряд работ, касающихся важных аспектов клинической пульмонологии, в частности: статья С.И.Овчаренко и соавт. по исследованию гипервентиляционного синдрома в терапевтической клинике; статья С.Н.Авдеева о методах оценки силы дыхательных мышц в клинической практике и др.

Зам. главного редактора журнала "Пульмонология"  
профессор Н.А.Дидковский

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.248-092:575.113

А.Э.Сазонов, Л.М.Огородова, О.С.Кобякова, И.И.Иванчук,  
Ф.И.Петровский, И.С.Лещева

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА IL-5 ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Бронхиальная астма (БА) является хроническим заболеванием, характеризующимся воспалением дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью. Несмотря на то, что в генерализованном процессе воспаления задействованы многие клетки, именно эозинофилы являются ключевыми, участвующими в механизмах развития БА. Накопление эозинофилов в тканях дыхательных путей сопровождается воспалением при БА, ассоциировано с гиперреактивностью бронхов; установлена положительная корреляция между содержанием эозинофилов в стенке бронхов и степенью тяжести БА [1]. Медиаторы воспаления, высвобождаемые эозинофилами после их активации в дыхательных путях, могут повреждать окружающие ткани, индуцируют констрикцию гладких мышц и супероксид-опосредованную деструкцию тканей, что приводит к долговременным структурным изменениям (ремоделинг).

Несмотря на то, что увеличение числа эозинофилов в дыхательных путях давно связывают с воспалением, растворимые медиаторы, которые влияют на структуру и функцию эозинофилов, исследуются относительно недавно. Один из них — IL-5 (как и хемокин эотаксин) — является наиболее важным в инициации и регуляции эозинофил-зависимых воспалительных процессов. IL-5 относится к индуцибельным гликопротеинам, секретируемым Т-клетками, тучными клетками, эозинофилами, базофилами и др. IL-5 обладает широким спектром биологической активности, играет ключевую роль в пролиферации, дифференцировке (включая терминальную), повышении жизнеспособности, активации и хемотаксисе эозинофилов при целом ряде патологий, в том числе при atopическом дерматите, аллергическом рините и БА [2, 3], он повышает генерацию гистамина и лейкотриена C<sub>4</sub> базофилами человека, обеспечивает IL-2-зависимую пролиферацию и дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов человека и мышей [4]. Недавно была установлена ассоциация полиморфизма C-703T гена IL-5 с atopической БА [5], что свиде-

тельствует о нарушении генетического контроля над продукцией IL-5 при БА. Однако клиническое значение активности гена IL-5 может быть охарактеризовано только через его продукты, т. е. путем оценки вариабельности содержания IL-5 у больных с разными клиническими формами БА.

Таким образом, IL-5 является привлекательным маркером для оценки воспаления при БА, но использование этого показателя в клинических целях сегодня ограничивается отсутствием доказательной базы для выбора методов его оценки и значительной вариабельностью уровня IL-5 в биологическом материале ввиду его коммитированности с другими факторами, влияющими на активность воспаления. Возможно, изучение экспрессии гена этого цитокина было бы более перспективным, с точки зрения понимания патофизиологии и клинической интерпретации воспаления при БА.

### Методы исследования

Обследованы 71 пациент с БА (21 человек — с легкой формой, 15 человек — со среднетяжелой и 35 больных тяжелой БА), средний возраст которых составил  $38,4 \pm 4,1$  года. Для диагностики астмы и оценки степени тяжести использовались критерии GINA 2002 [6]. У 62 больных верифицирован экзогенный вариант БА, у 9 — эндогенный. Группу контроля составили 12 добровольцев, не страдающих БА, другими atopическими заболеваниями, гельминтозами, с отрицательными результатами кожного алерготестирования.

Atopический статус оценивали с помощью аллергологического анамнеза, проведения кожных алергопроб, исследования уровня общего IgE сыворотки крови. Терапию назначали в соответствии со степенью тяжести заболевания: при легкой БА суточная доза флутиказона пропионата (Фликсотид, "Glaxo SmithKline", UK) составила 500 мкг, при среднетяжелой и тяжелой — использовали препарат комби-

нированной терапии Серетид, GSK, причем суточные дозы флютиказона пропионата составили 500 мкг и 1 000 мкг соответственно. Контроль лечения проводили по критериям, описанным в GINA 2002.

Объектом исследования служили кровь и индуцированная мокрота, взятые в период обострения и после 12 нед. лечения (в период медикаментозной ремиссии). Все клинические манипуляции осуществляли на базе Областного астмацентра. Активность гена IL-5 оценивали по его продуктам (уровень IL-5) в иммуноферментном анализе (ИФА), а также путем исследования степени экспрессии мРНК гена IL-5 с использованием РТ-ПЦР в сыворотке крови и в индуцированной мокроте одновременно в одних и тех же группах пациентов.

Индуцированную мокроту получали по методике, модифицированной Popov [7]. Образцы мокроты объемом до 2 мл собирали в пластиковые контейнеры, обработанные Муколизином (раствор дитиотритиола, Центральный НИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва) согласно приложенной инструкции и отбирали по 200 мкл суспензии клеток на анализ. Помимо этого, в клеточной суспензии подсчитывали относительное содержание эозинофилов.

Твердофазный ИФА в сыворотке крови и индуцированной мокроте проводили с использованием стандартных наборов ("Cytelisa", США) в соответствии с рекомендациями производителей.

Тотальную РНК из 200 мкл суспензии клеток или такого же количества сыворотки крови выделяли, применяя наборы "TRIZOL" ("Gibco BRL") согласно приложенной инструкции. Затем, применяя процесс обратной транскрипции тотальной РНК, получали кДНК.

Для выполнения РТ-ПЦР IL-5 использовали праймеры: прямой — 5'-GCT TCT GCA TTT GAG TTT GCT AGC T; обратный — 3'-TGG CCG TCA ATG TAT TTC TTT ATT AAG производства "R&D Systems, Inc." в финальной концентрации 7,5 мкМ каждого праймера. ПЦР-анализ выполнялся по стандартной методике набором АмплиСенс-200-н (Центральный НИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва). Размер ампликона составлял 271 б.р. В качестве положительного контроля была использована синтетическая двуспиральная ДНК ("R&D Systems, Inc."), размер продукта составил 340 б.р. Полуколичественную оценку экспрессии мРНК проводили в сравнении с экспрессией гена глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы (GAPDH), относящегося к постоянно экспрессирующим генам, для которого были подобраны следующие праймеры: прямой — 5'-GGG AAG CTC ACT GGC ATG GCC TTC C-3'; обратный — 5'-CAT GTG GGC CAT GAG GTC CAC CAC-3', степень экспрессии мРНК выражали в процентах.

Форез ПЦР-продуктов проводили на 2%-ном агарозном геле и оценивали при помощи адаптированной компьютерной программы "Biotest D".

Статистическую обработку проводили с использованием программы "Statistica 5.0". Значимость раз-

личий между сравниваемыми группами устанавливали с использованием критериев Вилкоксона и Манна-Уитни. Зависимость между отдельными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты и их обсуждение

Проведен сравнительный анализ результатов измерения IL-5 в сыворотке крови и индуцированной мокроте методом ИФА и оценки экспрессии мРНК IL-5 методом РТ-ПЦР. Установлено, что клиническая интерпретация содержания общего количества IL-5 методом ИФА в сыворотке крови значительно затруднена. Несмотря на то, что выявлено превышение уровня IL-5 в сыворотке крови больных БА, по сравнению с контрольной группой, при исследовании больных БА в стадии обострения не было установлено различий в содержании этого цитокина как у пациентов с различной степенью тяжести заболевания (легкая астма —  $46,6 \pm 15,0$  пкг/мл, среднетяжелая —  $68,9 \pm 12,4$  пкг/мл, тяжелая —  $69,9 \pm 15,1$  пкг/мл), так и у больных с различной этиологией БА (экзогенная БА —  $109,3 \pm 17,4$  пкг/мл, эндогенная БА —  $87,8 \pm 12,7$  пкг/мл). Вероятно, это связано с тем, что IL-5 является относительно короткоживущим цитокином (период полураспада в плазме составляет менее 30 мин) [8], поэтому не удается зафиксировать изменения содержания IL-5 в сыворотке крови при долговременном исследовании. Возможно также, что проблема заключается в самом методе ИФА, поскольку все известные наборы для проведения иммуноферментного анализа IL-5 имеют значительную погрешность. Следует заметить, что в более ранних исследованиях мы регистрировали достоверные различия этого показателя в группах больных с легкой и тяжелой астмой, но число обследованных при этом превышало 300 человек.

Комментируя результаты исследований IL-5 методом ИФА в индуцированной мокроте больных БА, можно утверждать, что оценка продукции IL-5 таким методом позволяет расширить возможности использования данного маркера для клинических рекомендаций. Так, значения IL-5 в мокроте достоверно различались в группах больных с разной тяжестью заболевания (среднетяжелая и тяжелая астма и легкая), а также в стадиях обострения и ремиссии (табл. 1) и адекватно характеризовали эффективность лечения.

В дополнение к этому оценка IL-5 в мокроте, наряду с другими клиническими маркерами воспаления, может дать ценную дополнительную информацию в ситуации "сложной астмы", поскольку, как было показано в предыдущих публикациях, отсутствие снижения этого показателя в первые 4 нед. адекватного противовоспалительного лечения является неблагоприятным прогностическим фактором в плане ответа на противоастматическую терапию [9].

Таблица 1

## Уровень IL-5 в мокроте больных БА различной степени тяжести до и после лечения (пг/мл)

Группы пациентов	До лечения (обострение)	После лечения (ремиссия)
Легкая астма $n = 21$	$17,2 \pm 6,4$	$15,8 \pm 9,7$
Среднетяжелая астма $n = 15$	$54,1 \pm 11,6^{**}$	$30,2 \pm 7,5^*$
Тяжелая астма $n = 35$	$98,4 \pm 17,3^{**}$	$41,6 \pm 11,9^*$
Контроль $n = 12$	$12,8 \pm 8,3$	

Примечание: \* — при сравнении показателей у больных с различной степенью тяжести; \*\* — при сравнении показателей у больных до и после лечения ( $p < 0,05$ ).

В ряде работ зарубежных авторов [10, 11] в качестве дополнительной характеристики продукции IL-5 используется оценка степени экспрессии мРНК гена этого цитокина. Проведенные нами исследования уровня экспрессии мРНК IL-5 в сыворотке крови этих же больных продемонстрировали недостоверные изменения у пациентов с разной тяжестью БА и в зависимости от проведенного лечения. При этом результаты оценки экспрессии мРНК IL-5 в сыворотке крови не совпадали с клиническими доказательствами эффективности лечения, такими как повышение ПСВ, снижение бронхиальной гиперреактивности (табл. 2), а также снижение относительного содержания эозинофилов в образцах мокроты ( $15,3 \pm 1,4\%$   $5,6 \pm 0,7\%$ ; ( $p < 0,05$ ) соответственно до и после лечения — при легкой астме;  $18,6 \pm 3,4\%$   $10,3 \pm 2,5\%$ ; ( $p < 0,05$ ) соответственно до и после лечения — при среднетяжелой астме;  $18,3 \pm 2,5\%$   $14,9 \pm 1,8\%$ ; ( $p < 0,05$ ) соответственно до и после лечения — при тяжелой астме).

Возможно, диссоциация клинических и иммунологических данных в настоящем случае обусловлена тем, что ген IL-5 экспрессируется различными клетками крови, и общий пул мРНК IL-5 мало коррелирует с показателями БА.

Сравнительный анализ экспрессии мРНК гена IL-5 в мокроте до и после лечения позволил установить, что этот показатель достоверно различался у больных с легкой и тяжелой формами заболевания и что активность экспрессии мРНК этого цитокина значительно снижалась в период ремиссии, по сравнению с обострением, характеризуя эффективность лечения (табл. 3).

Как и в случае с оценкой самого цитокина, экспрессия мРНК IL-5 у больных БА была достоверно выше, чем у здоровых, во всех случаях, за исключением данных, полученных при ремиссии легкой астмы.

Продемонстрирована еще одна особенность этого метода оценки экспрессии IL-5: у больных тяжелой и среднетяжелой астмой показатели экспрессии мРНК гена IL-5 в мокроте не достигали контрольных значений даже в стадии ремиссии после проведенного лечения. Колебания показателей оценки уровня IL-5 и экспрессии мРНК IL-5 в целом совпадали: установлена корреляция уровня IL-5 и степени экспрессии мРНК IL-5 в мокроте больных со среднетяжелой и тяжелой астмой [12]. Кроме того, при легкой астме в стадии обострения показана корреляция степени экспрессии мРНК IL-5 и  $PC_{20}$  ( $r = -0,53$ ,  $p = 0,002$ ). Отсутствие корреляций при более тяжелых вариантах БА, возможно, связано с тем, что в этом случае на клинические показатели в большей степени влияют органические изменения бронхиальной стенки (ремоделинг).

Избыточная продукция мРНК IL-5 у больных среднетяжелой и тяжелой БА различными клетками воздухоносных путей, даже в случае нормальных значений самого цитокина, показывает, что у этих больных регистрируется постоянная активность гена IL-5, и это представляет риск обострения БА, поскольку процесс трансляции белка на РНК-матрице — вероятностный и сложноконтролируемый, зависящий от большого количества факторов, воздействие которых может инициировать гиперпродукцию IL-5 в любой момент. Вероятно, наличие внутриклеточного пула мРНК гена IL-5 у больных БА может быть причиной того, что контроль над болезнью при среднетяжелой и тяжелой астме затруднен.

Таблица 2

## Изменение показателей пиковой скорости выдоха и гиперреактивности при проведении терапии в процентах от персонального лучшего значения

Показатели эффективности терапии	ПСВ, %		Гиперреактивность ( $PC_{20}$ )	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Легкая астма $n = 21$	$89,3 \pm 3,4$	$95,6 \pm 3,6^*$	$2,8 \pm 0,7$	$5,9 \pm 1,0^*$
Среднетяжелая астма $n = 15$	$69,7 \pm 5,3$	$86,5 \pm 7,7^*$	$2,3 \pm 0,4$	$6,7 \pm 0,9^*$
Тяжелая астма $n = 35$	$53,1 \pm 2,2$	$84,6 \pm 9,3^*$	$0,12 \pm 0,03$	$2,41 \pm 0,59^*$

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , по сравнению с соответствующими показателями до лечения; ПСВ — пиковая скорость выдоха.

Таблица 3

**Степень экспрессии мРНК IL-5 (в %) в мокроте больных БА различной степени тяжести до и после лечения**

Группы пациентов	До лечения (обострение)	После лечения (ремиссия)
Легкая астма $n = 21$	$72,8 \pm 4,6^{**}$	$25,4 \pm 6,3^*$
Среднетяжелая астма $n = 15$	$72,3 \pm 7,6^{**}$	$47,6 \pm 7,4$
Тяжелая астма $n = 35$	$152,0 \pm 8,6^{**}$	$58,0 \pm 8,7$
Контроль $n = 12$	$22,6 \pm 3,2$	

Примечание: \* — при сравнении показателей у больных с различной степенью тяжести БА; \*\* — при сравнении показателей у больных до и после лечения ( $p < 0,05$ ).

### Заключение

Индукцированная мокрота является более адекватным объектом для исследования продукции IL-5 при БА в сравнении с периферической кровью, поскольку (и это подтвердили публикации последних лет) основные патофизиологические эффекты IL-5 реализуются в воздухоносных путях. Так, эта концепция подтверждена работами по изучению действия анти-IL-5 моноклональных антител (меполизумаб) [13]. Было показано, что при введении этого препарата пациентам с atopической БА происходит значительное уменьшение количества предшественников эозинофилов в костном мозге, не изменяется содержание CD34(+)/IL-5R(+) клеток в плазме крови, но значительно снижается их количество в мокроте. Количество зрелых эозинофилов уменьшается как в крови, так и в мокроте (в БАЛ). Можно сделать вывод, что действие IL-5 в костном мозге и в ткани бронхолегочного дерева направлено на обеспечение терминальной дифференцировки тканевых эозинофилов, их активацию, повышение жизнеспособности. Тогда как в крови, по-видимому, его функция преимущественно связана с хемотаксисом эозинофилов.

Патологические эффекты IL-5 в бронхах связаны также с воздействием на гладкие мышцы. Данные *Nakonarson H. et al* и *Rizzo C.A.* [14, 15] об IL-5-опосредованной гиперчувствительности гладких мышц бронхов могут частично объяснять развитие бронхиальной гиперреактивности при БА. В отсутствие эозинофилии клетками, которые продуцируют IL-5, могут быть эпителиальные клетки дыхательных путей, в отношении которых ранее была показана возможность конститутивно экспрессировать этот цитокин [16].

Итак, IL-5 является ключевым цитокином, эффекты которого осуществляются преимущественно в дыхательных путях и связаны с основными клиническими проявлениями БА. Как показали наши исследо-

вания, определение уровня IL-5 в индуцированной мокроте больных, являясь неинвазивным методом обследования, предоставляет ценную информацию об активности воспаления (тяжесть БА, периоды обострения-ремиссии) и эффективности проведенного лечения. Оценка экспрессии гена IL-5 в индуцированной мокроте путем исследования мРНК IL-5 методом РТ-ПЦР позволяет охарактеризовать молекулярные механизмы, определяющие развитие особых фенотипов болезни (тяжелая БА) и ее неконтролируемое течение. Новые знания в области молекулярной генетики воспаления при БА сегодня довольно активно используются при разработке новых поколений лекарственных препаратов и формировании предикторов, характеризующих риск неблагоприятного течения БА. Как показали результаты данного исследования, степень экспрессии гена IL-5 (мРНК IL-5) надежно коррелирует с клиническими показателями и является более информативным методом оценки БА в отношении конкретного пациента в сравнении с иммуноферментным анализом. В целом результаты оценки уровня IL-5 и исследования экспрессии мРНК этого цитокина взаимно дополняют друг друга, и такое комплексное исследование могло бы быть рекомендовано для оценки эффективности проводимой терапии, тяжести астмы, а также для исследования молекулярных механизмов неблагоприятных фенотипов болезни, включая тяжелые неконтролируемые формы БА.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Bochner B.S., Undem B.J., Lichtenstein L.M.* Immunological aspects of allergic asthma. *Annu. Rev. Immunol.* 1994; 12: 295-335.
2. *Kay A.B., Menzies-Gow A.* Eosinophils and interleukin-5: the debate continues. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (12): 1586-1587.
3. *Ogawa K., Hashida R., Miyagawa M. et al.* Analysis of gene expression in peripheral blood eosinophils from patients with atopic dermatitis and in vitro cytokine-stimulated blood eosinophils. *Clin. Exp. Immunol.* 2003; 131 (3): 436-445.
4. *Huston D.P.* Interleukin-5: a therapeutic target in asthma. *Int. J. Immunorehabil.* 1997; 7: 7-45.
5. *Freidin M.B., Kobyakova O.S., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P.* Association of polymorphisms in the human IL-4 and IL-5 genes with atopic bronchial asthma and severity of the disease. *Comp. Funct. Genom.* 2003; 4: 346-350.
6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2002 // [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
7. *Popov T.A., Pizzichini M.M., Pizzichini E. et al.* Some technical factors influencing the induction sputum for cells analysis. *Clin. Exp. Allergy.* 1995; 8: 559-565.
8. *Corrigan C.J.* Cytokines (interleukines). In: *Kay A.B., ed. Allergy and allergic diseases.* Oxford: Blackwell Science; 1997; vol.1: 35-41.
9. *Ogorodova L.M., Kobyakova O.S., Петровский Ф.И. и др.* Многоцентровое исследование сравнительной эффективности режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой. *Качеств. клин. практика* 2002; 2: 18-26.
10. *Humbert M., Corrigan C.J., Kimmitt P. et al.* Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3): 704-708.

11. Minsall E.M., Schleimer R., Cameron L. et al. Interleukin-5 Expression in the bone marrow of sensitized balb/c mice after allergen challenge. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (3): 951–957.
12. Сазонов А.Э., Петровский Ф.И., Иванчук И.И. и др. Экспрессия ИЛ-5 в мокроте больных бронхиальной астмой. *Бюл. exper. биол.* 2003; 135 (4): 437–440.
13. Menzies-Gow A., Flood-Page P., Sehmi R. et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (4): 714–719.
14. Hakonarson H., Maskeri N., Carter C., Grunstein M.M. Regulation of TH1- and TH2-type cytokine expression and action in atopic asthmatic sensitized airway smooth muscle. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 1077–1087.
15. Rizzo C.A., Yang R., Greenfeder S. et al. The IL-5 receptor on human bronchus selectively primes for hyperresponsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109 (3): 404–409.
16. Salvi S., Semper A., Blomberg A. et al. Interleukin-5 production by human airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1999; 20: 984–991.

Поступила 21.08.03

## Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.248-056.7-092

*А.В.Дубаков<sup>1</sup>, М.Б.Фрейдин<sup>2</sup>, Ф.Ф.Тетенев<sup>1</sup>, Л.М.Огородова<sup>1</sup>, В.П.Пузырев<sup>2</sup>*

### АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ IL-4 И IL-4RA С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СЕМЬЯХ

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет;

<sup>2</sup> НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН, Томск

THE ASSOCIATION OF IL-4 AND IL-4RA GENES POLYMORPHISM WITH PULMONARY  
VENTILATION FUNCTION AND PATHOGENIC SIGNS OF ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA

*A.V.Dubakov, M.B.Freydin, F.F.Tetenev, L.M.Ogorodova, V.P.Puzyrev*

#### Summary

An attempt was made to discover pathogenic links between gene polymorphism of interleukin-4 which is "the critical inflammatory cytokine", atopic features, respiratory function and bronchial hyperresponsiveness (BHR) in 70 families of atopic asthma patients.

Spirometry, methacholine challenge test ("MasterLab pro"), serum total IgE level, serum IL-4 level (by the ELISA method), skin prick tests ("Immuno Tek"), IL-4 (-589C/T, G/C 3'-utr) and IL-4RA (Ile50Val, Glu551Arg) genes polymorphism were investigated in 70 probands (11.6 ± 1.2 yrs) and 247 relatives (36.7 ± 1.2 yrs) from Tomsk region (Siberia). Significant associations of certain variants of polymorphous IL-4 and IL-4RA genes with bronchial airflow parameters (FEV<sub>1</sub>), atopic features (increased IgE level), and bronchial asthma severity were found. Patients with persistent mild, moderate, and severe asthma had their proper variations of polymorphism. The methacholine challenge test was an objective marker of BHR in this study but any associations between BHR and IL-4 and IL-4RA polymorphous variants were not found.

#### Резюме

Осуществлена попытка выявления патогенетических связей между полиморфизмом генов "критического цитокина воспаления" — интерлейкина-4 (IL-4), проявлениями атопии, функцией внешнего дыхания и реактивностью бронхов в 70 семьях больных атопической бронхиальной астмой (БА). В результате комплексных клинических, алергологических, иммунологических, генетических исследований найдены ассоциации определенных вариантов полиморфных генов IL-4 и его рецептора с показателями проходимости бронхов, атопией и степенью тяжести БА.

Сложность этиологии и патогенеза бронхиальной астмы (БА), (иммунологический и воспалительный компоненты, нейрогенный контроль), а также влияние модифицирующих факторов (наличие аллергенов в окружающей среде, возраст, климатические особенности и т. д.) делают правомерным отнесение БА к мультифакториальным заболеваниям.

Это обстоятельство весьма затрудняет генетический анализ. К настоящему времени изучено уже более 80 генов-кандидатов БА и атопии, и список этот постоянно пополняется. Несколько генов, вероятно, контролируют астму и атопию, а некоторые из них, очевидно, связаны с изменчивостью уровней цитокинов и активностью цитокиновых рецепторов [1–4].

Из генов-кандидатов БА и атопии внимание исследователей в большой степени привлечено к гену одного из регуляторных пептидов — интерлейкина-4 (IL-4). IL-4 часто называют "критическим цитокином воспаления" [3, 5]. Именно IL-4 на начальных стадиях развития воспаления, связываясь со своим рецептором на поверхности В-клеток, переключает их на производство IgE [6]. Еще одной функцией IL-4 является активация экспрессии высоко-аффинного рецептора к IgE на CD23+ В-клетках. IL-4 также индуцирует эндотелиальные клетки на производство молекул адгезии, что приводит к селективной аккумуляции эозинофилов в очаге воспаления. Наконец, IL-4 является сигналом дифференцировки CD4+ Т-клеток в хелперы типа 2, которые затем высвобождают дополнительное количество самого IL-4. Наконец, IL-4 выступает как фактор роста Т-клеток и мастоцитов [7, 8].

Несмотря на привлекательную роль IL-4 в качестве причинного фактора в развитии атопии, данные на этот счет достаточно противоречивы [3, 9–12].

Целью настоящего исследования была оценка ассоциации полиморфизма гена IL-4 (замены -589С/Т и G/С 3'-UTR) и его рецептора IL-4RA (замены Ile50Val, Glu551Arg) с вентиляционной функцией легких больных БА и патогенетическими признаками заболевания (атопия, бронхиальная гиперреактивность — BHR).

## Материал и методы

Исследования проведены на материале 70 семей больных атопической БА (всего 317 человек), жителей Томской области. В каждой семье выделялся пробанд с верифицированной БА. Таким образом, в основную группу вошли 70 пациентов с БА и 247 родственников, в т. ч. 153 мужчины (48 %) и 164 женщины (52 %). Средний возраст пробандов ( $\pm m$ ) составил  $11,6 \pm 1,2$  лет; родственников —  $36,7 \pm 1,2$  лет. Распределение пациентов по степени тяжести БА, установленное по критериям GINA 2002, было следующее: легкая интермиттирующая БА — 18 человек (26 %), легкая персистирующая БА — 10 человек (14 %), БА средней степени тяже-

сти — 39 человек (56 %), тяжелая БА — 3 человека (4 %).

Оценку атопического статуса проводили по данным анамнеза, наличию атопических заболеваний, уровню общего IgE сыворотки крови и тестам кожных аллергических проб (КАП).

Изучение вентиляционной функции внешнего дыхания (ФВД) проведено на пульмонологическом комплексе *Master Lab Pro "Erich Jaeger"* по стандартной методике [13] с анализом показателей спирографии и кривой "поток-объем".

Исследование реактивности дыхательных путей выполнено посредством провокационного теста с метахолином при исходных значениях  $ОФВ_1 \geq 75$  % от должных величин. Тест проведен дозовым методом при помощи небулайзера *DeVilbiss*. Результаты выражены как предельная концентрация метахолина, вызывающая падение  $ОФВ_1$  на 20 % ( $ПК_{20}$ ).  $ПК_{20}$  вычисляли методом линейной интерполяции по стандартной формуле [13]. Клинически значимой считали  $ПК_{20} \leq 8$  мг/мл, что расценивали как проявление гиперреактивности бронхов. Полученный бронхоспазм купировали ингаляциями  $\beta_2$ -адреномиметика короткого действия (Сальбутамол 2–4 дозы), с последующей регистрацией через 2 мин маневра ФЖЕЛ для объективизации бронходилатирующего эффекта. За время исследований побочных эффектов и случаев некупируемого бронхоспазма отмечено не было.

Кожные прик-тесты с бытовыми, эпидермальными, растительными и грибковыми аллергенами были проведены в соответствии с методическими указаниями (наборы "Биомед", Москва, наборы "*Immuno Tek*", Испания). Степень выраженности сенсибилизации оценивалась по размерам папулы (+ — 2–3 мм, ++ — 4–5 мм, +++ — 6–10 мм, ++++ — более 10 мм).

Иммунологическое обследование было проведено на базе Центральной научной исследовательской лаборатории СибГМУ и включало в себя определение концентрации общего IgE в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа по рекомендациям производителей наборов ("Вектор-Бест", Новосибирск, "*Cytelisa*", США).

Генетические исследования проведены на базе ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН. Было предпринято типирование полиморфизмов -589С/Т, G/С 3'-UTR гена IL-4 и Glu551Arg, Ile50Val гена его рецептора (IL-4RA) при помощи ПДРФ-анализа (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) ПЦР-продуктов.

Статистическая обработка результатов была проведена с помощью программы "*Statistica 5.0 for Windows*". Оценка наследуемости количественных признаков проведена с использованием коэффициента корреляции Пирсона. В некоторых случаях было использовано предварительное логарифмирование показателя для нормализации распределения. Анализ связи полиморфизмов генов IL-4, IL-4RA с БА проводили с помощью *Transmission/Disequilibrium Test (TDT)* [14].

## Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования функции внешнего дыхания у больных атопической БА показали: в отсутствие рестриктивных нарушений у всех членов семей отмечена статистически значимая разница в объемах легких между выделенными группами "не астма-не атопия"—"астма-атопия" ( $p < 0,05$ ), "астма-не астма" ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о связи заболевания с изменением емкостных параметров, не выходящих за пределы возрастных норм. При этом влияния пола найдено не было: ФЖЕЛ у мужчин и женщин составляла  $102,5 \pm 12,8 \%$  и  $103,9 \pm 13,4 \%$  соответственно ( $p > 0,05$ ). При разделении больных по степени тяжести на легкую интермиттирующую, легкую персистирующую, среднетяжелую и тяжелую БА также не отмечено статистически значимых различий уровней ФЖЕЛ, в среднем сохранявшихся в пределах возрастной нормы. Проницаемость бронхиального дерева у разных клинических групп обнаружила следующие тенденции: значимые обструктивные изменения начинали развиваться только при средней степени тяжести БА, проявляясь вначале на уровне мелких дыхательных путей ( $\text{МОС}_{75} = 58,6 \pm 33,1 \%$ ), усиливались при тяжелой БА, распространяясь по всему бронхиальному дереву ( $\text{МОС}_{25} = 35,2 \%$ ,  $\text{МОС}_{50} = 19,3 \%$ ,  $\text{МОС}_{75} = 10,6 \%$ ) ( $p < 0,01$ ). Вероятно, это явилось отражением нарастающих структурных изменений бронхиального дерева с нарушением их вентиляционной функции при утяжелении течения БА. В разные фазы заболевания проходимость дыхательных путей статистически значимо изменялась, что подтверждено данными положительной динамики всех показателей вентиляции бронхов в фазу терапевтически индуцированной ремиссии ( $p < 0,05$ ). Возможно, это связано с медленным ремоделированием бронхиального дерева при адекватном лечении.

Прямой связи возраста со степенью тяжести БА обнаружено не было, однако линейный корреляционный анализ показал статистически значимую связь возраста с показателями функции внешнего дыхания (табл. 1).

Таблица 1  
Возрастные зависимости показателей ФВД

Признак	Коэффициент корреляции	Коэффициент регрессии	Уровень значимости
ФЖЕЛ	0,242	0,1807	0,000
ОФВ <sub>1</sub>	-0,237	-0,2059	0,001
МОС <sub>25</sub>	-0,307	-0,4403	0,000
МОС <sub>50</sub>	-0,416	-0,6126	0,000
МОС <sub>75</sub>	-0,447	-0,7487	0,000

Для объемных величин (ФЖЕЛ) линейная корреляция была положительной, а для показателей бронхиальной проходимости — отрицательной (везде  $p < 0,01$ ). Можно полагать, что, с одной стороны, заболевание не приводит с возрастом к значимым рестриктивным изменениям легочной ткани у пациентов с БА, а с другой — прогрессирующие изменения проходимости дыхательных путей у больных, в отличие от их родственников, не страдающих БА, значимо связаны с наличием атопического воспаления в бронхиальном дереве.

Повышенная реактивность бронхов являлась достоверным маркером БА, различаясь в группах больных и здоровых членов семей ( $p < 0,01$ ). Реактивность дыхательных путей не была связана с формой БА ( $p > 0,05$ ), но пороговая концентрация метахолина (ПК<sub>20</sub>), необходимая для выявления проходящей обструкции, значительно возрастала в фазу ремиссии при любой тяжести астмы ( $p < 0,001$ ), свидетельствуя о снижении степени реактивности бронхов, что показательно для мониторинга БА и оценки эффективности лечения.

Исходя из ведущей роли IgE-зависимого механизма в развитии атопической БА, была проведена оценка распределения уровня IgE сыворотки крови в изучаемых семьях. По результатам исследований, во всей выборке была выявлена повышенная продукция сывороточного IgE более 100 МЕ/мл с высоким коэффициентом наследуемости (78,86%). При этом средний уровень IgE у больных составил  $361,0 \pm 38,2$  МЕ/мл, статистически значимо превысив этот показатель у родственников —  $164,2 \pm 14,9$  МЕ/мл ( $p < 0,001$ ). Уровень IgE у респондентов разного пола статистически не различался ( $p > 0,05$ ), но коррелировал со степенью сенсибилизации по результатам кожных проб с растительными и бытовыми аллергенами, имея более

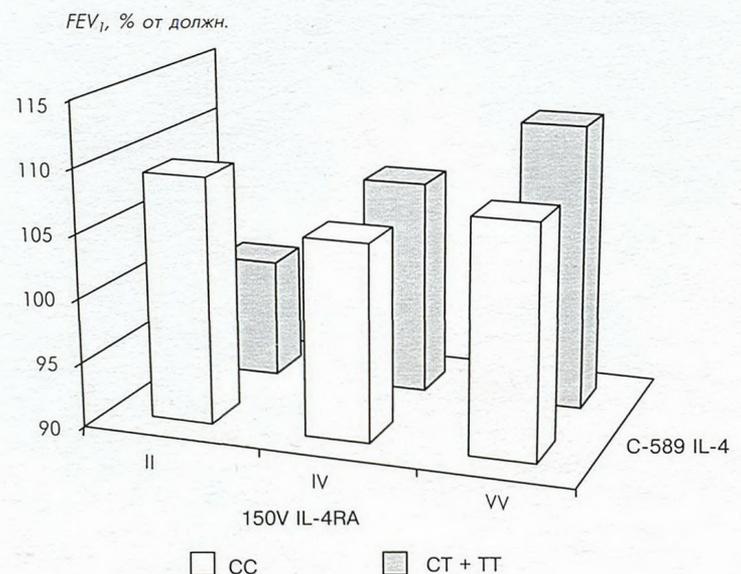


Рис. 1. Связь показателей ОФВ<sub>1</sub> и частот сочетаний полиморфизмов -589С/Т (IL-4), 150V (IL-4RA)

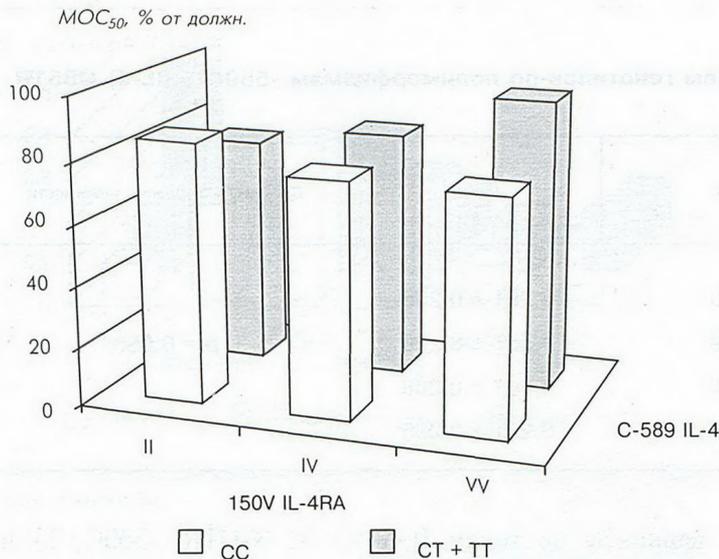


Рис. 2. Связь показателей  $MOC_{50}$  и частот сочетаний полиморфизмов -589C/T (IL-4), I50V (IL-4RA)

высокие значения при увеличении выраженности кожной реакции ( $p < 0,05$ ).

Концентрация IgE в фазу ремиссии при любой степени тяжести БА имела тенденцию к снижению, по сравнению с обострением, но статистически значимого отличия обнаружено не было.

Исходя из цели настоящего исследования были рассмотрены ассоциации между полиморфными вариантами генов IL-4, IL-4RA, показателями ФВД, реактивностью бронхов (BHR), уровнем IgE и результатами КАП. Результаты однофакторного дисперсионного анализа не показали значимых различий между средними значениями показателей ФВД у носителей разных генотипов ( $p > 0,05$  при всех сочетаниях), однако двухфакторный дисперсионный анализ выявил статистически значимый вклад комбинации полиморфных вариантов -589C/T и I50V в детерминацию изменчивости внешнего дыхания при БА. Были найдены значимые связи между определенными сочетаниями полиморфизмов -589C/T (IL-4), I50V (IL-4RA) и такими показателями вентиляции,

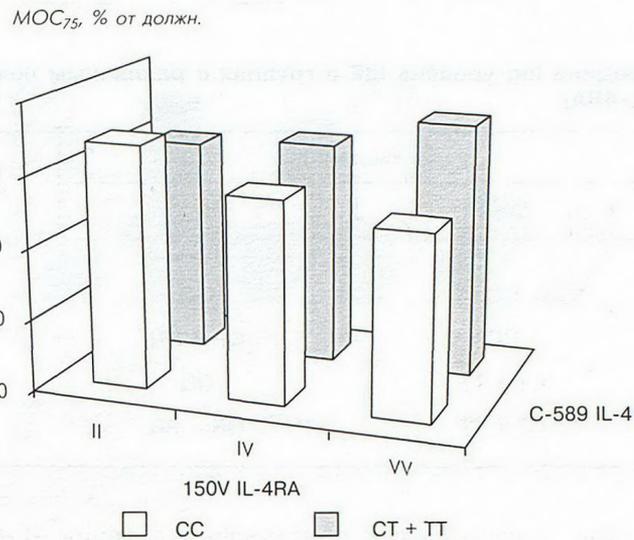


Рис. 3. Связь показателей  $MOC_{75}$  и частот сочетаний полиморфизмов -589C/T (IL-4), I50V (IL-4RA)

как ОФВ<sub>1</sub>,  $MOC_{50}$  и  $MOC_{75}$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 1, 2, 3). Следует полагать, что выделенные сочетания аллелей IL-4 и IL-4RA могут определять изменчивость бронхиальной проходимости при БА. Так, респонденты с сочетанием полиморфизмов II — CT + TT имели значимо более низкую величину ОФВ<sub>1</sub>, по сравнению с альтернативными вариантами, а при сочетании VV — CT + TT — значимо более высокую ( $p < 0,05$ ). Показатели  $MOC_{50}$  были значимо больше при наборе VV — CT + TT, чем при наборе II — CT + TT, VV — CC, VV — CT + TT ( $p < 0,05$ ). Величина  $MOC_{75}$  была значимо выше у носителей VV — CT + TT, чем при комбинации VV — CC ( $p < 0,05$ ).

При рассмотрении связей между полиморфными вариантами этих же генов и гиперреактивностью бронхов, оценивавшейся по показателю  $ПК_{20} \leq 8$  мг/мл, не было найдено сочетания генотипов, связанных с этим показателем ( $p > 0,05$ ). Вероятно, кодировка BHR не связана с рассматривавшимися полиморфизмами.

Таблица 2

Средний log-уровень IgE в группах с различным сочетанием генотипов по полиморфизмам G/C 3'-UTR (IL-4) и Q551R (IL-4RA)

Генотипы		N	M ± m	Достигнутый уровень значимости
G717C	Q551R			
GC + CC	QQ	73	5,353 ± 0,295	p = 0,023
GC + CC	QR + RR	49	4,435 ± 0,287	
GG	QQ	67	4,435 ± 0,287	
GG	QR + RR	36	5,353 ± 0,295	

Таблица 3

Средний log-уровень IgE в группах с различным сочетанием генотипов по полиморфизмам -589C/T (IL-4) Q551R (IL-4RA)

Генотипы		N	M ± m	Достигнутый уровень значимости
C589T	Q551R			
CC	QQ	70	5,281 ± 0,295	p = 0,050
CC	QR + RR	39	4,507 ± 0,288	
CT + TT	QQ	70	4,507 ± 0,288	
CT + TT	QR + RR	46	5,281 ± 0,295	

При оценке связи полиморфизма генов IL-4 и IL-4RA с БА и ее патогенетическими признаками с помощью однофакторного дисперсионного анализа не выявлено статистически значимых ассоциаций. Была отмечена лишь тенденция к ассоциации между полиморфизмом Q551R и клиническим проявлением атопии ( $p = 0,057$ ), без связи с ее маркерами (IgE, КАП,  $p > 0,05$ ). При допущении наличия более сложных корреляционных взаимоотношений между признаками БА и полиморфизмом генов IL-4 и IL-4RA с помощью многофакторного дисперсионного анализа было проведено исследование соотношения всех возможных комбинаций выявленных полиморфизмов с фенотипическими признаками бронхиальной астмы (атопия, повышенный уровень IgE, гиперреактивность бронхов (ПК<sub>20</sub>)), а также с тяжестью заболевания.

Показатели IgE и ПК<sub>20</sub> были предварительно прологарифмированы для нормализации распределений, с устранением зависимости от ВНР и атопии, после чего было проведено сравнение средних величин в группах с разным сочетанием полиморфизмов.

По результатам анализа всех возможных комбинаций полиморфизмов -589C/T, G/C 3'-UTR (IL-4) и Q551, I50V(IL-4RA) были выявлены сочетания, статистически значимо связанные с уровнем IgE. Найдены

варианты по генам IL-4 (G/C 3'-UTR, -589C/T) и IL-4RA (Q551R), носители которых имели повышенные показатели IgE (табл. 2, 3).

В исследованиях корреляций между генетической изменчивостью IL-4, IL-4RA и проявлениями атопии по результатам кожных аллергологических проб, предполагая биномиальное распределение признака ("есть-нет"), был использован лог-регрессионный подход с оценкой статистики Уальда для дисперсионного анализа, где предикторные переменные — качественные признаки.

Было установлено, что частота полиморфизмов по маркерам Q551R и I50V (IL-4RA) значимо различалась у пациентов с атопией и без нее ( $p = 0,018$ ) (табл. 4).

При исследовании ассоциаций между степенью тяжести БА и полиморфизмом генов IL-4 и IL-4RA было установлено, что степень тяжести БА связана с разными аллельными "ансамблями" генов IL-4 и IL-4RA. При каждой форме БА определялся доминирующий генотипический набор с отсутствием или малым количеством сочетаний генов, характерных для иного варианта БА. Так, при легкой БА доминировало сочетание IV (IL-4RA) и GC + CC (IL-4), при среднетяжелой — IV (IL-4RA) и GG (IL-4), при тяжелой — II (IL-4RA) и GC+CC (IL-4) ( $p = 0,008$ ) (рис. 4).

Таблица 4

Частоты сочетаний генотипов по полиморфизмам I50V и Q551R (IL-4RA) у лиц с атопией и без нее

Сочетание генотипов	II QQ	II (QR + RR)	IV QQ	IV (QR + RR)	VV QQ	VV (QR + RR)
Отсутствие атопии (N = 99)	0,283	0,101	0,384	0,121	0,050	0,060
Атопия (N = 168)	0,173	0,125	0,298	0,184	0,131	0,089
Статистика Уальда				8,060		
df				2		
p				0,018		



Рис. 4. Частота сочетаний генотипов I50V и Q551R (IL-4RA) при различной тяжести БА

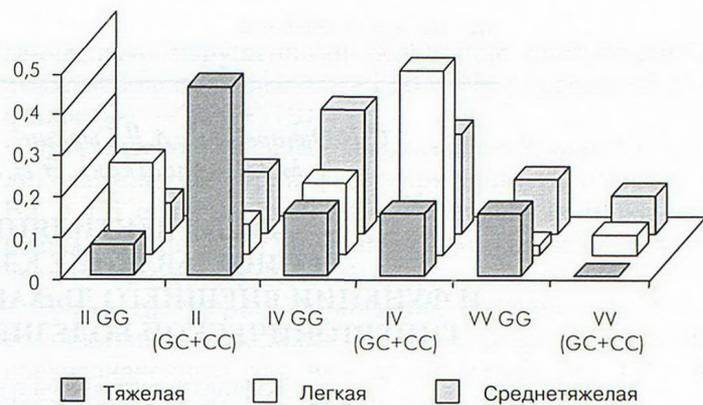


Рис. 5. Частота сочетаний генотипов G+717C (IL-4) и I50V (IL-4RA) при различной тяжести БА

Частоты сочетаний полиморфизмов IL-4RA (I50V и Q551R) также значительно различались при различных формах БА. При легкой БА преобладала комбинация IV QQ, при отсутствии VV (QR + RR), при среднетяжелой БА сочетание IV QQ также преобладало, а II (QR + RR) отмечено значительно реже. У пациентов с тяжелой БА доминировало сочетание II QQ и не найдено VV QQ, ( $p = 0,031$ ) (рис. 5).

Таким образом, при анализе ассоциаций полиморфизмов IL-4 и IL-4RA с фенотипическими признаками БА (атопия, повышенный уровень IgE, BHR), вентиляционной функцией легких и тяжестью заболевания было обнаружено, что существуют определенные сочетания полиморфных IL-4 и IL-4RA, статистически значимо связанные с повышенным уровнем IgE ( $p < 0,05$ ), атопией ( $p < 0,05$ ) и функцией внешнего дыхания ( $p < 0,05$ ), при отсутствии корреляций с уровнем реактивности бронхиального дерева ( $p > 0,05$ ).

У пациентов с различной степенью тяжести БА были выделены доминирующие и различающиеся наборы полиморфизмов, связанные с формой БА ( $p < 0,05$ ).

Вероятно, генетические факторы вносят определенный вклад в фенотипические проявления атопической БА. Использование генотипирования пациентов может дать новые знания относительно патогенеза и стратегии профилактики данного заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Abramson M.J., Harrap S.B. The new asthma genetics and its implication for public health. *Publ. Hlth Rep.* 1998; 26: 127-144.

- Demoly P. Respiratory allergic disease genes. *Rev. Pneumol. Clin.* 2003; 59: 67-75.
- Freidin M., Kobyakova O., Puzyrev V. Association of polymorphisms in the human IL-4 and IL-5 genes with atopic bronchial asthma and severity of the disease. *J. Comp. Funct. Genom.* 2003; 4: 346-350.
- LeSouef P. Genetics of asthma: what we need to know? *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 15 (suppl.): 3-8.
- Hershey G.K.K. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the  $\alpha$ -subunit of the interleukin-4 receptor. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337 (24): 1720-1725.
- Fireman P. Understanding asthma pathophysiology. *Allergy Asthma Proc.* 2003; 24: 79-83.
- Corry D.B., Kheradmand F. Biology and therapeutical potential of the interleukin-4/interleukin-13 signaling pathway in asthma. *Am. J. Respir. Med.* 2002; 1: 185-193.
- Izuhara K., Arima K., Yasunaga S. IL-4 and IL-13: their pathological role in allergic diseases and their potential in developing new therapies. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2002; 1: 263-269.
- Kabesch M., Tzotcheva I., Carr D. et al. A complete screening of the IL-4 gene: novel polymorphisms and their association with asthma and IgE in childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 893-898.
- Cui T., Wu J., Xie J. Polymorphisms in the IL-4 and IL-4R [alpha] genes and allergic asthma. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003; 41: 888-892.
- Holgate S.T. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 1139-1146.
- Zhou Y., Fu J., Wu J., Li C. Cloning and polymorphism analysis of IL-4 proximal promoter of asthmatic children. *Chin. Med. J.* 2002; 115: 1624-1627.
- Стандартизация легочных функциональных тестов. *Пульмонология* 1993; Прил. 1-92.
- Spielman R.S., McGinnis R.E., Ewens W. J. TDT and other family-based tests for linkage disequilibrium and association. *Am. J. Hum. Genet.* 1993; 52: 506-516.

Поступила 05.05.04

*С.И.Овчаренко<sup>1</sup>, А.Л.Сыркин<sup>1</sup>, М.Ю.Дробижев<sup>2</sup>, Н.А.Токарева<sup>1</sup>,  
М.Г.Полтавская<sup>1</sup>, Э.Н.Ищенко<sup>2</sup>, О.В.Вишневецкая<sup>1</sup>*

**ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИОННЫЙ СИНДРОМ.  
СОПОСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ  
И ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ,  
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, ПАНИЧЕСКОМ РАССТРОЙСТВЕ**

<sup>1</sup> Кафедра факультетской терапии ММА им. И.М.Сеченова;

<sup>2</sup> Межклиническое психосоматическое отделение Клиники кардиологии ММА им. И.М.Сеченова

**HYPERVENTILATION SYNDROME. COMPARISON OF CLINICAL FEATURES AND  
LUNG FUNCTION IN BRONCHIAL ASTHMA, ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION,  
AND PANIC DISORDERS**

*S.I.Ovcharenko, A.L.Syrkin, M.Yu.Drobizhev, N.A.Tokareva, M.G.Poltavskaya,  
E.N.Ishchenko, O.V.Vishnevskaya*

**Summary**

One hundred patients (36 males, 64 females, the average age  $44.6 \pm 1.2$  yrs) were divided into 3 groups depending on their co-existing somatic or psychical pathology. The 1-st group consisted of 40 patients with hyperventilation syndrome (HVS) and bronchial asthma (15 males, 25 females, the average age  $44.3 \pm 1.2$  yrs). The 2-nd group included 39 patients with HVS and arterial hypertension (8 males, 31 females, the average age  $49.4 \pm 2.1$  yrs). The 3-rd group included 21 patients (7 males, 14 females, the average age  $36.6 \pm 2.3$  yrs) with HVS and panic disorders. Differences were found between the groups regarding clinical manifestations of HVS due to different lung functional status. HVS was characterized as "brittle breath" in the 1-st group patients with bronchial obstruction, as "heavy breath" in the 2-nd group patients with restrictive disorders, and as "empty breath" in the 3-rd group patients with high airflow values. We discuss a role of mesenchymal dysplasia in the occurrence of such breathing patterns.

**Резюме**

В зависимости от характера сопутствующей соматической или психической патологии 100 пациентов (36 мужчин, 64 женщины, средний возраст  $44,6 \pm 1,2$  г.) были разделены на 3 группы. Из них 1-ю группу составили 40 больных с гипервентиляционным синдромом (ГВС) и бронхиальной астмой (БА) (15 мужчин, 25 женщин, средний возраст  $44,3 \pm 1,2$  г.). Во 2-ю группу вошли 39 пациентов с ГВС и гипертонической болезнью (ГБ) (8 мужчин, 31 женщина, средний возраст  $49,4 \pm 2,1$  г.). В 3-ю группу — 21 пациент (7 мужчин, 14 женщин, средний возраст  $36,6 \pm 2,3$  г.) с ГВС и ПР (паническим расстройством). В исследуемых группах выявлены различия в клинической картине ГВС, обусловленные особенностями состояния функции внешнего дыхания. У больных с ГВС и БА, имеющих бронхиальную обструкцию (1-я группа больных), ГВС приобретает характер "хрупкого дыхания", у пациентов с ГВС и ГБ, у которых показатели внешнего дыхания соответствуют рестриктивным изменениям (2-я группа), — "тяжелого", а у пациентов с ПР с проявлениями ГВС (3-я группа), имеющих высокие значения показателей, характеризующих бронхиальную проходимость, — "пустого дыхания". Обсуждается точка зрения о роли мезенхимальной дисплазии в формировании данного паттерна дыхания.

Гипервентиляционный синдром (ГВС), рассматриваемый в качестве одного из вариантов органичного невроза<sup>1</sup> [1, 2], как правило, манифестирует в подростковом возрасте и в течение длительного времени обнаруживает черты т. н. "поведенческой одышки" [3]. На первом плане в ряду клинических проявлений выступа-

ют жалобы на немотивированную нехватку воздуха, различные нарушения ритма дыхания, регулярности дыхательных циклов, сопряженные с элементами манипулятивного поведения. Эти симптомы обычно не расцениваются пациентами как болезненные, а интерпретируются как следствие воздействия неблаго-

<sup>1</sup> В МКБ-10 — соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы органов дыхания.

приятных средовых факторов (закрытые, душные помещения, неприятные запахи, еще не выявленные аллергены и т. д.), и их ликвидации, по мнению больных, можно добиться, заставив окружающих соблюдать режим проветривания; не использовать "неприятно пахнущие" вещества (духи, табак, алкоголь и т. д.). Соответственно, ГВС чаще выявляется не в общей медицинской практике, а в "обыденной жизни" [4]. Тем не менее лица, страдающие ГВС, могут наблюдаться и в клинике внутренних болезней [5]. Потребность в госпитализации возникает при манифестации или обострении различных заболеваний, таких как бронхиальная астма (БА) или гипертоническая болезнь (ГБ). Кроме того, лица, страдающие ГВС, нередко обследуются в соматическом стационаре при возникновении у них психических расстройств, имитирующих патологию внутренних органов (в частности панического расстройства — ПР) [6]<sup>2</sup>.

Изучение ГВС представляется актуальной задачей клинического исследования, значимость которого определяется, кроме того, существующими вплоть до настоящего времени расхождениями во взглядах на патогенез рассматриваемого синдрома. Так, одни авторы связывают симптомы ГВС исключительно со "срывом" центральных механизмов контроля вентиляции [8–11]. Другие — ассоциируют проявления ГВС с нарушением внешнего дыхания [12]. Для оценки достоверности последнего предположения проведено сопоставление клинических особенностей ГВС с показателями вентиляции легких у больных Факультетской терапевтической клиники им. В.Н.Виноградова (дир. — член-корр. РАМН *В.И.Маколкин*) и Клиники кардиологии ММА им. И.М.Сеченова (дир. — профессор *А.Л.Сыркин*), госпитализированных по поводу БА, ГБ или ввиду необходимости обследования, направленного на исключение соматической патологии (больные с ПР).

## Материалы и методы

В исследование включались пациенты мужского и женского пола, среднего возраста, с ГВС и диагностированными БА (1-я группа), ГБ (2-я группа) и ПР (3-я группа). Из исследования исключались наблюдения, связанные с дыхательной недостаточностью различного генеза, сочетанием ГБ с любой патологией бронхолегочной системы, симптоматической артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, ожирением, сахарным диабетом, хронической печеночной или почечной патологией (в т. ч. нефроангиосклерозом гипертонического генеза), неврологической патологией (нарушениями мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатией и т. д.). В выборку не включались пациенты с тяжелой психической патологией (органическим психиче-

ским расстройством F00–F09 по МКБ-10; эндогенными психозами — F20–F29; психическими и поведенческими нарушениями вследствие употребления психоактивных веществ — F10–F19; умственной отсталостью — F70–F79).

Для диагностики ГВС использовались ранее опубликованные критерии [13]. Критерии диагностики БА и ГБ основывались на рекомендациях международных групп [14, 15]. Диагностика ПР осуществлялась по критериям МКБ-10.

Для регистрации клинических особенностей ГВС все больные заполняли оригинальный опросник, предназначенный для выявления симптомов ГВС и ранжирования их по степени выраженности/частоте встречаемости (1 балл — отсутствуют, 2 — встречаются редко, 3 — наблюдаются время от времени, 4 — отмечаются постоянно). На момент поступления в стационар оценивались показатели функции внешнего дыхания (ФВД) на пневмотахометре "Этон-22" (Россия). Регистрировались: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), максимальные объемные скорости при выдохе 25 % ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>), 50 % ФЖЕЛ (МОС<sub>50</sub>), 75 % ФЖЕЛ (МОС<sub>75</sub>).

## Статистический анализ

Поскольку все регистрируемые показатели (возраст пациентов, ФВД, баллы по оригинальному опроснику) представляют собой переменные, распределение которых заведомо отличается от нормального (и, соответственно, не может быть адекватно описано такими "привычными" характеристиками, как среднее значение и стандартное отклонение), для их характеристики использованы медиана (срединное значение числового ряда), а также 25 и 75 перцентили (значения, ниже которых находятся соответственно 25 % и 75 % числового ряда) [16]. Для сравнения степени выраженности клинических особенностей ГВС в изученных группах использовался непараметрический тест Краскала–Уоллиса, позволяющий осуществлять сравнение трех и более групп. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета программ "Statistica for Windows 5.5" ("Statsoft Inc.", 2000).

## Результаты исследования

Всего обследованы 100 пациентов (36 мужчин, 64 женщины, медиана возраста 45, перцентили: 37–54) с ГВС. Из них 40 (15 мужчин, 25 женщин, медиана возраста 45, перцентили: 37–53), госпитализированные в связи с манифестацией или обострением БА, составили 1-ю группу. В нее вошли пациенты преимущественно с легким (14 пациентов, 35 %) и

<sup>2</sup> В нашей стране эти пациенты нередко направляются для обследования в терапевтические и кардиологические отделения с диагнозом "нейроциркулярная дистония" [7].

Таблица 1

## Показатели ФВД (в % от должных) у больных 3 изученных групп

Показатели ФВД	1-я группа	2-я группа	3-я группа
ЖЕЛ	90,3 (71,2–100)	72,5 (65–80,3)	91,0 (76,5–105,5)
ОФВ <sub>1</sub>	64 (51,5–76,5)	90 (88–98)	98 (89–114)
МОС <sub>25</sub>	70,1 (58–94)	97,5 (89–107)	97 (93,5–107,5)
МОС <sub>50</sub>	50 (43–86)	102 (67–115)	116 (103,5–121)
МОС <sub>75</sub>	54 (38–68)	92,5 (73–108)	109,5 (92–116,5)

среднетяжелым течением (26 пациентов, 65 %) заболевания. 2-ю группу составили 39 пациентов с ГБ (8 мужчин, 31 женщина, медиана возраста 49, перцентили: 40–57). Причем среди изученных больных примерно с равной частотой отмечаются пациенты с I и II стадиями заболевания (17 и 22 случая, соответственно). В 3-ю группу вошел 21 пациент (7 мужчин, 14 женщин, медиана возраста 40, перцентили: 28–45) с ГВС, обследовавшийся в стационаре в связи с манифестацией ПР, протекавшего с "классическими" паническими атаками и т. н. "объективными" симптомами паники: значительным приростом ЧДД, увеличением ЧСС более чем на 10 уд./мин, низкой температурой пальцев и т. д. [17], имитировавшими соматическую патологию.

Показатели ФВД для 3 изученных групп представлены в табл. 1. Как следует из таблицы, у пациентов 1-й группы (с ГВС и БА) наблюдаются характерные для БА выраженные признаки бронхиальной обст-

рукции. Так, определяется снижение ОФВ<sub>1</sub> и МОС на всем протяжении бронхиального дерева. У больных 2-й группы (с ГВС и ГБ) обнаруживаются умеренные рестриктивные нарушения. У них выявлено существенное снижение ЖЕЛ при нормальных значениях показателей бронхиальной проходимости. У пациентов 3-й группы (с ГВС и ПР), по данным ФВД, отмечаются высокие (превышающие должные) значения показателей бронхиальной проходимости на уровне мелких и средних бронхов.

При сравнении 3 групп больных по проявлениям ГВС, наряду с общими для всех изученных пациентов симптомами (чувство нехватки воздуха, неудовлетворенность вдохом, желание сделать дополнительный вдох, затруднение вдоха и т. д.), выявлены существенные различия, распространяющиеся как на обстоятельства их возникновения (табл. 2), так и на характер нарушений дыхания (табл. 3). В частности, для пациентов с ГВС и БА наиболее характерны жалобы

Таблица 2

## Обстоятельства возникновения проявлений ГВС и их встречаемость у больных 3 изученных групп

Обстоятельства возникновения ГВС	Частота встречаемости			P*
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Душные помещения	3 (2–3)	1 (1–2)	1 (1–2)	0,001
Ношение тесной одежды, высоких воротничков, украшений на шее	3 (3–4)	4 (3–4)	3 (1,5–4)	0,02
Вдыхание резких запахов (табак, алкоголь и т. д.)	4 (3–4)	2 (1–3)	2 (1,5–4)	0,01
Длительное пребывание на солнце	3 (2–4)	2 (1–3)	2 (1–3)	0,05
Эмоциональная нагрузка	3 (2–3)	1 (1–2)	2 (1–3)	0,01
Поездки в метро	3 (2–4)	4 (3–4)	2 (1–4)	0,05
Поездки в наземном транспорте	1 (1–2)	2 (1–3)	1 (1–2)	0,001

Примечание: \* — все различия статистически достоверны.

## Характер нарушений дыхания, свойственных ГВС, и их встречаемость у больных 3 изученных групп

Нарушения дыхания	Частота встречаемости			P
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Чувство нехватки воздуха	4 (4-4)	4 (4-4)	4 (4-4)	0,99
Неудовлетворенность вдохом	4 (4-4)	4 (3-4)	4 (3-4)	0,78
Желание сделать дополнительный вдох	4 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)	0,98
Затруднение вдоха	4 (3-4)	4 (3-4)	4 (3-4)	0,89
Ощущение прерывистого неравномерного дыхания	3 (3-4)	2 (1-3)	2 (2-3)	0,03*
Тяжелое дыхание	2 (1-3)	3 (3-4)	2 (1-3)	0,05*
Поверхностное дыхание	1 (1-2)	2 (1-3)	3 (2-3)	0,003*
Ощущение сжатия (сдавливания) грудной клетки	3 (3-4)	4 (3-4)	3 (1-4)	0,01*
Ощущение остановки (потери) дыхания	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,55
Чувство воздушного голода	4 (3-4)	4 (3-4)	4 (3-4)	0,75
Ощущение, что воздух не проходит в легкие	2 (2-4)	2 (1-2)	3 (1-4)	0,11
Ощущение преграды для воздуха в горле или груди	2 (1-3)	1 (1-2)	3 (3-4)	0,01*
Вздохи	1 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-2)	0,27
Зевота	3 (2-4)	3 (2-4)	2,5 (2-4)	0,46

Примечание: \* — различия статистически достоверны.

на постоянное ощущение нерегулярности (неравномерности), прерывистости дыхательных движений; проявления ГВС возникают в связи с широким набором ситуационных и средовых факторов (такой характер дыхания определен нами как паттерн "хрупкое дыхание"). Для больных с ГВС и ГБ предпочтительно ощущение тяжелого, требующего дополнительных усилий дыхания, сопряженное с ощущением того, что грудная клетка сдавлена, зажата (паттерн "тяжелое дыхание" — термин введен нами). Дыхательным движениям "мешают" и другие "внешние" преграды. Так, диспноэ возникает при ношении тесных воротничков, сковывающей движения, "тяжелой" одежды. Характерна сопряженность проявлений ГВС с двигательной активностью (поездки в метро, наземном транспорте). Наконец, больных с ГВС и ПР отличают жалобы на недостаточную глубину и "эффективность" дыхания. Последнее приобретает поверхностный характер. При этом воздух в первый момент акта дыхания, словно "натолкнувшись" на преграду в горле или груди, не проникает глубоко в легкие (паттерн "пустого дыхания" — термин впервые введен А.М.Вейном, Н.В.Молдовану, 1988) [9].

### Обсуждение

В пределах клинических проявлений ГВС выявлены жалобы, напрямую связанные с особенностями нару-

шения легочной вентиляции. В частности, у больных БА (1-я группа пациентов), важнейшим клиническим проявлением которой является рецидивирующая бронхообструкция, сопряженная с гиперреактивностью бронхов [14], в структуре ГВС выявляется паттерн "хрупкого дыхания", проявляющийся ощущением нерегулярности (неравномерности), прерывистости дыхательных движений. На фоне ГБ (2-я группа пациентов), сопровождающейся развитием вентиляционной недостаточности по рестриктивному типу, требующей от больного дополнительных затрат энергии на совершение вдоха и выдоха [18], в пределах ГВС обнаруживаются жалобы на "тяжелое дыхание", особенно в ситуациях, которые даже гипотетически способны ограничить экскурсию грудной клетки и/или увеличить работу дыхания.

Сходные, хотя, на первый взгляд, и не столь очевидные, соответствия выявляются и у больных 3-й группы. Действительно, у пациентов, страдающих ГВС, в условиях повышения бронхиальной проходимости могут усиливаться и без того нарушенные вентиляционно-перфузионные соотношения, прежде всего за счет увеличения мертвого пространства [19]. Вследствие этого все большая часть вдыхаемого воздуха практически исключается из газообмена [19]. Таким образом, появление в структуре ГВС паттерна "пустое дыхание", отражающего его "поверхностный", неэффективный характер, становится вполне закономерным.

Кроме того, в условиях длительного повышения бронхиальной проходимости на уровне средних и мелких бронхов существенно возрастает альвеолярная вентиляция, способствующая возникновению хронической гипоксии [19]. В свою очередь, это состояние, углубляясь под воздействием стресса, предрасполагает к развитию панических атак [19]. Поэтому вполне вероятно, что именно указанные процессы определяют развитие ПР у лиц, страдающих ГВС.

Обнаруженные у пациентов с БА (1-я группа) нарушения легочной вентиляции весьма характерны для этого заболевания и потому не нуждаются в обсуждении. Другое дело — выявленные изменения показателей ФВД у больных 2-й и 3-й групп. Действительно, у пациентов с ГБ, как правило, описывается смешанный тип нарушений вентиляционной функции [20–22]. Возможно, однако, что в значительном большинстве таких работ изучались пациенты с более тяжелой артериальной гипертензией. При этом не предусматривалось исключения наблюдений с патологией органов дыхания. В настоящей работе обследованы больные с ГБ I и II стадий, без клинических признаков легочной патологии. Как бы то ни было, происхождение выявленных нарушений вентиляционной функции у пациентов с ГБ нуждается в дальнейшем исследовании.

Традиционно считается, что у больных ГВС и/или ПР какие-либо существенные изменения вентиляции легких отсутствуют [23], либо обнаруживаются некоторое (очень умеренное) ухудшение бронхиальной проходимости [24]. Тем не менее существуют исследования, в которых также сообщается о снижении бронхиального сопротивления у пациентов с ПР [25]. Происхождение таких изменений бронхиальной проходимости нуждается в специальном исследовании. Однако имеющиеся в литературе данные позволяют высказать предположение об их связи с мезенхимальной дисплазией. Так, в литературе имеются описания больных с наследственной мезенхимальной дисплазией, у которых обнаружены высокие значения ЖЕЛ, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, сопровождающиеся клиническими проявлениями ГВС [26]. С учетом представленных данных, нами проведен пилотный (предварительный) анализ историй болезней всех пациентов для выявления у них признаков мезенхимальной дисплазии (пролапс митрального клапана, дополнительная хорда сердца, гипермобильность суставов, деформация ушной раковины, дисформия желчного пузыря, пролапс бронха, трахео-бронхиальная дискинезия). В дальнейшем сравнивали распространенность этих признаков в 3 обследованных группах больных. Установлено, что стигмы соединительнотканной дисплазии достоверно чаще обнаруживались у больных с ГВС и ПР (42,9 % против 7,7 % и 2,56 % у больных 1-й и 2-й групп  $\chi^2 = 21,4$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,00002$ ).

В заключение следует отметить, что результаты работы полностью подтверждают представления о

психосоматической природе ГВС [2], позволяя уточнить вклад нарушений легочной вентиляции в формирование клинической картины этого расстройства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Рапопорт С.И. и др. Органические неврозы как психосоматическая проблема. Журн. неврол. и психиатр. 2000; 12: 4–12.
2. Смулевич А.Б., Рапопорт С.И., Сыркин А.Л. и др. Органические неврозы: клинические аспекты проблемы. Журн. неврол. и психиатр. 2002; 102 (1): 15–21.
3. Howell J.B.L. Behavioural breathlessness. Thorax 1990; 45: 287–292.
4. Han J.N., Stegen K., Simkens K. et al. Unsteadiness of breathing in patients with hyperventilation syndrome and anxiety disorders. Eur. Respir. J. 1997; 10: 167–176.
5. Han J.N., Schepers R., Stegen K., Berg O. Van den Psychosomatic symptoms and breathing pattern. J. Psychosom. Res. 2000; 49: 319–333.
6. Дробижев М.Ю., Овчаренко С.И., Ищенко Э.Н. и др. Тревожно-фобические расстройства у больных с нарушениями дыхания. Журн. неврол. и психиатр. 2001; 101 (5): 12–15.
7. Маколкин В.И., Аббакумов С.А., Сапожникова А.А. Нейроциркуляторная дистония. Чебоксары; 1995.
8. Абросимов В.Н. Гипервентиляционный синдром в клинике практического врача, Рязань; 2001.
9. Вейн А.М., Молдовану И.В. Нейрогенная гипервентиляция. Кишинев; 1988. 10–37.
10. Klein D.F. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: an integrative hypothesis. Arch. Gen. Psychiatry. 1993; 50: 306–317.
11. Lewis R.A., Howell J.B. Definition of the hyperventilation syndrome. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1986; 22: 201–205.
12. Smoller J.M., Pollak M.H., Otto M.W. et al. Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. Theoretical and clinical Considerations. Am. J. Respir. Crit. Med. 1996; 154: 7–16.
13. Овчаренко С.И., Дробижев М.Ю., Ищенко Э.Н. и др. Опыт применения тианептина при гипервентиляционном синдроме у больных бронхиальной астмой. Клин. фармакол. и тер. 2001; 10 (5): 61–63.
14. Global initiative for asthma. (Global strategy for asthma management and prevention, NHLBI / WHO workshop report, March 1993). — National Institutes of Health / National Heart, Lung, and Blood Institute, Publ. N. 1995, 95–3659.
15. The Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. 1997.
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика/. М.: Практика; 1999. 32–36.
17. Ley R. The many faces of panic: psychological and physiological differences among three types of panic attacks. Behav. Res. Ther. 1992; 30: 347–357.
18. Harty H., Corfield D., Schwartzstein R., Adams L. External thoracic restriction, respiratory sensation, and ventilation during exercise in men. J. Appl. Physiol. 1999; 86 (4): 1142–1150.
19. Левашов М.И. Исследование общего, внутрилегочного газообмена и отдельных показателей гомеостаза при моделировании гипервентиляционных состояний: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М.; 1986.
20. Богуцкий Б.В., Бокиа В.Г., Карпицкий В.В. и др. Особенности функции дыхания и кровообращения при различных вариантах гипертонической болезни. Тер. арх. 1982; 5: 63–65.
21. Engstrom G., Wollmer P., Valind S. et al. Blood pressure increase between 55 and 68 years of age is inversely related to lung function: longitudinal results from the cohort study "Men born in 1914". J. Hypertens. 2001; 19 (7): 1203–1208.
22. Selby J.V., Friedman G.D., Quesenberry C.P. Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. Am. J. Epidemiol. 1990; 132 (3): 589.

23. Dager S.R., Strauss W.L., Marro K.I. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy investigation of hyperventilation in subjects with panic disorder and comparison subjects. *Am. J. Psychiatry* 1995; 152: 666–672.
24. Perna G.C., Marconi M., Battaglia A. et al. Subclinical impairment of lung airways in patients with panic disorder. *Biol. Psychiatry*. 1994; 36: 601–605.
25. Carr R.E., Lehrer P.M., Horston S.M., Jackson A. Effect of psychological stress on airway impedance in individuals with asthma and panic disorder. *Am. J. Epidemiol.* 1990; 132 (3): 589.
26. Кахновский И.М., Маринин В.Ф., Иванова И.Л. Гипервентиляционный синдром у больного с наследственной мезенхимальной дисплазией. *Тер. арх.*, 1997; 69 (3): 47–49.

Поступила 04.02.03

© МАРТЫНОВ В.Л., КЛЕМЕНОВ А.В., 2004

УДК 616.248-02:616.346-008.64

*В.Л. Мартынов, А.В. Клеменов*

## НЕДОСТАТОЧНОСТЬ БАУГИНИЕВОЙ ЗАСЛОНКИ КАК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Военно-медицинский институт ФПС РФ, Нижний Новгород

A FAILURE OF THE ILEOCECAL VALVE IN THE PATHOGENESIS OF ASTHMA

*V.L. Martynov, A.V. Klemenov*

### Summary

We examined 36 asthma patients having the ileocecal valve failure diagnosed during the irrigoscopy. Some clinical features of this co-morbidity were noted. Examination of the proximal gastrointestinal parts with endoscopy, probe duodenography and manometry revealed predominance of chronic duodenal obstruction and gastroesophageal reflux. High prevalence of small and large intestine dysbacteriosis and endogenous intoxication due to this was found. These changes allow to consider the ileocecal valve failure as a factor of asthma pathogenesis.

### Резюме

Обследованы 36 больных бронхиальной астмой (БА) с подтвержденной в ходе ирригоскопии недостаточностью баугиниевой заслонки (НБЗ). Отмечены клинические особенности подобного сочетания. При исследовании проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта в ходе эндоскопии, зондовой дуоденографии и поэтажной манометрии показана распространенность хронической дуоденальной непроходимости и гастроэзофагеального рефлюкса. Установлена высокая частота дисбактериоза толстого и тонкого кишечника и тесно связанной с ним эндогенной интоксикации. Выявленные изменения позволили рассматривать НБЗ как фактор патогенеза БА.

Связь бронхиальной астмы (БА) с состоянием желудочно-кишечного тракта общеизвестна, однако в основном она сводится к патогенетической роли гастроэзофагеального рефлюкса. При этом значение патологии иных отделов пищеварительной системы в возникновении бронхиальной обструкции может оказаться не менее существенным. Многолетний интерес к проблемам клапанной гастроэнтерологии дает нам основание рассматривать в качестве узлового пункта желудочно-кишечного тракта илеоцекальный клапанный аппарат. Его несостоятельность — недостаточность баугиниевой заслонки (НБЗ) — может приводить к серьезным последствиям, являясь пусковым механизмом многих патологических процессов. Отмеченная нами распространенность БА у лиц с НБЗ и ее клиническое своеобразие послужили осно-

ванием к более подробному изучению данного сочетания.

Обследованы 36 больных БА (5 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 13 до 65 лет (средний возраст  $40,8 \pm 2,0$  года), у которых в ходе ирригоскопии был документирован заброс бариевой взвеси в тонкий кишечник. Давность БА составляла от 1 до 34 лет, в среднем —  $8,2 \pm 1,6$  лет. Преобладающей формой заболевания являлась экзогенная — 27 человек (75 %); эндогенная имела место у 1 пациента (2,8 %), смешанная — у 8 (22,2 %). Среднетяжелое течение БА отмечено в 23 случаях (63,9 %), легкое и тяжелое — соответственно в 7 (19,4 %) и 6 (16,7 %).

Анализ анамнестических данных продемонстрировал большую роль атонических факторов в генезе клинических проявлениях БА. Связь приступов удушья

с пищевыми аллергенами отметило 19 больных (52,8 %), домашней пылью — 16 (44,4 %), пылью растений — 10 (27,8 %), лекарственными препаратами — 8 (22,2 %). Обращало на себя внимание значение неспецифических факторов: провоцирующее влияние физической нагрузки было ощутимым у 20 пациентов (55,6 %), холодного воздуха — у 19 (52,8 %). Для большинства больных (30 человек, или 83,3 %) типичным оказалось заметное преобладание ночных симптомов при относительно удовлетворительном самочувствии днем.

Иной особенностью наблюдаемых больных явилась распространенность внелегочных проявлений аллергии: крапивница и/или отек Квинке отмечены в анамнезе у 29 больных (80,6 %), аллергическим риносинуситом страдали 16 человек (44,4 %), сезонным конъюнктивитом — 8 (22,2 %), нейродермитом или экземой — 6 (16,7 %), мигренью — 5 (13,9 %).

Для изучения возможных патогенетических факторов БА, сопряженных с патологией клапанного аппарата кишечника, было предпринято более подробное исследование желудочно-кишечного тракта.

Наряду с клиническими проявлениями бронхиальной обструкции отмечались, а у ряда больных выходили на первый план жалобы на работу системы пищеварения. Наиболее частыми из них были отрыжка (в 77,8 % случаев), вздутие и урчание в животе (69,4 %), тошнота (63,9 %), боли по ходу кишечника (55,6 %), изжога (27,8 %), чувство горечи во рту (25 %), срыгивание пищи (16,7 %); половина пациентов страдала запорами. Указанные жалобы свидетельствовали о вовлечении в патологический процесс не только кишечника, но и проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта, их состояние было изучено в ходе эзофагогастродуоденоскопии, зондовой дуоденографии, поэтажной манометрии.

Проведенная эзофагогастродуоденоскопия документировала признаки эзофагита у 17 больных (47,2 %), гастрита — у всех больных, дуоденита — у 23 (63,9 %).

Существенные изменения были зафиксированы при изучении внутриполостного давления в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта в ход поэтажной манометрии методом открытого катетера с визуальной регистрацией показателей давления на аппарате Вальдмана, дополненной нагрузочной пробой с введением в 12-перстную кишку 100 мл теплого физраствора. Проведенное исследование продемонстрировало дуоденальную и желудочную гипертензию: среднее давление в 12-перстной кишке составило  $197,5 \pm 27,9$ , а в желудке —  $105,0 \pm 18,9$  мм вод. ст. при норме соответственно 80–130 и 60–80 мм вод. ст. Конкретные варианты манометрических кривых были представлены следующим образом: изолированная дуоденальная гипертензия имела место у 11 человек (30,6 %), дуоденальная гипертензия со "сбросом" в желудок — у 20 (55,6 %), "сброс" в желудок при отсутствии дуоденальной гипертензии — в 3 случаях (8,3 %) и норма — у 2 (5,6 %).

В ходе более пристального исследования двенадцатиперстной кишки методом зондовой дуоденографии практически у всех больных были отмечены нарушения ее моторики в виде антиперистальтики, замедленного опорожнения органа, дуоденогастральной и еюнодуоденальной рефлюксов.

Таким образом, результаты проведенного исследования наряду с проявлениями гастроэзофагеального рефлюкса у части больных с сочетанием НБЗ и БА документировали высокую частоту признаков хронической дуоденальной непроходимости. Их распространенность, по данным вышеуказанных методов инструментального исследования, приведена в таблице. Сочетание НБЗ, хронической дуоденальной непроходимости и БА кажется вполне закономерным. Представление о желудочнокишечном тракте как единой гидравлической системе [1] предполагает неизбежные изменения в вышележащих отделах пищеварительной системы при неполноценности илеоцекального запирающего аппарата. Повышение давления в тонкой кишке на почве рефлюксэнтерита с усилением гнилостных и бродных процессов и развитием лимфаденита в забрюшинном пространстве у основания верхних мезентериальных сосудов приводит к нарушению пассажа содержимого в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта. В свою очередь, хроническая дуоденальная непроходимость выступает основой формирования гастроэзофагеального рефлюкса [2] — важнейшего

Таблица  
Признаки хронической дуоденальной непроходимости у больных БА, протекающей на фоне НБЗ

Методы исследования и признаки	Распространенность признака, %
<b>Фиброгастродуоденоскопия</b>	
• антральный рефлюкс-гастрит	77,8
• присутствие желчи в желудке натошак	19,4
• зияние привратника	16,7
<b>Поэтажная манометрия</b>	
• дуоденальная гипертензия	86,1
• желудочная гипертензия	63,9
<b>Зондовая дуоденография</b>	
• антиперистальтика в 12-перстной кишке	61,1
• дуоденогастральный рефлюкс	58,3
• антиперистальтика в тощей кишке	47,2
• расширение 12-перстной кишки	30,6
• еюнодуоденальный рефлюкс	19,4
• дуоденостаз	13,9

провоцирующего фактора БА. Общеизвестными механизмами индуцирования бронхиальной обструкции при гастроэзофагеальном рефлюксе являются раздражение желудочным соком окончаний блуждающего нерва в нижней трети пищевода и микроаспирация кислой среды с химической стимуляцией рефлексогенных зон [3–6].

Все вышеуказанное позволяет нам отстаивать взгляд на хроническую дуоденальную непроходимость и гастроэзофагеальный рефлюкс как на неизбежное следствие НБЗ и рассматривать нарушения моторики проксимальных отделов желудочнокишечного тракта и их роль в генезе БА в контексте проблемы НБЗ.

Другим патогенетическим фактором БА, неизбежно сопряженным с НБЗ, является дисбактериоз кишечника. Роль нарушения нормального состава кишечной микрофлоры как фактора аллергизации организма хорошо известна. При дисбактериозе кишечника доказано снижение показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета [7]; установлена прямая корреляция выраженности дисбактериоза с концентрацией ЦИК, IgE, гистамина сыворотки крови, обратная — с уровнем иммуноглобулинов А и G, содержанием Т-лимфоцитов, состоянием их фагоцитарной активности [8–10].

По нашим наблюдениям, нарушение микробного пейзажа кишечника, подтвержденное бактериологическим исследованием копрокультуры, имело место у 32 больных (88,9 %), у большинства из них (28 человек) — II–III степени. Наиболее выраженные изменения отмечались со стороны анаэробной микрофлоры: полное отсутствие или дефицит бифидобактерий — у 25 больных, лактобактерий — у 17, избыточный рост кишечной палочки зафиксирован у 16 больных, ее лактозонегативных и гемолитических форм — у 12, другой условно патогенной флоры (протей, клебсиеллы) — у 12 больных.

Следствием избыточной микробной контаминации кишечника, неизбежно сопутствующей НБЗ, является аутоинтоксикация — отравление макроорганизма продуктами обмена и клеточными элементами микробов, заселяющих кишечник при дисбактериозе. Одним из наиболее активных биологических соединений, в избытке высвобождающихся при гибели микроорганизмов, является наружный компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий — эндотоксин, основные биологические свойства которого связаны с входящим в его состав липополисахаридом.

В норме макроорганизм надежно защищен от патологического воздействия эндотоксина рядом исправно функционирующих барьеров, в качестве которых выступают неповрежденная слизистая оболочка кишечника, наличие большого количества желчных кислот в просвете тонкой кишки, система фиксированных макрофагов печени [11]. Указанные механизмы в совокупности с особенностями биоценоза тонкой кишки (относительно небольшое содер-

жание грамотрицательной микрофлоры) препятствуют сколько-нибудь существенной эндотоксинемии. Однако в условиях неполноценности барьерной функции илеоцекального запирающего аппарата происходит массивное заселение тонкого кишечника чужеродной микрофлорой из толстой кишки, нарушающее в конечном итоге эту защиту. Угнетение клеточного и гуморального иммунитета способствует системной эндотоксинемии [12].

Бактериальная колонизация тонкой кишки оценивалась в настоящем исследовании непрямым методом по качественной реакции мочи на индикан. Индиканурия была характерна для 63,9 % больных БА, протекающей на фоне НБЗ. Средний уровень молекул средней массы, признанный универсальным показателем эндогенной интоксикации [13], оказался достоверно выше в указанной группе больных по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе из 12 больных БА, не страдающих НБЗ:  $0,35 \pm 0,01$  и  $0,24 \pm 0,03$  при длине волны спектрофотометра 242 нм ( $p < 0,001$ ).

Патогенетическое действие эндотоксина при БА может реализовываться через каскад рецепторных, иммунологических и метаболических нарушений. Следствием его повреждающего эффекта является генерализованная десенситизация  $\beta$ -адренорецепции, приводящая как к нарушению регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхиального дерева, так и к изменению состояния иммунной системы вследствие блокады регулирующего влияния  $\beta$ -адренорецепции на синтез реагиновых антител [14, 15]. Возможными механизмами реализации патогенетического действия эндотоксина выступают его способность изменять метаболизм арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути, вызывать активацию лейкоцитов и макрофагов, стимулировать синтез и выброс медиаторов воспаления [12, 116].

Итак, наряду с нарушением моторики проксимальных отделов желудочнокишечного тракта неизбежным следствием НБЗ являются такие значимые патогенетические факторы БА, как дисбактериоз кишечника и тесно связанная с ним эндогенная интоксикация.

В настоящее время БА рассматривается как болезнь с разнообразными и многочисленными механизмами развития [14]. Изучение их представляет большое практическое значение, поскольку позволяет индивидуализировать лечение, повысить его эффективность. Достаточно напомнить о месте регуляторов моторики и антисекреторных препаратов в профилактике приступов удушья при рефлюксиндуцированной БА [3, 4, 6]. Приведенные в настоящей работе факты заставляют внимательно относиться к состоянию илеоцекального клапанного аппарата как к фактору патогенеза БА и позволяют предположить, что устранение последствий НБЗ и оперативная коррекция самой илеоцекальной несостоятельности должны иметь несомненное значение в дифференцированной терапии больных БА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Витебский Я.Д. Основы клапанной гастроэнтерологии. Челябинск: Южно-Урал. кн. изд-во; 1991.
2. Циммерман Я.С., Телянер И.И. Синдром хронической дуоденальной непроходимости. Клин. мед. 2000; 78 (6): 4–10.
3. Бейтуганова И.М., Чучалин А.Г. Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 1998; 6 [17 (77)]: 1102–1107.
4. Пархоменко Л.К., Радбиль О.С. Желудочно-пищеводный рефлюкс и бронхиальная астма. Клин. мед. 1994; 72 (6): 4–7.
5. Clark C.L., Horwitz B. Complications of gastroesophageal reflux disease. Esophagitis, acid laryngitis, and beyond. Postgrad. Med. 1996; 100: 95–102.
6. Harding S.M., Richter J.E., Guzzo M.R. et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. Am. J. Med. 1996; 100 (4): 395–405.
7. Кочурко Л.И., Лиходед В.Г., Лобова Е.А. Показатели иммунитета к эндотоксину грамотрицательных бактерий при кишечном дисбактериозе. Журн. микробиол. 1998; 5: 25–27.
8. Винжегина В.А., Поташов Д.А., Соколова Т.О., Елисеева Л.Н. Особенности иммунного статуса больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в зависимости от стадии сопутствующего кишечного дисбактериоза. Рос. журн. Гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997; 7 (5, прил. 4): 290–291.
9. Валева К.Т., Краснощекова Е.Е., Ибятова Э.В., Бакалдина Н.П. Связь дисбактериоза кишечника с уровнем IgE. Казан. мед. журн. 1996; 77 (3): 198–199.
10. Полосухина В.А., Ужегова Е.Б., Бабаджанова С.С. Эффективность коррекции кишечного дисбактериоза у больных бронхиальной астмой. Тер. арх. 1989; 61 (3): 110–113.
11. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Яковлев М.Ю. и др. Дисбиоз — особенности клиники и лечения у лиц пожилого и старческого возраста. Клин. геронтол. 1999; 1: 37–41.
12. Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии. Арх. пат. 1996; 2: 8–13.
13. Гаврилов В.Б., Билуда М.М., Фурманчук Д.А. и др. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови. Клин. лаб. диагн. 1999; 2: 13–17.
14. Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т.1.
15. Veenendall G.H., Kool D.J., DeWildt D.J., Nijkamp P.P. Disturbance of mice tracheal  $\beta$ -adrenoceptor and cholinergic receptor function by Bordetella pertussis and its cell wall components. Agents and Action 1986; 19 (5-6): 366–367.
16. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Воробьев А.А. и др. Бактериальная эндотоксемия у детей с дисбиозом кишечника. Журн. микробиол. 1999; 3: 67–70.

Поступила 16.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.248-084

*В.И.Симаненков, А.В.Ледовая, И.Г.Ильяшевич*

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВТОРИЧНОЙ НЕЙРОРЕГУЛЯТОРНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

EFFICACY OF SECONDARY NEUROREGULATORY PREVENTION OF ASTHMA

*V.I.Simanenkov, A.V.Ledovaya, I.G.Ilyashevich*

#### Summary

A course of neuroregulatory therapy constituting artificial stable functional links (ASFS-II) was held in 29 patients with bronchial asthma. It was shown that the optimal photostimulation frequencies lay in a range of 45 to 50 Hz. Greater efficiency of a matrix with doxepin versus mianserin was established. Positive clinical dynamics during the neuroregulatory therapy was accompanied by significant changes in psychological and neuroendocrine status and also in pulmonary function parameters.

#### Резюме

Курсовая нейрорегуляторная терапия в виде искусственных стабильных функциональных связей (АСФС-II) проведена у 29 больных с экзогенной БА. Показано, что оптимальные частоты фотостимуляции лежат в диапазоне 45–50 Гц. При сравнении миансерина и доксепина установлена большая эффективность матрицы с доксепином. Позитивная клиническая динамика в ходе нейрорегуляторной терапии сопровождалась достоверными изменениями в психологическом и нейроэндокринном статусе, а также в показателях функции внешнего дыхания.

В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении бронхиальной астмы (БА). Ступенчатая терапия, принятая в качестве Международного консенсуса, недостаточно индивидуализирована [1].

В ряде исследований показана существенная роль средовых (в т. ч. психосоциальных) факторов в процессах модуляции течения заболевания [2]. Механизмы включения личностных нарушений в процес-

сы развития и течения БА изучены недостаточно [3]. Среди выявляющихся у больных БА личностных расстройств наибольший удельный вес имеют депрессивные и тревожные нарушения [4].

Одним из направлений коррекции психосоматических нарушений, выявляемых при БА, является нейрорегуляторная терапия [5]. К методам нейрорегуляторной терапии, наряду с биоадаптивным управлением, относится методика формирования искусственных стабильных функциональных связей (АСФС-II) [6].

С помощью этой методики возможно воздействовать на устойчивые патологические состояния путем их дестабилизации и последующей адаптивной перестройки за счет использования активированных резервов мозга. Формирование комбинированных АСФС-II заключается в том, что предварительно вводится этимизол, являющийся неспецифическим коннектором памяти (облегчает синаптическую передачу и усиливает синтез рибонуклеиновых кислот), а затем на фоне его действия однократно дается лекарственный препарат. После этого осуществляется сенсорная импульсная фотостимуляция с заранее подобранной индивидуально оптимальной частотой [7]. У больных БА метод АСФС-II, судя по доступной литературе, не применялся. Указанные предпосылки и послужили основанием для данного исследования.

Нейрорегуляторная терапия в виде оригинальной модификации АСФС-II проведена у 29 больных экзогенной (аллергической) формой БА в фазе ремиссии. Возраст больных колебался от 18 до 57 лет. Среди них: до 20 лет — 4 человека (3 мужчины и 1 женщина), до 30 лет — 8 человек (4 мужчины и 4 женщины), до 40 лет — 9 человек (2 мужчины и 7 женщин), до 50 лет — 7 человек (3 мужчины и 4 женщины), старше 50 лет — 1 человек (мужчина).

Распределение по тяжести течения заболевания (по Международному консенсусу): легкое — 14 человек, средней тяжести — 11 человек, тяжелое — 4 человека. Все пациенты не получали системной терапии глюкокортикоидами, а в качестве базисной терапии использовали ингаляционные  $\beta_2$ -симпатомиметики и метилксантины пролонгированного действия.

У 17 пациентов для формирования матрицы был использован трициклический антидепрессант с седативным действием доксепин в разовой дозе 25 мг, у 12 — тетрациклический антидепрессант миансерин (Леривон) в разовой дозе 15 мг [8].

Всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания в начале и в конце терапии на аппарате "Spirosivt-3 000", а также осуществлялась проба с фенотеролом (Беротеком).

Экспериментально-психологический раздел включал в себя такие психологические методики, как СМЛЛ (укороченный вариант ММРЛ), Фрайбургский личностный опросник (FPI), шкалу тревоги Спилбергера-Ханина [9, 10].

Биохимически изучалась ночная экскреция дофамина, норадреналина, адреналина, с помощью радио-

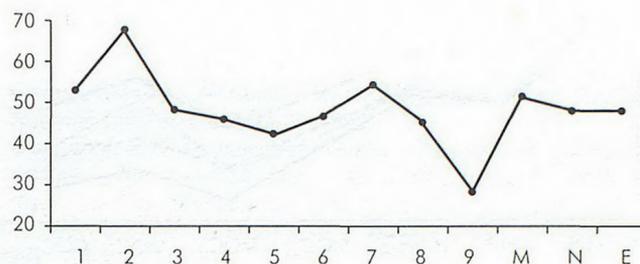


Рис. 1. Личностный профиль больных БА (по данным FPI)

иммунных методик определялись уровни кортизола, тироксина, трийодтиронина, инсулина, эстрадиола, тестостерона. Фотометрическим методом оценивались уровни гистамина и серотонина. Кроме исследования базального нейроэндокринного статуса, всем больным в динамике проводился "малый" декса-метазоновый тест с нагрузкой 0,5 мг препарата [8].

В результате исследования было установлено, что предпочтительный диапазон частот лечебных фотостимуляций у абсолютного большинства пациентов с БА составил от 45 до 50 гц. В определенной степени выбор оптимальной частоты фотостимуляции может рассматриваться в качестве скринингового дифференциального показателя, поскольку при гипертонической и язвенной болезни предпочтительные диапазоны иные [6, 11].

При проведении психологического обследования установлено, что больные БА отличаются высокой спонтанной агрессивностью, малой откровенностью и высоким уровнем личностной тревожности (рис. 1).

После завершения нейрорегуляторной терапии по клинической эффективности каждая из групп разделилась на две — с выраженным клиническим эффектом и отсутствием такового. В группе, где препаратом для формирования матрицы долговременной памяти был доксепин, количество больных с выраженным клиническим эффектом составило 12 человек, где Леривон — 5. Течение заболевания у этих пациентов можно оценить как легкое. Отсутствие эффекта АСФС-II наблюдалось у пациентов со среднетяжелым течением соматогенной БА. Таким образом, эффективность нейрорегуляторной терапии в группе с формированием матрицы на доксепине оказалась выше (рис. 2).

Клиническое улучшение течения БА в ходе нейрорегуляторной терапии с формированием матрицы на Леривоне не сопровождалось достоверной позитив-



Рис. 2. Распределение больных по клинической эффективности



Рис. 3. Динамика ФВД в ходе нейрорегуляторной терапии

ной динамикой параметров функции внешнего дыхания (ФВД) (рис. 3). Отсутствие клинического эффекта проводимой терапии сочеталось с некоторым ухудшением базальных параметров ФВД (достоверное снижение МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub>,  $p < 0,05$ ) и увеличением реакции мелких бронхов на Беротек. Это позволяет предполагать, что наряду с блокадой пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов терапия с использованием Леривона может повышать чувствительность постсинаптических  $\beta_2$ -адренорецепторов [12]. Улучшение течения БА при формировании матрицы на доксепине сопровождалось улучшением показателя МОС<sub>75</sub> ( $p = 0,04$ ) с уменьшением реакции бронхиального дерева на беротек. Указанная позитивная динамика может быть связана с усилением норадренергической активации [13] (рис. 4).

При исследовании гормонального и медиаторного профиля больных отмечено повышение базальных уровней эстрадиола у мужчин ( $p = 0,05$ ), гистамина ( $p = 0,01$ ) и серотонина ( $p = 0,005$ ) во всей группе, по сравнению с нормативными (рис. 4).

Эффективность лечения больных зависела от психосоматических особенностей пациентов. Выраженный клинический эффект на доксепине отмечался у больных с тревожно-депрессивным личностным расстройством. Нейрогормональная характеристика этой группы включала в себя более высокий исходный уровень кортизола и более низкий уровень трийодтиронина в плазме. Исходные уровни гистамина и серотонина были значительно ниже, чем в группе с отсутствием клинической эффективности. Уровень эстрадиола у мужчин значительно увеличивался после проведения курса нейрорегуляторной терапии, повышался уровень гистамина и серотонина в плазме. Положительный эффект в данном случае связан с наличием у пациентов депрессивных расстройств в начале лечения и уменьшением депрессивной симптоматики на фоне увеличения серотонина.

В группе с отсутствием клинической эффективности при проведении нейрорегуляторной терапии значительно снижалось содержание в крови гистамина и серотонина.

Отсутствие признаков социально-психологической дезадаптации и снижение уровней гистамина и серотонина в ходе нейрорегуляторной терапии можно рассматривать в качестве индикаторов ее низкой эффективности.

При проведении АСФС-II с антидепрессантом Леривон (миансерин) у больных снижался уровень кортизола и тироксина, повышался уровень серотонина. Одновременно повышалась экскреция адреналина и норадреналина. У пациентов с выраженным клиническим эффектом нейрорегуляторной терапии с формированием матрицы на Леривоне отмечалась тенденция к снижению настроения и психологическая закрытость. В эндокринном статусе исходно отмечался более низкий уровень тестостерона. После проведения нейрорегуляторной терапии в этой группе значительно возрос уровень серотонина в крови, повысился уровень эстрадиола у мужчин и снизился его уровень у женщин.

Больные с отсутствием клинической эффективности нейрорегуляторной терапии характеризовались эмоциональной лабильностью и экстравертированностью. В ряде случаев присутствовал истериформный радикал. У этих пациентов достоверных изменений в

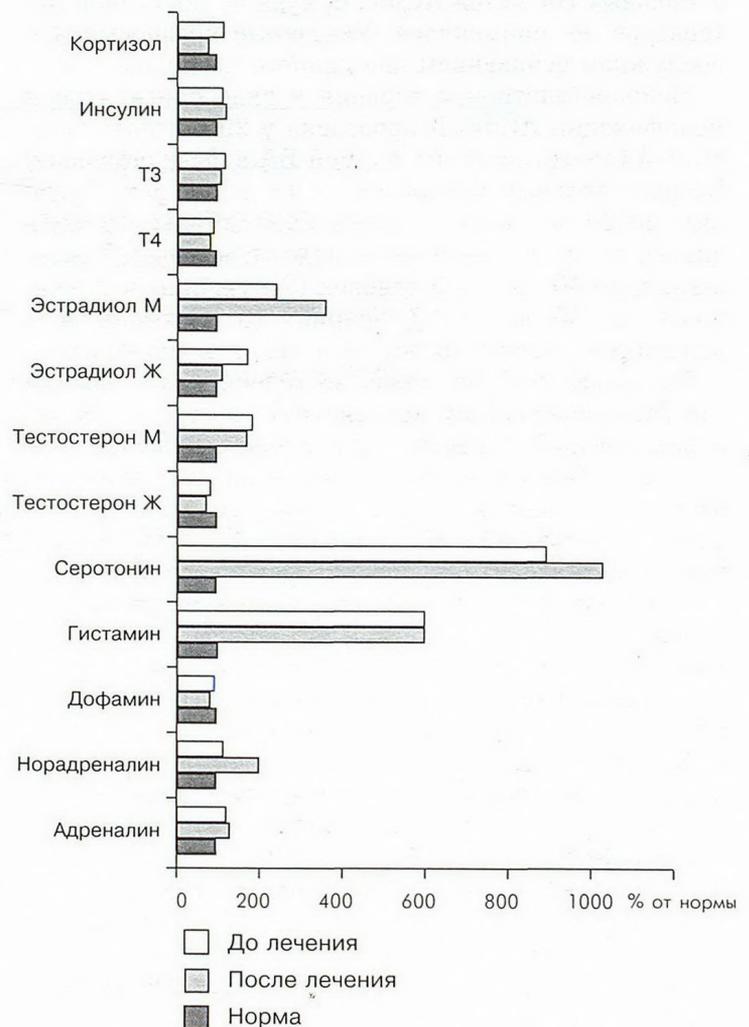


Рис. 4. Динамика уровней гормонов и медиаторов в ходе нейрорегуляторной терапии

нейроэндокринном статусе под влиянием нейрорегуляторной терапии не происходило. Проведение нейрорегуляторной терапии сопровождалось усилением реактивности дофаминового звена симпатoadrenalной системы ( $p = 0,03$ ), а также существенным увеличением экскреции адреналина при проведении дексаметазонового теста ( $p = 0,02$ ).

Таким образом, прогностическим индикатором высокой эффективности нейрорегуляторной терапии с формированием матрицы на Леривоне является выраженный рост экскреции адреналина в условиях дексаметазонового теста до начала лечения.

Проведенное исследование позволяет считать, что при интермиттирующих (легких) вариантах смешанной БА и наличии признаков тревожно-депрессивных личностных расстройств нейрорегуляторная терапия может рассматриваться в качестве эффективного инструмента вторичной профилактики заболевания. Описанные нейроэндокринные индикаторы высокой эффективности нейрорегуляторной терапии позволяют осуществлять дифференцированное формирование матрицы АСФС-II. При этом более эффективным является использование матрицы на докsepине. К существенным достоинствам нейрорегуляторной терапии можно отнести однократность применения психотропного средства, что позволяет избежать негативных эффектов лекарственного взаимодействия, характерных для полипрагмазии, типичной в лечении БА [14]. Проведенное нами проспективное наблюдение позволяет утверждать, что у значительной части пациентов лечебно-профилактические эффекты нейрорегуляторной терапии сохраняются в течение года после ее завершения.

Представленные данные позволяют сделать заключение, что нейрорегуляторная терапия в виде АСФС-II может с успехом включаться в комплекс мероприятий по вторичной профилактике и реабилитации больных БА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health; 1992.
2. Филиппов В.П. Психосоматические соотношения при бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1976.
3. Федосеев Г.Б., Куприянов С.Ю. Бронхиальная астма как способ патологической адаптации к микросоциальной среде. Тер. арх. 1985; 5: 31-36.
4. Жидких Б.Д., Шклярова Б.С. Личностные особенности больных бронхиальной астмой. В кн.: III Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Тезисы докладов. СПб.; 1992. 123.
5. Miller N.E. Biofeedback. Psychol. Today 1985; Febr.: 54-59.
6. Дорничев В.М., Смелкова Л.А., Иванов А.Н. Нейрорегуляторная коррекция вегетососудистых нарушений. В кн.: IV Всесоюзный съезд терапевтов: Тезисы докладов. М.; 1986. 32-35.
7. Смирнов В.М., Бородкин Ю.С. Артифициальные стабильные функциональные связи. Л.: Медицина; 1979.
8. Нуллер Ю.Л. Современные антидепрессанты в лечении депрессий. Обозр. психиатр. и мед. психол. им. В.М.Бехтерева 1993; 4: 102-109.
9. Кабанов М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. Л.: Медицина; 1983.
10. Крылов А.А., Ронгинская Т.И. Исследование личности с помощью модифицированной формы "В" опросника РР1. В кн.: Крылов А.А. (ред.) Практикум по экспериментальной и прикладной психологии. Л.; 1990. 51-60.
11. Порошина Е.Г. Психосоматические нарушения и их нейрорегуляторная коррекция в фазе ремиссии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1994.
12. Hataoka J., Okayama M., Sudi M. et al. Decrease in p-adrenergic receptors of lymphocytes in spontaneously occurring acute asthma. Chest 1993; 104 (2): 508-514.
13. Inoue H., Ichtnesse M., Miuro M. et al. Noradrenergic inhibitory nervous systems in the airways. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143 (3, pt 2): 15-17.
14. Федосеев Г.Б. Проблемы этиологии и патогенеза бронхиальной астмы и возможности немедикаментозного лечения. Пульмонология 1993; 2: 73-80.

Поступила 29.05.2000

*В.Н.Минеев, И.И.Нестерович, Н.Н.Лукашевская, А.В.Андреева*

## ИССЛЕДОВАНИЕ МЕМБРАНО-РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА ЭРИТРОЦИТОВ С ПОМОЩЬЮ ЭКЗОГЕННОГО ЦАМФ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова,  
кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В.Чернуцкого

STUDY OF MEMBRANE-RECEPTOR ERYTHROCYTE COMPLEX IN BRONCHIAL ASTHMA  
BY MEANS OF EXOGENOUS CYCLIC AMP

*V.N.Mineev, I.I.Nesterovich, N.N.Lukashevskaya, A.V.Andreeva*

### Summary

The aim of the study was to establish peculiarities of regulatory effects of exogenous cyclic AMP (ex-cAMP) on membrane-receptor erythrocyte complex in bronchial asthma (BA). Healthy controls, patients with atopic and non-atopic BA were examined. BA patients taking oral glucocorticoides were included in a separate group.

The intercellular cooperation (erythrocyte aggregation influenced by the ex-cAMP, the patent № 2058551) was used as a model. An effect of the ex-cAMP in atopic BA — inhibition of the erythrocyte aggregation — was analogous to those in healthy. The non-atopic BA patients showed the inverse effect which was acceleration of the erythrocyte aggregation. The data are discussed in term of membrane-receptor disturbances in BA, in particular of the regulatory effect of ex-cAMP on the membrane-receptor erythrocyte complex bypassing the  $\beta$  adrenoreceptors in atopic BA.

### Резюме

Цель исследования — установить особенности регуляторного влияния экзогенного циклического АМФ (цАМФ) на мембрано-рецепторный комплекс эритроцитов при бронхиальной астме (БА). В качестве модели выбран процесс межклеточной кооперации — агрегация эритроцитов под воздействием экзогенного цАМФ (патент № 2058551). Обследованы практически здоровые лица, больные атопической БА и неатопической БА, отдельную группу составили больные БА, получающие системные глюкокортикоиды. У практически здоровых лиц воздействие экзогенного цАМФ приводит к существенному торможению агрегации эритроцитов. При АБА тормозящий эффект экзогенного цАМФ значительно более выражен, чем в группе практически здоровых лиц. При НАБА наблюдается иной эффект экзогенного цАМФ — существенное ускорение оседания эритроцитов. Полученные данные обсуждены с позиции мембранно-рецепторных нарушений при БА, в частности, обсуждается возможность регулирующего эффекта экзогенного цАМФ на мембрано-рецепторный комплекс эритроцитов при АБА в обход  $\beta$ -адренорецепторов.

По современным представлениям, цАМФ, равно как и цГМФ, рассматривают не только как вторичные внутриклеточные мессенджеры самых разнообразных гормонов, биологически активных веществ, но и как экзогенные регуляторы клеточных функций с участием мембранных рецепторов для этих циклических нуклеотидов.

Во многих клетках, в том числе и эритроцитов человека, обнаружены специфические, обладающие высоким сродством рецепторы к цАМФ [1, 2]. Важно, что рецепторные характеристики весьма близки в эритроцитах и лимфоцитах. Так, на мембране лимфоцитов выявлены [3] участки с высоким сродством к цАМФ ( $K_d = 1,8 \times 10^{-8}$  М), а общая емкость составила 2,7 нмоль на 1 мг белка, что весьма близко

аналогичным показателям, полученным для мембран эритроцитов (5 нмоль на 1 мг белка) [4].

Клинические исследования рецепторов к цАМФ немногочисленны и стимулируются перспективами терапевтического применения этого нуклеотида.

При бронхиальной астме (БА) подобных исследований нам не встретилось. Наше внимание к рецепции экзогенного цАМФ обусловлено не только возможностью получить дополнительную информацию о состоянии мембрано-рецепторного комплекса эритроцитов, но и тем интересом, который вызван новой функциональной ролью экскреции цАМФ как быстрого способа прекращения действия гормонального сигнала [4].

В качестве модели нами выбран процесс межклеточной кооперации в форме агрегации эритроцитов

под воздействием экзогенного цАМФ. За методическую основу взята оценка скорости оседания эритроцитов (СОЭ), зависящая главным образом от агрегации эритроцитов.

### Материал и методы

Обследованы практически здоровые лица ( $n = 8$ ), больные atopической БА (АБА,  $n = 16$ ) и неатопической БА (НАБА,  $n = 20$ ), отдельную группу составили больные БА, получающие системные глюкокортикоиды (Горм. (+),  $n = 7$ ).

Гепаринизированную кровь по 0,5 мл, взятую из локтевой вены, помещали в пробирку № 1, содержащую 50 мкл 0,9%-ного раствора хлористого натрия, и в пробирку № 2, содержащую 90 мкг циклического аденозинмонофосфата ("Serva"), растворенного в 50 мкл 0,9%-ного раствора хлористого натрия. Сразу же после перемешивания содержимое пробирок набирали в откалиброванные капилляры Панченкова № 1 и № 2 (соответственно номерам пробирок), которые помещали на 0,5 ч в термостат при температуре 37 °С. Затем регистрировали значения оседания эритроцитов в мм в капиллярах № 1 и № 2.

На основе оценки оседания эритроцитов при воздействии экзогенного цАМФ разработано изобретение: патент № 2058551.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования СОЭ при воздействии экзогенного цАМФ представлены в таблице.

Как видно из таблицы, у практически здоровых лиц воздействие экзогенного цАМФ приводит к существенному торможению агрегации эритроцитов. Эффект, аналогичный данному, показан ранее для тромбоцитов [4].

Таблица

Оседание эритроцитов при воздействии экзогенного цАМФ у практически здоровых лиц и у больных БА

Группы	Оседание эритроцитов, мм / ч, $M \pm m$		
	исходное	в присутствии цАМФ	$P_{1-2}$
Здоровые $n = 8$	16,5 ± 1,9	7,5 ± 2,0	< 0,010
АБА $n = 16$	21,3 ± 2,2 $p_{I-II} > 0,05$	2,2 ± 0,3 $p_{I-II} < 0,002$	< 0,001
НАБА $n = 20$	28,4 ± 2,2 $p_{I-III} < 0,01$ $p_{II-III} < 0,05$	59,6 ± 3,7 $p_{I-III} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$	< 0,001
Горм. (+) $n = 7$	12,6 ± 1,5 $p_{I-IV} > 0,05$ $p_{III-IV} < 0,001$	18,4 ± 2,1 $p_{I-IV} < 0,01$ $p_{III-IV} < 0,001$	< 0,050

Весьма важно, что при АБА тормозящий эффект экзогенного цАМФ значительно более выражен, чем в группе практически здоровых лиц. Так, если средняя СОЭ у практически здоровых лиц при воздействии цАМФ уменьшилась в 2,2 раза, то при АБА этот показатель составил 9,7 раза, причем статистически достоверны и различия между показателями скорости оседания после воздействия цАМФ.

Таким образом, при АБА регуляторный эффект экзогенного цАМФ значительно выше, чем у здоровых лиц. Предстоит еще исследовать, за счет какого параметра (увеличение плотности рецепторов для цАМФ или увеличение их аффинности) обеспечивается выявленное повышение чувствительности к экзогенному цАМФ при АБА.

Исходя из полученных данных и учитывая хорошо известные регуляторные эффекты цАМФ в отношении аллергических реакций, высвобождения медиаторов воспаления, регуляции бронхиального тонуса, можно сделать вывод о возможности коррекции основных патогенетических механизмов при БА с помощью экзогенного цАМФ и его аналогов. Реальность такого подхода при ряде заболеваний серьезно обсуждается Н.А.Федоровым и соавт. [4].

Для АБА предлагаемый путь контроля над аллергическим процессом, на наш взгляд, особенно важен, учитывая блокаду  $\beta$ -адренорецепторного пути повышения внутриклеточного содержания цАМФ [5].

Таким образом, регулирующий эффект экзогенного цАМФ при АБА может быть осуществлен в обход  $\beta$ -адренорецепторов.

Думается, что именно этот путь негативного контроля, по крайней мере частично, вероятно, обеспечивает клинический эффект разгрузочно-диетической терапии, принимая во внимание повышение плазменного и тканевого содержания цАМФ при голодании, отмеченное еще в 1978 г. [6].

Поразительно, что аналогичный подход к регуляции иммунных функций лимфоцитов в обход дефектного мембрано-рецепторного комплекса, опосредующего нейrogормональные влияния, постулирован при хроническом лимфолейкозе [4].

При НАБА наблюдается иной эффект экзогенного цАМФ — существенное ускорение оседания эритроцитов.

Логично предположить, что в основе подобного реагирования эритроцитов на воздействие цАМФ лежит влияние этого циклического нуклеотида на формирование электрокинетического потенциала эритроцитов, определяющего их агрегацию. Роль кальция, усиливающего агрегацию эритроцитов, хорошо известна. С другой стороны, кальций-зависимыми являются такие основные патохимические и патофизиологические механизмы БА, как высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток, отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекреция слизи бронхиальными железами, спазм гладкой мускулатуры бронхов [7].

К настоящему времени накапливаются факты, свидетельствующие о контроле цАМФ эффектов, связан-

ных с кальцием. Так, от концентрации цАМФ зависит закрытие рецептор-зависимых  $\text{Ca}^{++}$ -каналов [8]. Этот эффект цАМФ опосредован, по-видимому, активацией протеинкиназы А, которая фосфорилирует белок, образующий воротную часть канала.

Инактивация рецептор-зависимых  $\text{Ca}^{++}$ -каналов происходит и при стимуляции  $\text{Ca}^{++}$ -активируемой фосфолипид-зависимой формы протеинкиназы — протеинкиназы С [9] одним из продуктов расщепления полифосфоинозитидов — диацилглицерином. Другой продукт — инозит трифосфат, поступая в цитозоль, приводит к высвобождению кальция из внутриклеточных пулов.

По имеющимся экспериментальным данным, роль рецепторов для экзогенных циклических нуклеотидов выполняют, вероятно, цАМФ-зависимые протеинкиназы мембран клеток [4]). В мембранах эритроцитов человека содержится активная цАМФ-зависимая протеинкиназа, регуляторная субъединица, которая является, по-видимому, рецептором для внеклеточного цАМФ [6].

Циклический АМФ способен проникать через мембрану и накапливаться в эритроцитах. Известен целый ряд регуляторных эффектов экзогенного цАМФ, связанных с эритроцитами. Во-вторых, экзогенный цАМФ стимулирует фосфорилирование мембранных белков, активирует трансметилирование фосфолипидов, увеличивает потребление глюкозы.

В присутствии дибутирильного производного цАМФ увеличивалась фильтруемость эритроцитов, прямо коррелирующая со временем инкубации [4]. Аналогичный эффект проявлял и адреналин. С другой стороны, дибутирил-цГМФ оказывал противоположное действие — ухудшал реологические свойства эритроцитов, замедляя фильтрацию. Хорошим клиническим примером регуляции реологических свойств эритроцитов с помощью цАМФ является применение препаратов типа Трентала при нарушении микроциркуляции. В основе лечебного эффекта лежит уменьшение ригидности эритроцитарной мембраны, опосредованной увеличением уровня цАМФ [4].

Считается, что эритроциты, не обладая системой внутриклеточных мембран, подобной эндоплазматическому ретикулуму, в качестве цитоплазматического буфера кальциевых ионов в условиях перегрузки ими могут использовать кальмодулин [10].

Отметим, что получены данные о сильном ингибирующем влиянии цАМФ на обмен фосфоинозитидов [11].

Таким образом, повышение агрегации эритроцитов при воздействии цАМФ при НАБА может быть обусловлено целым рядом изменений, приводящих к внутриклеточному содержанию  $\text{Ca}^{++}$ .

К таким изменениям можно отнести прежде всего изменения в фосфоинозитидном обмене в условиях активации холинергической системы, что характерно для НАБА [7].

Обсуждая взаимоотношения цАМФ и кальция, отметим, что эти взаимоотношения крайне сложны, и приходится признавать, что нет четких представле-

ний о механизмах совместного функционирования цАМФ и кальция [12].

И еще одно замечание, касающееся кальция. Существование специфических  $\text{Ca}^{++}$ -каналов в эритроцитах оспаривается; отмечается, что система входа кальция обладает одинаковым сродством к  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , но и в этом случае предполагается увеличение содержания кальция в клетках за счет активации  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ -обмена [13], тем более, что для БА характерно высокое содержание кальция в сыворотке крови [7]. Вместе с тем считается, что большое значение для регуляции внутриклеточного кальциевого гомеостаза при БА имеет активность  $\text{Ca}^{++}$ -АТФазы [13]. Этими авторами обнаружено существенное снижение активности этого фермента, причем, как отмечают авторы, наибольшее отклонение (на 40–60 %) выявлено у больных НАБА.

Отмечается также, что у больных, постоянно получающих глюкокортикоиды, также наблюдалось снижение активности АТФазы, но менее выраженное, чем у больных, которые не принимали этих гормонов.

Обсуждая эффект экзогенного цАМФ при НАБА, нельзя не учитывать важной роли цАМФ в регуляции в эритроцитах анионной проницаемости, в частности, анионов хлора [14]. Повышение проницаемости приводит к деполяризации эритроцитарной мембраны, что, в свою очередь, уменьшает электрокинетический потенциал эритроцитов и способствует их агрегации.

Таким образом, можно предположить, что при НАБА имеются изменения, касающиеся белка полосы 3, ответственного за анионный транспорт.

Любопытно, что аналогичные изменения в эритроцитах (повышение концентрации аниона хлора, увеличение содержания полосы 3, деполяризация мембраны, уменьшение потенциала) убедительно показаны при гипертонической болезни [9], гораздо чаще наблюдавшейся при НАБА, чем при АБА.

Полагают [13], что активация ион-транспортирующих систем с участием хлора, отмеченная на примере эритроцитов, при БА и, особенно, при НАБА, может иметь прямое отношение к гиперсекреции слизи и нарушению мукоцилиарного клиренса, характерным признакам НАБА, особенно ее так называемого холинергического варианта. Таким образом, можно предположить, что характер ответа мембрано-рецепторного комплекса эритроцитов на воздействие экзогенного цАМФ при НАБА отражает, по-видимому, не только действие  $\text{Ca}^{++}$  как основного внутриклеточного посредника, вызывающего деполяризацию, но, скорее, особенности целого ряда  $\text{Ca}^{++}$ -зависимых мембранных эффектов, включающих прежде всего фосфоинозитидный механизм.

Роль фосфоинозитидного механизма при БА пока достаточно не исследована, однако данные, свидетельствующие о сопряжении его с метаболизмом  $\text{Ca}^{++}$ , ацетилхолином, уровнем циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), дают основание предполагать его существенное участие в патогенезе НАБА.

Добавим также, что воздействие экзогенного цАМФ может привести к реципрокному повышению цГМФ в клетке по принципу отрицательной обратной связи [4]. Применение же дибутирильного аналога цГМФ вызывало трансформацию дискоцитов в сфероциты и эхиноциты, что сопровождалось уменьшением их фильтрационной способности и, на наш взгляд, могло обусловить повышение агрегации эритроцитов, наблюдаемое нами при НАБА.

Ответ на вопрос о механизмах, ответственных за повышение агрегации эритроцитов при воздействии экзогенного цАМФ при НАБА, следовало бы также искать и в особенностях других  $Ca^{++}$ -зависимых мембранных эффектах, таких как трансметилирование белков и фосфолипидов мембраны, активация метаболизма арахидоновой кислоты, протекающих с участием фосфолипазы-А<sub>2</sub>.

Учитывая, что глюкокортикоиды могут, как известно, влиять на указанные мембранные процессы, мы решили исследовать влияние экзогенного цАМФ у больных НАБА, получающих глюкокортикоидную терапию (табл.).

Из таблицы видно, что, действительно, глюкокортикоиды существенно снижают эффект экзогенного цАМФ, но не отменяют и не нормализуют его.

Вероятно, в этом проявляется вклад глюкокортикоидов в восстановление в мембране нормального липид-белкового микроокружения рецептора для цАМФ, хотя влияние на активность самого рецептора несущественно. Любопытны в этом отношении результаты корреляционного анализа в группе больных БА, не получающих глюкокортикоиды.

Если в группе больных АБА ( $n = 8$ ) выявлена высокая положительная корреляционная связь ( $r = +0,714$ ) между уровнем 11-ОКС в плазме крови и динамикой оседания эритроцитов за 60 мин при воздействии цАМФ, то у больных НАБА ( $n = 6$ ) корреляционная связь практически отсутствовала ( $r = -0,08$ ).

Таким образом, исследование мембрано-рецепторного комплекса эритроцитов с использованием экзогенного цАМФ выявило различия регуляторного эффекта этого циклического нуклеотида в зависимости от вариантов БА.

Весьма важным, на наш взгляд, является вывод о перспективной возможности использования при АБА воздействия на выраженность аллергического процесса, минуя  $\beta$ -адренорецепторный путь внутриклеточного накопления цАМФ. Напомним, что такой подход уже используется при хроническом лимфолейкозе [4].

Безопасность для здоровья человека подтверждена введением цАМФ здоровым добровольцам [15], а также беременным женщинам с угрозой преждевременных родов [16].

*Н.А.Федоров и др.* [4] суммируют уникальные данные об успешном использовании экзогенного цАМФ для лечения нейробластомы, веретеночелюстной саркомы, а также описывают собственный слу-

чай успешного лечения терминальной стадии острого лейкоза.

Насколько близка перспектива применения экзогенного цАМФ при БА, прогнозировать трудно, однако эффективности такого подхода, думается, можно ожидать именно при атопическом варианте заболевания.

Что же касается НАБА, то особенность регуляторного эффекта экзогенного цАМФ, по-видимому, в нарушении механизмов трансдукции сигнала, переключении сигнала на активацию  $Ca^{++}$ -зависимых процессов.

В аналитическом обзоре тенденций в молекулярной рецепторологии *Р.Н.Этингер* [17] подчеркивает факт наличия множественности механизмов трансдукции сигналов, осуществляемых рецептором. В частности, возможность переключения сигналов допускается при активации ограниченного протеолиза, тем более, большая группа протеаз является  $Ca^{++}$ -зависимой. Активация же процесса ограниченного протеолиза респираторной вирусной инфекцией, пневмококком и *H.influenzae* — наиболее частыми возбудителями инфекционного поражения дыхательных путей при БА — хорошо известна [18].

Надо признать, что трактовка полученных данных неоднозначна и отражает, по-видимому, новизну и малую изученность проблемы рецепторов для экзогенного цАМФ, а также неизученность путей передачи сигнала, координации различных механизмов трансдукции в данной сигнальной системе.

Во всяком случае, очевидным является различие характера рецепторного влияния экзогенного цАМФ при различных вариантах БА.

В заключение приведем клинический пример, иллюстрирующий ряд рассмотренных положений.

Больная З., 33 года. Клинический диагноз: НАБА, течение средней тяжести, фаза обострения. ОРВИ от 22.11.91. Астматический статус от 26.11.91. Сопутствующий диагноз: сахарный диабет II типа (компенсированный).

Больна 14 лет, первый приступ развился на фоне ОРВИ, спровоцирован эмоциональным стрессом.

Помогали Астмопент, Эфедрин, Теофедрин.

Через 6 лет от начала заболевания развился левосторонний пневмомедиастинум.

Неоднократно на фоне ОРВИ возникали обострения заболевания, получала антибиотики.

После родов (через 9 лет от начала заболевания), а также переезда на другую квартиру в течение 3 лет отмечалась фаза ремиссии заболевания.

Наследственность в отношении аллергических заболеваний неотягощена.

Признаков пищевой, лекарственной непереносимости не отмечает. При кожном аллергологическом тестировании выявлена повышенная чувствительность к аллергенам домашней пыли и пыльце злаков. При контакте с домашней пылью — вазомоторный ринит.

Перенесла 2 операции на молочной железе (липома, фиброаденома). После последней операции стала отмечать накопление избыточного веса, повышение артериального давления и содержания сахара в крови (принимала вначале Адебит).

При поступлении в клинику заболевание трактовалось как БА с преимущественным атопическим механизмом. Однако эозинофилии крови не наблюдалось, а при цитологическом исследовании мокроты выявлена небольшая эозинофилия и признаки небольшого воспалительного процесса.

Наблюдалось некоторое повышение содержания 11-ОКС в плазме крови — 17,3 мкг %. СРБ не обнаруживался.

С учетом сопутствующего ожирения, решено было провести разгрузочно-диетическую терапию.

При специальном исследовании, проводимом до начала разгрузочно-диетической терапии, выявлена парадоксальная реакция на экзогенный цАМФ (ускорение оседания эритроцитов).

Таким образом, все показатели, характеризующие состояние мембрано-рецепторного комплекса эритроцитов, указывали на неатопический генез заболевания.

Данный клинический случай привлек наше внимание, прежде всего, потому, что на 4-й день разгрузочно-диетической терапии возникло обострение заболевания, а на 8-й день развился астматический статус.

Как уже упоминалось, при голодании отмечается повышение плазменного и тканевого содержания цАМФ, что в рамках рассматриваемой нами концепции о внерецепторном пути регуляторного влияния экзогенного цАМФ может, по крайней мере частично, обеспечивать клинический эффект разгрузочно-диетической терапии при АБА.

В случае НАБА экзогенный цАМФ запускает, по видимому, каскад вторичных патогенетических механизмов, поэтому возникновение астматического статуса на фоне разгрузочно-диетической терапии у больной БА, у которой выявлена характерная для НАБА реакция на цАМФ, не кажется случайной. Подобная трактовка, конечно, весьма гипотетична, но, во всяком случае, обнаруженное нарастание агрегации эритроцитов при воздействии экзогенного цАМФ при НАБА может иметь вполне реальное воплощение, обеспечивая вклад в нарушения микроциркуляции, характерные для НАБА и ее осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Suzuki K., Suzuki S., Terao T. et al. Purification and some properties of a cyclic AMP-binding protein from human erythrocyte membrane. *J. Biochem (Tokyo)* 1982; 92 (3): 845–853.
2. Tsukamoto T., Yamakawa J. Effects of the cytosol fraction and ATP on the kinetics of cAMP binding to human erythrocyte membranes. *Biochem. Int.* 1988; 16 (2): 253–257.
3. Wedner H.J. Biochemical events associated with lymphocyte activation. *Surv. Immunol. Res.* 1984; 3 (4): 295–303.
4. Федоров Н.А., Радуловацкий М.Г., Чехович Г.Е. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине. М.: Медицина; 1990.
5. Минеев В.Н. Особенности мембрано-рецепторных нарушений в патогенезе аллергических заболеваний. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Общая аллергология. СПб.: Нордмед-Издат; 2001; т.1: 504–517.
6. Goldstein D.E., Sutherland C.A., Curnow R.T. Altered mechanism of glucagon-mediated hepatic glycogenolysis during long term in the rat // *Metabolism* 1978; 27 (10): 1491–1498.
7. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т.1–2.
8. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. М.: Наука; 1994.
9. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.: Медицина; 1987.
10. Левицкий Д.О. Кальций и биологические мембраны. М.: Высшая школа; 1990.
11. Nishizuka Y. Turnover of inositol phospholipids and signal transduction. *Science* 1984; 225 (4668): 1365–1370.
12. Перцева М.Н. Молекулярные основы развития гормонокомпетентности. Л.: Наука; 1989.
13. Орлов С.Н., Баранова И.А. Транспорт катионов в эритроцитах при бронхиальной астме. *Пульмонология* 1991; 1: 35–39.
14. London R.D., Lipkowitz M.S., Sinert R.H., Abramson R.G. Modulation of ionic permeability in a nonpolarized cell: effect of cAMP. *Am. J. Physiol.* 1989; 257: 985–993.
15. Levine R.A., Vogel J.A. Cardiovascular and metabolic effects of adenosine-3',5'-monophosphate in vivo. *Nature* 1965; 207 (5000): 987–988.
16. Chimura T. The treatment of threatened premature labor by drugs. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1980; 32 (10): 1620–1624.
17. Этингер Р.Н. Молекулярные аспекты изучения рецепторов: некоторые новые тенденции. *Успехи соврем. биол.* 1991; 111 (3): 384–399.
18. Вишнякова Л.А. Роль различных микроорганизмов и инфекционных процессов в возникновении и течении бронхиальной астмы. *Тер. арх.* 1990; 11: 59–62.

Поступила 08.01.03

*Я.Н.Шойхет, Т.В.Беднаржевская, И.В.Бахарева, В.И.Чурсина*

## ДИНАМИКА СРЕДНЕГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Алтайский государственный медицинский университет;  
Алтайская краевая клиническая больница; Алтайский диагностический центр, Барнаул

DYNAMICS OF MEAN PULMONARY ARTERY PRESSURE AND LUNG FUNCTION PARAMETERS  
IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS TREATED WITH DIFFERENT DRUGS

*Ya.N.Shoikhet, T.V.Bednarzhevskaya, I.V.Bakhareva, V.I.Chursina*

### Summary

The mean pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography and lung function were studied in 131 bronchial asthma patients. Nifedipine, phenoterol and ipratropium bromide in acute tests effectively decreased the pulmonary artery pressure. Two-week treatment with nebulized ipratropium bromide and phenoterol also decreased the pulmonary artery pressure and improved the lung function parameters. The influence of the drugs on the mean pulmonary artery pressure in the asthma patients depended on a portion of the residual volume in the total lung capacity and the peak expiratory flow rate.

### Резюме

Проведено исследование среднего давления в легочной артерии по данным эходоплеркардиографии и функции внешнего дыхания у 131 больного с бронхиальной астмой (БА). В "остром опыте" Нифедипин, фенотерол и ипратропиум бромид эффективно снижают давление в легочной артерии. Двухнедельное использование ипратропиума бромида и фенотерола в виде небулизируемого раствора снижает давление в легочной артерии, улучшает показатели функции внешнего дыхания. Эффективность воздействия препаратов на среднее давление в легочной артерии у больных БА определяется долей остаточного объема в общей емкости легких и пиковой скоростью выдоха.

В настоящее время отмечена тенденция роста числа больных бронхиальной астмой (БА) [1]. Одновременно наблюдается рост удельного веса пациентов с БА, первично признанных инвалидами, среди всех инвалидов с болезнями органов дыхания [2]. Причины инвалидизации — это и нарастание клинически тяжелых форм, и увеличение числа лиц с осложнениями в виде присоединения хронического легочного сердца. В предыдущие годы исследователи отрицали возможность развития легочной гипертензии с нарушением функции кровообращения у больных БА. Однако 20-летний опыт наблюдения показал, что рецидивирующая гипоксемия приводит к развитию легочной гипертензии, а затем и хронического легочного сердца у пациентов с БА [3]. В литературе имеются сведения об эффективности воздействия антагонистов кальция и бронхолитиков на гемодинамику малого круга [4, 5, 6]. Тем не менее рекомендаций по применению конкретных лекарственных препаратов для снижения давления в легочной артерии нет.

Цель исследования — оценить влияние препаратов различного механизма действия на легочную ги-

пертензию и функцию внешнего дыхания у больных БА, изучить возможность прогнозирования снижения давления в легочной артерии в зависимости от показателей функции внешнего дыхания (ФВД).

### Материалы и методы

Под наблюдением находился 131 больной БА различной степени тяжести. Всем пациентам проводилось исследование ФВД на аппарате *Masterlab* фирмы "Jaeger". Измерялись и анализировались такие показатели как общее сопротивление легких ( $R_{tot}$ ), общая емкость легких (TLC), функциональная остаточная емкость легких (FRC), остаточный объем легких (RV), доля остаточного объема в общей емкости легких ( $RV/TLC$ ), процентное отношение абсолютных цифр остаточного объема к абсолютному показателю общей емкости легких ( $RV/TLC$ ), резервный объем выдоха (ERV), жизненная емкость легких по вдоху (VC in), форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1-ю с ( $FEV_1$ ), индекс Тиффно ( $FEV_1/VC$ ), средняя макси-

мальная скорость выдоха (ММЕФ), максимальная объемная скорость выдоха (PEF), максимальный поток выдоха на уровне 25 %, 50 %, 75 % жизненной емкости легких (FEV<sub>25, 50, 75</sub>), доля остаточного объема в функциональной остаточной емкости легких (RV/FRC), доля объема форсированного выдоха за 1-ю с в форсированной жизненной емкости легких (FEV<sub>1</sub>/FVC). Использовались данные, выраженные в процентах от должной величины для каждого конкретного больного, скорректированные к условиям ВTPS. Показатели %RV/TLC, RV/FRC и FEV<sub>1</sub>/FVC — это процентное отношение абсолютных величин, полученных в результате измерения ФВД у больных БА. При проведении доплерэхокардиографии (ЭхоДКГ) определялось время ускорения кровотока (ВУК — в м/с), общее легочное сопротивление (ОЛС — в дин/с/см<sup>5</sup>), удельное легочное сопротивление (УЛС — в дин/с/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup>), среднее давление в легочной артерии (ДЛА — в мм рт. ст.), отрицательная разница ДЛА до и после "острого опыта" (ΔДЛА — в мм рт. ст.). Показатели рассчитывались по формуле *Maham G.* [7]. Вариантом нормы ВУК было 134,4 ± 1,8 м/с, ДЛА — 11,3 ± 0,7 мм рт. ст., ОЛС — 35,1 ± 5,8 дин/с/см<sup>5</sup>, УЛС — 74,4 ± 17,9 дин/с/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup>, рассчитанные при проведении ЭхоДКГ у 21 здорового добровольца.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики при помощи пакета прикладных программ *Microsoft Excel*. Определяли среднее арифметическое значение переменной (*M*) и стандартную ошибку средней величины (*m*). Достоверность различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента (*p*), при наличии более 2 групп применяли поправку Бонферрони [8]. Для подтверждения тесноты связи рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (*r*) и корреляционное отношение ( $\eta$ ) для измерения тесноты связи в случаях криволинейной регрессии [9].

## Результаты и обсуждение

Все пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от применения лекарственного препарата. В 1-й группе для проведения "острого опыта" использовали ипратропиум бромид, во 2-й — фенотерол, в 3-й — Нифедипин.

В 1-ю группу вошли 96 больных: 17 мужчин (17,7 %) и 79 женщин (82,3 %). БА легкой степени тяжести была диагностирована у 18 пациентов (19 %), средней степени тяжести — у 49 (51 %), тяжелой — у 29 человек (30 %). Базисную терапию (гормоны в таблетках или в ингаляционной форме) получали 41 больной (42,7 % пациентов). Обострение течения БА было признано у 35 больных (36 %). По данным ЭКГ, признаки хронического легочного сердца в виде блокады правой ножки пучка Гиса и нагрузки на правое предсердие (и/или правый желудочек) были зафиксированы у 9 пациентов (9,4 %). Во 2-й группе, состоящей из 27 пациентов

(15 женщин — 55 %, 12 мужчин — 45 %), БА легкой степени тяжести была у 5 пациентов (18,5 %), средней — у 14 (51,8 %), тяжелой — у 8 (29,7 %). Базисную терапию получали 14 человек (51,8 %). У 15 больных (55,5 %) состояние расценивалось как обострение. Изменения по ЭКГ были у 2 пациентов (7,4 %). В 3-ю группу входили 8 пациентов: 7 женщин (87,5 %) и 1 мужчина (12,5 %). Больных с легкой степенью тяжести БА не было, астма средней степени тяжести диагностировалась у 5 человек (62,5 %), тяжелой степени — у 3 (37,5 %). Базисную терапию до начала обследования получали 3 пациента (37,5 %). Обострение было у 4 больных (50 %). Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, по данным ЭКГ, была у 1 пациента (12,5 %). Таким образом, группы были сопоставимы по полу, тяжести заболевания, проценту пациентов, получавших базисную терапию, имевших изменения по ЭКГ.

Всем больным 1-й группы проводили исследование ФВД и ЭхоДКГ с измерением ДЛА до и после ингаляции 40 мкг ипратропиума бромида (Атровента). Показатели легочной гемодинамики представлены в табл. 1.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном (на 23,3 %) снижении ДЛА при одновременном уменьшении на 41 % ОЛС и УЛС. Пациенты с исходно нормальными цифрами ДЛА (17 человек — 17,7 %) реагировали на Атровент умеренно: разница ДЛА составляла 1,4 ± 0,8 мм рт. ст. У пациентов с уровнем среднего ДЛА больше 12,0 мм рт. ст. ΔДЛА равнялась 4,5 ± 0,4 мм рт. ст. В целом по группе снижение ДЛА составляло 3,8 ± 0,4 мм рт. ст. Одновременно с влиянием Атровента на ДЛА оценивалась эффективность его воздействия на показатель пиковой скорости выдоха (ПСВ). ПСВ до пробы составляла 260,7 ± 11,2 мл, после — 306,8 ± 11,1 мл (*p* = 0,04).

Таким образом, в "остром опыте" Атровент эффективно снижал среднее ДЛА, ОЛС и УЛС, одновременно увеличивая ПСВ на 15 %.

Вычисление коэффициента корреляции Пирсона между ΔДЛА и показателями ФВД 1-й группе пока-

Таблица 1

Показатели легочной гемодинамики до и после ингаляции Атровента

Показатели	До пробы		После пробы		<i>P</i> <
	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	
ВУК	112,5	1,9	124,1	1,6	0,03
ОЛС	144,0	9,8	84,5	5,2	0,001
УЛС	264,2	18,0	151,7	8,4	0,001
ДЛА	18,9	1,1	14,5	0,7	0,01

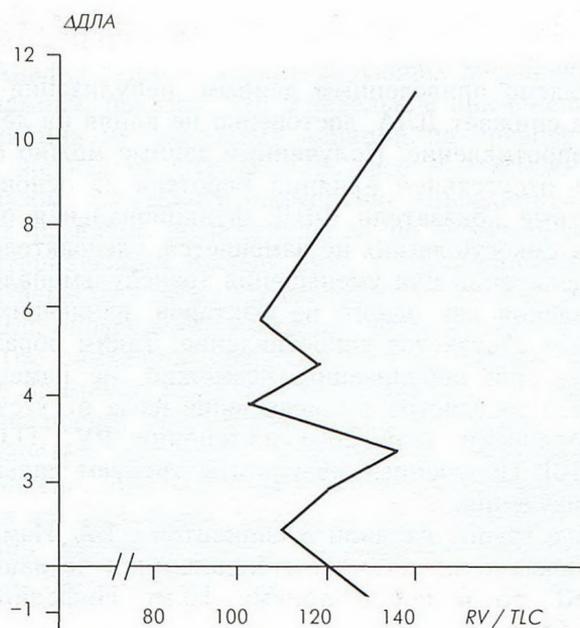


Рис. 1. Криволинейная корреляция

зало, что ни один показатель ФВД не имел достоверно значимую корреляцию с  $\Delta$ ДЛА. С учетом наличия криволинейной регрессии между некоторыми показателями ФВД и ДЛА было вычислено корреляционное отношение. На рис. 1 представлен пример криволинейной зависимости между  $\Delta$ ДЛА и RV/TLC.

Достоверными являлись корреляционные отношения между  $\Delta$ ДЛА и RV/TLC ( $\eta = 0,42$ ), RV ( $\eta = 0,34$ ), VC in ( $\eta = -0,35$ ), FVC ( $\eta = -0,34$ ), ERV ( $\eta = -0,31$ ), FRC ( $\eta = 0,31$ ) и FEV<sub>1</sub>/VC ( $\eta = -0,28$ ). Теснота связи между  $\Delta$ ДЛА и скоростными показателями подтверждалась достоверным корреляционным отношением с PEF ( $\eta = -0,32$ ), FEV<sub>25</sub> ( $\eta = -0,31$ ), FEV<sub>1</sub> ( $\eta = -0,28$ ), FEV<sub>50</sub> ( $\eta = -0,29$ ) и MMEF ( $\eta = -0,28$ ). С учетом выраженности корреляционного отношения снижение ДЛА под влиянием Атровента наиболее сильно зависит от доли остаточного объема в общей емкости легких ( $\eta = 0,42$ , чем больше доля остаточного объема в общей емкости легких, тем больше снижается ДЛА) и ПСВ ( $\eta = 0,32$ , чем выше показатель, тем менее выражено снижение).

Было оценено курсовое применение Атровента у 10 больных БА. В период госпитализации в пульмонологическом отделении в течение 2 нед. к базисной терапии кортикостероидами и  $\beta_2$ -агонистами при возникающей необходимости пациенты дополнительно получали Атровент при помощи небулайзера в дозе 1 мл (250 мкг) 3 раза в день. Показатели легочной гемодинамики и ФВД (за исключением TLC) после лечения достоверно отличались от таковых при поступлении (табл. 2).

Следовательно, лечение больных БА в стационаре в течение 2 нед. с применением в качестве дополнительной терапии небулизации Атровента приводит к положительной динамике показателей ФВД, снижа-

ет среднее ДЛА, общее и периферическое легочное сопротивление.

Во 2-й группе исследование ФВД, ЭхоДКГ проводили до и после ингаляции 200 мкг фенотерола (Беротека). Показатели легочной гемодинамики у этой группы больных представлены в табл. 3.

Применение Беротека в "остром опыте" снижало ДЛА на 20 % при одновременном ускорении времени кровотока и отсутствии реакции ОЛС и УЛС. У 2 больных с исходно нормальным ДЛА снижение составляло  $2,4 \pm 1,9$  мм рт. ст. При повышенном среднем ДЛА Беротек снижал исходный показатель на  $4,6 \pm 0,9$  мм рт. ст. ПСВ у обследованных больных после ингаляции Беротека возрастала на 40 % и была  $390,9 \pm 36,8$  мл.

Достоверная корреляция отмечалась по возрастной между  $\Delta$ ДЛА и FRC, RV, TLC, RV/TLC, RV/FRC и VC in. Корреляционное отношение показывало наиболее тесную достоверную связь между ДЛА и R tot ( $\eta = -0,95$ ), PEF ( $\eta = -0,9$ ), FVC ( $\eta = -0,81$ ),

Таблица 2

**Статистически достоверные изменения показателей легочной гемодинамики и ФВД у больных БА, проходивших лечение с небулизацией Атровента**

Показатели	До лечения		После лечения		P<
	M	m	M	± m	
ВУК	99,6	2,8	105,5	4,2	0,04
ОЛС	278,7	14,6	237,5	20,1	0,04
УЛС	483,9	28,2	426,3	35,1	0,04
ДЛА	25,6	1,1	23,0	1,2	0,04
R tot	215,5	34,2	124,6	17,4	0,01
RV	166,0	20,0	128,0	12,5	0,04
RV / TLC	49,8	3,8	40,0	3,1	0,04
%RV / TLC	142,5	9,8	116,9	7,6	0,04
FRC	127,8	9,2	111,6	10,0	0,04
VC in	81,3	5,3	96,2	3,7	0,03
FVC	84,3	3,0	103,9	4,4	0,04
FEV <sub>1</sub>	63,3	5,1	93,5	5,1	0,001
FEV <sub>1</sub> / VC	81,0	5,5	97,6	2,1	0,03
MMEF	29,7	4,8	56,3	5,3	0,001
PEF	62,4	5,4	92,1	5,9	0,001
FEV <sub>25</sub>	38,8	4,4	72,8	6,5	0,001
FEV <sub>50</sub>	27,8	4,4	54,8	4,9	0,001
FEV <sub>75</sub>	29,1	5,0	56,0	5,9	0,001
RV / FRC	81,9	4,1	73,1	4,2	0,02
FEV <sub>1</sub> / FVC	63,8	2,6	74,4	1,4	0,002

Таблица 3

**Показатели легочной гемодинамики до и после ингаляции Беротека**

Показатели	До пробы		После пробы		P<
	M	m	M	m	
ВУК	108,6	3,0	118,3	2,6	< 0,03
ОЛС	189,5	22,2	166,2	17,3	> 0,05
УЛС	353,0	40,4	338,7	36,9	> 0,05
ДЛА	21,2	1,3	16,8	1,0	< 0,03

FEV<sub>1</sub> ( $\eta = -0,78$ ), FRC и RV/TLC ( $\eta = 0,76$ ). Таким образом, с учетом выраженности корреляционного отношения снижение ДЛА под влиянием Беротека наиболее сильно зависит от ОЛС, ПСВ (среди скоростных показателей) и доли остаточного объема в общей емкости легких (среди емкостных).

Проводилось исследование воздействия Беротека, вводимого при небулизации, на 9 больных БА, получающих стационарное лечение. Беротек вводили 3 раза в день по 1,0 мл (1 мг) в течение 2 нед. Показатели ФВД, статистически значимо изменяющиеся под воздействием лечения, и легочной гемодинамики приведены в табл. 4. ОЛС, УЛС и TLC, RV/TLC,

Таблица 4

**Статистически достоверные изменения показателей легочной гемодинамики и ФВД у больных БА, проходивших лечение с курсом небулизации Беротека**

Показатели	До лечения		После лечения		P<
	M	m	M	m	
ВУК	94,4	3,9	106,3	4,7	0,03
ДЛА	26,5	1,3	22,8	1,9	0,04
R tot	195,2	30,2	124,0	21,1	0,03
VC in	86,6	6,5	97,1	7,4	0,04
FVC	79,8	10,1	102,2	11,3	0,04
FEV <sub>1</sub>	63,0	8,5	90,6	10,6	0,04
FEV <sub>1</sub> / VC	71,5	6,8	92,2	7,2	0,04
ММЕФ	39,7	7,6	67,5	9,0	0,001
PEF	65,3	10,1	80,7	11,9	0,04
FEF <sub>25</sub>	44,8	10,7	72,2	12,7	0,02
FEF <sub>50</sub>	32,0	6,7	62,7	10,0	0,001
FEF <sub>75</sub>	31,1	5,6	60,1	6,8	0,001
FEV <sub>1</sub> / FVC	63,9	3,4	73,8	3,5	0,02

%RV/TLC, FRC, ERV, RV/FRC изменялись статистически не значимо.

Согласно приведенным данным, небулизация Беротека снижает ДЛА, достоверно не влияя на легочное сопротивление. Полученные данные можно объяснить отсутствием влияния Беротека на основные емкостные показатели ФВД: функциональная остаточная емкость легких не изменяется, следовательно, нет увеличения или уменьшения транспульмонального давления как одного из факторов, влияющих на легочное сосудистое сопротивление. Таким образом, Беротек при небулизации, возможно, не изменяет легочное сосудистое сопротивление из-за отсутствия статистически значимого изменения RV, TLC и FRC [10]. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения.

В 3-ю группу входили 8 пациентов с БА. Измерялись показатели легочной гемодинамики по данным ЭхоДКГ до и после приема 10 мг Нифедипина (табл. 5).

Нифедипин в "остром опыте" эффективно снижал ДЛА (в среднем на 30 %), ОЛС (на 38 %), УЛС (на 40 %), увеличивая ВУК на 10 %. ПСВ, измеренная у больных этой группы до и после "острого опыта", статистически значимо не изменялась. Больных с исходно нормальным ДЛА в этой группе не было. В среднем ДДЛА составляла  $5,8 \pm 2,4$  мм рт. ст. Системное артериальное давление снижалось не более чем на 10 мм рт. ст.

Статистически значимая корреляция была между ДДЛА и RV/TLC, FRC, RV/FRC, VC in (по возрасту). Корреляционное отношение показало достоверность связи между ДЛА и FEV<sub>1</sub>, FVC и PEF.

Таким образом, применение Нифедипина в "остром опыте" эффективно снижает среднее ДЛА. Выраженность снижения зависит от доли остаточного объема в общей емкости легких, FEV<sub>1</sub> и ПСВ (с учетом возрастания корреляционного отношения).

Больным этой группы был рекомендован прием Нифедипина в дозе 10 мг 3 раза в день одновременно с базисной терапией кортикостероидами и  $\beta_2$ -агонистами по требованию в течение 2 нед. Далее про-

Таблица 5

**Показатели легочной гемодинамики до и после Нифедипина**

Показатели	До пробы		После пробы		P<
	M	m	M	m	
ВУК	109,3	5,2	122,9	8,2	0,04
ОЛС	155,3	27,5	94,8	16,7	0,04
УЛС	283,5	41,0	164,9	35,1	0,001
ДЛА	19,8	1,4	14,0	2,1	0,01

водилось контрольное обследование. Изменение показателей ФВД было статистически не значимым.

Анализ данных, характеризующих легочную гемодинамику, показал, что 2-недельное применение Нифедипина не оказывает влияния на среднее ДЛА, так же как на ОЛС и УЛС (все  $P > 0,05$ ). Таким образом, длительное применение Нифедипина вызывает развитие резистентности по показателям, характеризующим малый круг кровообращения, что подтверждает ранее проведенные исследования [9].

Для определения наиболее эффективного препарата (по снижению среднего ДЛА в "остром опыте") был применен коэффициент Стьюдента с поправкой Бонферрони. Достоверного отличия между эффективностью Атровента, Беротека и Нифедипина не выявлено. При курсовом применении влияние Беротека на ДЛА более выражено, но Атровент с одинаковой эффективностью достоверно снижает как ДЛА, так и ОЛС, и УЛС.

### Выводы

1. У больных БА в "остром опыте" Атровент, Нифедипин и Беротек эффективно снижают ДЛА.
2. При 2-недельном стационарном лечении применение Беротека и Атровента при небулизации достоверно снижает ДЛА, 2-недельное применение Нифедипина не влияет на ДЛА.
3. Курсовое 2-недельное применение Атровента в виде небулизируемого раствора наиболее эффектив-

но, по сравнению с Беротеком, влияет на показатели ФВД — положительная динамика не только по скоростным, но и емкостным показателям.

4. Эффективность воздействия препаратов на ДЛА определяется долей остаточного объема в общей емкости легких (прямая зависимость), ПСВ (обратная зависимость).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2000 г. Здравоохран. Рос. Федерации 2002; 4: 53.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997.
3. Calverley P.M., Catterall J.R., Shapiro C., Douglas N.J. Cor pulmonale in asthma. Br. J. Dis. Chest 1983; 7: 303–307.
4. Кириллов М.М., Шаповалова Т.Г., Рябова А.Ю. и др. Влияние теопэка и сальтоса на показатели кардиореспираторной системы при бронхиальной астме. Клини. мед. 1999; 11: 37–39.
5. Mokherjee S., Ashutosh K., Dunsky M. et al. Nifedipin in chronic cor pulmonale: acute and relatively long-term effects. Clin. Pharmacol. Ther. 1988; 44: (3): 289–296.
6. Vic-Mo H., Halvorsen F.J., Thorsen E. Walde N.H., Rosland G.A. Improved cardiac performance by salbutamol, a selective  $\beta_2$ -agonist, in chronic cor pulmonale. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1987; 2: 129–134.
7. Maham G., Dabestani F., Gardin J. Circulation 1983; 68 (Suppl. III): 367.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика; 1999.
9. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Л.: Медицина; 1964.
10. Гринни А.М. Патофизиология легких: пер. с англ. М.: Бином; 1997.

Поступила 14.01.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ., 2004

УДК 616.248-08

Л.Г.Ленская<sup>1</sup>, Л.М.Огородова<sup>2</sup>, М.В.Малаховская<sup>2</sup>, О.С.Кобякова<sup>2</sup>

### АНАЛИЗ ПРЯМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЗАТРАТ НА ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

<sup>1</sup> Томская областная клиническая больница;

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск

PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY OF DIRECT MEDICAL EXPENDITURE BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS OF TOMSK REGION

L.G.Lenskaya, L.M.Ogorodova, M.V.Malakhovskaya, O.S.Kobyakova

### Summary

The aim of this pharmacoepidemiological study was to assess direct medical expenditure in bronchial asthma patients of Tomsk region. This study involved 394 patients with different severity of asthma. The main marker of efficacy was asthma control levels according to E.Bateman's criteria.

Results demonstrated that majority of the patients (86.1 %) had not achieved the asthma control with E. Bateman's criteria. Structures of direct medical expenses were different in patients with controlled and uncontrolled asthma. Personal expenditure for basic therapy predominated in patients with controlled asthma and state expenditure for expensive medical care (emergency, hospitalization) prevailed in patients with

uncontrolled asthma. The most effective asthma treatment program was a combination of adequate basic therapy and regular specialized consultations.

## Резюме

Целью исследования явилась оценка прямых медицинских расходов на лечение больных бронхиальной астмой (БА) в Томской области в зависимости от степени контроля над симптомами заболевания. В 2000 г. проводилось однофазное фармакоэпидемиологическое исследование при участии 394 больных БА с различной степенью тяжести и патогенетическим вариантом болезни. В качестве основного показателя эффективности терапии БА использовался уровень контроля над симптомами заболевания по критериям *E. Bateman*.

Полученные результаты продемонстрировали, что у подавляющего большинства пациентов (86,1 %) зарегистрировано неконтролируемое течение БА независимо от наличия базисной терапии заболевания. Структура прямых медицинских расходов на лечение БА значительно различалась у пациентов с неконтролируемой и контролируемой формами заболевания. У больных контролируемой БА преобладали личные расходы на базисную терапию БА, у пациентов с неконтролируемой БА — государственные затраты на дорогостоящие виды медицинской помощи (экстренная госпитализация, вызовы скорой медицинской помощи). Наиболее эффективной, с точки зрения достижения контроля над симптомами БА, является схема терапии, включающая в себя назначение адекватной базисной терапии и регулярное наблюдение специалистов.

В настоящее время экономическая ситуация в России сложилась таким образом, что политика в управлении здравоохранением в большей степени зависит от выбора варианта распределения недостаточных ресурсов. Основная задача органов управления в этих условиях — сбалансировать расходы на лечение заболеваний и качество оказания медицинской помощи. В связи с этим весьма актуальной становится проблема экономического обоснования имеющихся альтернатив [1, 2].

Тот факт, что бронхиальная астма (БА) является глобальной медико-социальной проблемой, не вызывает сомнения. Однако бремя, налагаемое БА на экономическую сферу общества, до настоящего времени точно не определено. Известно, в США в 1991 г. общие расходы на лечение астмы достигли 1–2 % от всех затрат на здравоохранение. В России выполнены отдельные исследования, касающиеся фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики БА, не позволяющие составить целостного представления о менеджменте данного заболевания. Так, в Самаре 29 % прямых расходов на астму у взрослых пациентов приходилось на амбулаторную помощь, 41 % — на стационарную, 30–33 % — на медикаментозное лечение. Указанное распределение финансовых ресурсов обеспечило контроль над симптомами БА только у 17 % больных. В ряде работ показано, что структура прямых расходов меняется в зависимости от тяжести течения болезни [3–5].

Таким образом, фармакоэпидемиологические исследования БА представляются весьма актуальными с позиций оценки расходов на проведение различных программ терапии данного заболевания и их клинико-экономической обоснованности.

Предпосылкой для проведения настоящего исследования послужила необходимость создания модели экономически сбалансированной медицинской помо-

щи больным БА в Томской обл. на основании оценки клинических, фармакоэкономических, медико-социальных характеристик заболевания.

Цель настоящего исследования — оценить прямые медицинские расходы на ведение больных БА, проживающих на территории Томской обл. в зависимости от степени контроля над симптомами заболевания.

## Материалы и методы

В 2000 г. на территории Томской обл. проводилось одномоментное фармакоэпидемиологическое исследование по оценке прямых медицинских расходов на ведение больных БА. В исследовании принимали участие 394 больных БА (256 женщин и 138 мужчин) с различной степенью тяжести и патогенетическим вариантом болезни.

Диагноз БА и степень тяжести заболевания устанавливалась согласно критериям проекта *GINA* 1995 [6].

В настоящем исследовании в качестве основного показателя эффективности терапии БА использовался уровень контроля над симптомами заболевания. Контроль над симптомами БА изучался с помощью критериев, предложенных *E. Bateman* [7] (табл. 1). С целью оценки уровня контроля всем участникам исследования проводилось мониторинг клинико-функциональных показателей (выраженность симптомов астмы, потребность в бронхолитической терапии, пиковая скорость выдоха (ПСВ)) в течение 4 нед.

Было проведено интервьюирование пациентов, участвовавших в исследовании. Вопросы касались особенностей течения заболевания, социального статуса и образовательного уровня респондентов, потребности в отдельных видах медицинской помощи,

## Критерии контроля над симптомами БА

Критерии контроля по E.Bateman	I уровень контроля "золотой стандарт"	II уровень контроля "хорошо контролируемая астма"	III уровень контроля**
Дневные симптомы*	0	0–1	> 1 не более 3 раз в нед.
Ночные симптомы*	0	0	> 0 не более 3 раз в мес.
Потребность в бронхолитиках, доз/сут.	0	≤ 1	не более 1 ингалятора в мес. (200 доз)
Обострения	0	0	отсутствие среднетяжелых и тяжелых
Суточная лабильность бронхов, %	< 20 %	< 20 %	< 20 %
Среднесуточные значения ПСВ, %	> 85 %	≥ 80 %	≥ 80 %
Побочные эффекты	нет	нет	нет

Примечание: \* — среднемесячная оценка по шкале симптомов; \*\* — дополнительные критерии III уровня контроля: не более 4 последовательных дней с симптомами в мес. (ПСВ < 80 %, суточная лабильность > 20 %).

объема проводимой по поводу астмы терапии в течение последнего года и т. д.

В зависимости от наличия базисной терапии участники исследования были разделены на 2 группы: группа А (пациенты, получающие базисную терапию БА любого объема и качества,  $n = 229$ , средний возраст —  $50,0 \pm 3,6$  лет) и группа Б (больные БА, не использующие препаратов базисной терапии,  $n = 165$ , средний возраст —  $42,5 \pm 6,1$  года). Далее внутри каждой группы участники исследования распределены на 4 подгруппы по уровню контроля над симптомами БА: I уровень — "золотой стандарт", II — "хорошо контролируемая астма", III — удовлетворительный контроль и IV уровень — неконтролируемая БА.

Группу сравнения составили 18 пациентов с контролируемой БА среднетяжелого течения (средний возраст —  $47,9 \pm 1,9$  лет), получавшие в течение 12 мес. адекватную базисную терапию препаратом Серетид мультидиск (250/50 дважды в сутки) и находившиеся на диспансерном наблюдении у пульмонолога или аллерголога ( $15,5 \pm 0,3$  посещения в год). На фоне проводимой терапии течение заболевания соответствовало I–III уровням контроля у

16 представителей данной группы (88,9 %), у 2 пациентов контроля над симптомами болезни достичь не удалось.

Все участники исследования получали симптоматическую и базисную терапию БА согласно назначениям врача с учетом материальных возможностей и предпочтений пациента. Побочные эффекты лекарственных средств, применявшихся для лечения БА, оценивались ретроспективно за последние 12 мес.

Прямые расходы, связанные с лечением БА, рассчитывались за последние 12 мес. следующим образом:

- стоимость амбулаторного наблюдения — (тариф обязательного медицинского страхования (ОМС) + доплата из бюджета) × число посещений;
- стоимость услуг скорой медицинской помощи (СМП) — (финансовый норматив + доплата бюджета) × число вызовов;
- расходы на содержание пациента в лечебном учреждении — (тариф ОМС + доплата бюджета) × количество койко-дней;
- стоимость лекарственных препаратов для базисного и симптоматического лечения БА (препараты, назначенные по поводу сопутствующей патологии, не учитывались).

Таблица 2

## Распределение участников исследования в зависимости от степени контроля над симптомами БА

Группы больных	Уровень I		Уровень II		Уровень III		Уровень IV	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Группа А, $n = 229$ (58,1 %)	15	6,6	7	3,1	9	3,9	198	86,4
Группа Б, $n = 165$ (41,9 %)	6	3,6	6	3,6	12	7,2	141	85,6
Всего, $n = 394$ (100 %)	21	5,3	13	3,3	21	5,3	339	86,1

Стоимость указанных медицинских услуг рассчитывалась в соответствии с величиной тарифа ОМС и доплаты из бюджета, утвержденных на территории Томской обл. в 2000 г.

Стоимость медикаментов вычислялась в ценах, зарегистрированных в IV квартале 2000 г. Коэффициент дефляции цен по отношению к 2003 г. составил 1,35.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ "Statistica for Windows 5.0". Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — ошибка среднего.

## Результаты и обсуждение

### Характеристика пациентов по уровню контроля над симптомами болезни

Распределение пациентов группы А и группы Б в зависимости от степени контроля над симптомами БА представлено в табл. 2.

Так, "золотой стандарт" контроля над симптомами БА продемонстрировали только 5,3 % участников исследования, среди которых 15 представителей группы А (6,6 %) и 6 пациентов группы Б (3,6 %). Критериям "хорошо контролируемая астма" соответствовало течение заболевания всего у 13 человек (3,3 % от общего числа участников исследования). Обращает на себя внимание практически одинаковое число пациентов с "хорошо контролируемой астмой" в группах А и Б (7 и 6 больных БА соответственно). У 86,1 % пациентов, участвовавших в исследовании, течение заболевания характеризовалось как неконтролируемое. В их числе зарегистрировано 198 больных, получавших базисную терапию (86,4 % представителей группы А), и 141 человек, использовавших только симптоматическую терапию БА (85,6 % пациентов группы Б). Удельный вес пациентов, продемонстрировавших I и II уровень контроля над симптомами БА, не превышал 9 % изучаемой выборки.

Таким образом, на основании анализа степени контроля над симптомами БА у пациентов, принимавших участие в исследовании, можно сделать следующие выводы:

1. У подавляющего числа пациентов течение астмы имело неконтролируемый характер.
2. Несистемная базисная терапия не вносит существенного вклада в контроль над заболеванием (группа А).

Полученные данные в целом соответствуют результатам современных эпидемиологических исследований, согласно которым, приблизительно у 70 % пациентов течение заболевания характеризуется как неконтролируемое, несмотря на внедрение новых технологий лечения БА [8, 9].

Ретроспективный анализ факторов, достоверно влияющих на эффективный контроль, показал, что "золотого стандарта" контроля над БА в Томской обл. чаще достигают пациенты женского пола, в возрасте 40–50 лет, с легким или среднетяжелым тече-

нием заболевания, стажем болезни около 2 лет, прошедшие обучение в астма-школе и получающие адекватную базисную терапию.

К медико-социальным факторам риска неконтролируемого течения БА, как показали результаты анкетирования в рамках данного исследования, относятся: стаж заболевания более 7 лет, возраст старше 50 лет, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности гипертонической болезни, отсутствие обучения в астма-школе, занятость пациентов на производстве, неадекватные степени тяжести дозы препаратов базисной терапии.

### Оценка адекватности базисной терапии

Следующий этап настоящего исследования заключался в оценке базисной терапии с позиций адекватности доз глюкокортикостероидов у пациентов с неконтролируемым течением заболевания. С этой целью была проанализирована базисная терапия на протяжении 12 мес. у 198 пациентов с неконтролируемой БА из группы А (табл. 3).

Дозы флутиказона пропионата (Фликсотид), получаемые пациентами с неконтролируемым течением БА ( $338,8 \pm 78,8$  мкг/сут.), были практически в 2 раза ниже рекомендуемых (более 500 мкг/сут.) [10]. Вероятно, объяснить это можно отсутствием в течение ряда последних лет данного препарата в списке льготного отпуска лекарственных средств, утвержденном на территории Томской обл. В связи с этим пациенты были вынуждены приобретать указанный препарат за счет личных средств. С учетом относительно высокой стоимости Фликсотида, желание больного БА "экономить" на данном препарате выглядит вполне естественно.

Для бекламетазона дипропионата имела место зависимость объема базисной терапии от торгового названия препарата, т. е. от величины разовой дозы. Так, для Бекодисков (разовая доза — 200 мкг) средне-

Таблица 3

### Объемы ежедневной базисной терапии, получаемой пациентами с неконтролируемым течением БА

Препараты	Среднесуточные дозы у пациентов с неконтролируемой БА, $n = 198$	Среднесуточные дозы, рекомендованные GINA 2002, для пациентов с неконтролируемым течением БА
Фликсотид, мкг/сут.	$338,8 \pm 78,8$	> 500
Бекодиски, мкг/сут.	$744,0 \pm 68,0$	> 1 000
Бекотид, мкг/сут.	$298,0 \pm 49,0$	> 1 000
Бенакорт, мкг/сут.	$1 016,0 \pm 68,0$	> 800
Преднизолон, мг	$14,1 \pm 0,8$	—
Полькортолон, мг	$9,8 \pm 0,84$	—

## Объем прямых расходов на одного больного с контролируемым течением БА

Виды помощи		I уровень контроля, р. / г.	II уровень контроля, р. / г.	III уровень контроля, р. / г.
1. Обращения в поликлинику	Группа А, n = 31	20,3 ± 7,9	51,4 ± 23,2*	36,4 ± 11,0*
	Группа Б, n = 24	32,0 ± 13,2	3,4 ± 1,5	17,3 ± 3,5
	Группа сравнения, n = 16	385,6 ± 16,2		
2. Базисная терапия (средства пациентов)	Группа А, n = 31	1 086,0 ± 267,8	829,1 ± 257,0	1 697,7 ± 421,9
	Группа Б, n = 24	0	0	0
	Группа сравнения, n = 16		12 345,4 ± 104,2	
3. Симптоматическая терапия (средства пациентов)	Группа А, n = 31	583,8 ± 337,9*	346,8 ± 68,4	606,7 ± 143,2*
	Группа Б, n = 24	49,0 ± 35,4	219,0 ± 94,3	318,8 ± 81,5
	Группа сравнения, n = 16		391,3 ± 19,1	
Итого	Группа А, n = 31	1 690,0 ± 231,4*	1 227,3 ± 97,6*	2 340,8 ± 179,4*
	Группа Б, n = 24	81,0 ± 16,4	222,4 ± 34,8	336,1 ± 44,9
	Группа сравнения, n = 16		13 393,2 ± 34,8	

Примечание: р. / г. — здесь и табл. 5 — рублей в год; \* —  $p < 0,05$  для пациентов группы А по сравнению с пациентами группы Б на каждом уровне контроля.

суточная доза составила  $744,0 \pm 68,0$  мкг, что незначительно ниже рекомендуемой (более 1 000 мкг/сут.). В случае использования Бекотида (разовая доза — 50 мкг) среднесуточные дозы бекламетазона дипропионата —  $298,0 \pm 49,0$  мкг были недопустимо низкими. Единственным ингаляционным кортикостероидом (ИКС), среднесуточные дозы которого ( $1 016,0 \pm 68,0$  мкг) превышали рекомендуемые (более 800 мкг), являлся будесонид (Бенакорт). Данный факт характеризует предпочтения специалистов, наблюдающих участников исследования. Пациенты, получающие преднизолон, полькортолон, в среднем незначительно превысили дозы системных кортикостероидов, рекомендованные для поддерживающей терапии.

Таким образом, реальная картина качества базисной терапии у больных БА, проживающих на территории Томской обл., малоутешительна. Следует признать, что у подавляющего большинства пациентов ее следует оценить как неадекватную, следствием чего являются неудовлетворительные результаты лечения, сравнимые с таковыми у пациентов, не получавшими базисной терапии вообще. Назначение препарата Бекотид неприемлемо у пациентов с неконтролируемой БА по причине низкой разовой дозы, в результате чего режим дозирования носит иррациональный характер.

## Оценка прямых расходов на лечение больных БА

Прямые расходы на больного БА проанализированы в зависимости от уровня контроля над симптомами БА, так как структура расходов была различной для контролируемой и неконтролируемой форм заболевания (табл. 4 и 5). Так, при I–III уровнях контроля практически отсутствовали госпитализации и вызовы бригад СМП в течение года, тогда как у

пациентов с неконтролируемой БА востребованными оказались все доступные виды медицинской помощи.

Расходы на лечение пациентов группы А, достигших "золотого стандарта" контроля над симптомами БА, составили 1 690,0 р. в год, включая базисную терапию на сумму 1 085,9 р. С уменьшением степени контроля у пациентов группы А сумма расходов возрастает до 2 340,8 р. в год, прежде всего за счет затрат на базисные средства — 1 697,7 р. в год. Доля расходов на амбулаторно-поликлиническую медицинскую помощь для больных с контролируемой БА незначительна: при I уровне контроля — 1,2 %, при III уровне — 1,6 % от общих затрат.

У пациентов группы Б с контролируемым течением заболевания прямые расходы на лечение БА были относительно низкими (за счет отсутствия затрат на базисную терапию) и составили от 81,01 до 336,1 р. в год в зависимости от уровня контроля. Доля расходов на амбулаторно-поликлиническую помощь у этой категории больных выше, чем у пациентов группы А — 39,5 % от общей суммы затрат при I уровне контроля и 5,2 % при III уровне.

Статистически значимые отличия по объему расходов на амбулаторно-поликлиническое обслуживание зарегистрированы между пациентами группы А и Б, достигшими II и III уровней контроля над симптомами БА.

У пациентов группы А, продемонстрировавших I и III уровни контроля, расходы на симптоматическую терапию были достоверно выше таковых у пациентов группы Б. Трактовать данный факт достаточно сложно, поскольку у пациентов с одинаковым уровнем контроля подразумевается сходная потребность в бронхолитической терапии. Однако следует учитывать, что участники исследования, получавшие базисную терапию, более ответственно относились к

## Объемы прямых расходов на одного больного с неконтролируемой БА

Виды медицинской помощи	Группа А, n = 198		Группа Б, n = 141	
	р. / г.	%	р. / г.	%
<i>1. Расходы госпитального сектора и амбулаторной помощи (государственный бюджет)</i>				
1.1. Обращение в поликлинику	165,3 ± 16,0	1,3	121,7 ± 16,6	1,3
1.2. Вызовы СМП	2 163,8 ± 429,4	16,5	1 720,1 ± 385,8	18,4
1.3. Госпитализация в связи с обострением БА	6 336,3 ± 472,0	47,9	5 057,8 ± 512,0	54,0
1.4. Плановая госпитализация	1 137,1 ± 178,8	9,0	1 140,8 ± 203,8	12,2
Всего	9 802,5 ± 372,6	74,7	8 040,4 ± 399,2	85,9
<i>2. Личные расходы граждан на лекарственные средства и изделия медицинского назначения</i>				
2.1. Круглогодичная базисная терапия	2 094,4 ± 188,5	15,9	0	0
2.2. Круглогодичная симптоматическая терапия	1 231,7 ± 64,5	9,4	1 319,1 ± 229,8	14,1
Всего	3 326,1 ± 116,2	25,3	1 319,1 ± 229,2	14,1
Итого	13 128,60 ± 359,6*	100	9 359,30 ± 279,6	100

Примечание: \* —  $p < 0,05$  для пациентов группы А по сравнению с пациентами группы Б по видам медицинской помощи.

своему заболеванию, следствием чего являлось приобретение в большем объеме и лучшего качества средств для лечения БА в целом.

Достоверно более высокие прямые расходы у пациентов с контролируемым течением БА, получающих базисную терапию (группа А), по сравнению с представителями группы Б являются закономерными и характерными для всех уровней контроля.

У пациентов группы сравнения, продемонстрировавших контроль над симптомами БА (табл. 4), в структуре прямых расходов лидировали затраты на базисную терапию (94,2 %). У этой категории пациентов в течение года вообще отсутствовали расходы на экстренную и плановую госпитализацию, вызовы скорой медицинской помощи. Обращает на себя внимание низкий удельный вес расходов на симптоматическую терапию — 2,9 % от общей структуры затрат. Высокий уровень затрат на базисную терапию оправдывался значительным снижением потребности в неотложных и стационарных видах медицинской помощи.

Принципиально иная ситуация в отношении структуры прямых расходов отмечалась у пациентов с неконтролируемым течением заболевания (табл. 5). Помимо расходов на амбулаторно-поликлиническую помощь и лекарственное обеспечение в данном случае присоединялись затраты на неотложные и стационарные виды медицинской помощи.

Ведение больных с неконтролируемым течением БА в большей степени осуществлялось за счет средств государства (группа А — 74,7 %; группа Б — 85,9 %). В структуре прямых расходов у пациен-

тов, получавших базисную терапию (группа А), лидировали затраты, связанные с экстренной госпитализацией пациентов — 47,9 %, далее в порядке убывания следовали расходы на вызовы скорой медицинской помощи — 16,5 %, базисную терапию — 15,9 %, симптоматическую терапию — 9,4 %, плановые госпитализации — 9,0 % и амбулаторно-поликлиническое обслуживание — 1,3 %. Аналогичным образом, за исключением расходов на базисную терапию, выглядела структура прямых затрат у представителей группы Б, имевших неконтролируемое течение заболевания. Так, расходы на экстренную госпитализацию у этой категории больных составили 54,0 %, вызовы скорой медицинской помощи — 18,4 %, симптоматическую терапию — 14,1 %, плановые госпитализации — 12,2 % и амбулаторно-поликлиническое обслуживание — 1,3 %.

Общие прямые затраты у пациентов группы А с неконтролируемым течением заболевания были достоверно выше таковых у пациентов группы Б за счет средств на базисную терапию астмы (табл. 5). Полученные данные свидетельствуют, что в случае отсутствия контроля над симптомами БА расходы на базисную терапию (здесь неадекватную) являются абсолютно необоснованными. Другими словами, в конечном итоге неправильное лечение обходится дороже, чем его отсутствие.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что у пациентов с неконтролируемым течением заболевания, вне зависимости от наличия базисной терапии, преобладали расходы на дорогостоящие виды медицинской помощи (экстренная гос-

питализация, неотложная помощь), осуществляемые за счет средств государственного бюджета.

Неэффективная организация медицинской помощи больным БА помимо экономической имеет и социальную составляющую (утрата трудоспособности, социальной активности, рост инвалидности), что в конечном итоге приводит к снижению качества жизни пациентов.

Следует отметить, что в среднем общие прямые расходы на пациентов группы сравнения значительно выше таковых у пациентов групп А и Б, продемонстрировавших контроль над симптомами БА. Однако в данном случае необходимо учитывать эффективность различных схем терапии БА с позиции достижения контроля болезни (табл. 6). Так, при регулярном контроле специалиста (пульмонолога или аллерголога) и использовании высокоэффективных базисных препаратов (группа сравнения) возможно достижение контроля над симптомами БА среднетяжелого течения в 88,9 % случаев. При отсутствии регулярного наблюдения врача за лечением контроля над симптомами БА I–III уровней удалось достичь только у 13,6 % пациентов группы А и 14,4 % представителей группы Б.

Таким образом, с точки зрения эффективности достижения контроля над симптомами БА, предпочтительнее следует отдать схеме ведения, подразумевающей назначение адекватной базисной терапии и регулярное наблюдение специалистов (группа сравнения). Затраты на лечение этой категории больных находятся преимущественно в секторе личных расходов граждан на средства базисной терапии, в отличие от других схем терапии, где основная финансовая нагрузка приходится на государство. Такое распределение экономического груза астмы характерно для социально неориентированных регионов, в которых не предусмотрено достаточных бюджетных дотаций на базисную терапию. Исследование показало, что отсутствие адекватного льготного отпуска лекарств приводит к попытке "экономии" затрат на медикаменты со стороны больных путем неоправданного занижения предписанных доз, и это вносит значительный вклад в неконтролируемое течение бронхиальной астмы. С этой точки зрения, роль государства в преодолении разрыва между возможностями достижения контроля с помощью качественных клинических рекомендаций и реальными популяционными показателями, характеризующими заболевание, не менее ответственна, чем роль врача.

### Выводы

1. Результаты проведенного в Томской обл. фармакоэпидемиологического исследования продемонстрировали, что у подавляющего большинства пациентов (86,1 %) зарегистрировано неконтролируемое течение БА, независимо от наличия базисной терапии заболевания.

Таблица 6

### Эффективность различных схем лечения БА

Группы пациентов	% достижения эффективного контроля при различных схемах лечения	
	Эффективный контроль (I–III уровни контроля)	Отсутствие контроля (IV уровень)
Группа А, n = 229	13,6	86,4
Группа Б, n = 165	14,4	85,6
Группа сравнения, n = 18	88,9	11,1

2. Структура прямых медицинских расходов на лечение БА значительно различалась у пациентов с неконтролируемой и контролируемой формами заболевания. У больных контролируемой БА преобладали личные расходы на базисную терапию БА; у пациентов с неконтролируемой БА — государственные затраты на дорогостоящие виды медицинской помощи (экстренная госпитализация, вызовы скорой медицинской помощи).
3. Наиболее эффективной, с точки зрения достижения контроля над симптомами БА, является схема ведения, включающая в себя назначение адекватной базисной терапии и регулярное наблюдение специалистов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гельцер Б.И. (ред.). Фармакоэкономические исследования в здравоохранении. Владивосток: Дальнаука; 2002.
2. Drummond M.O., Brein B., Stoddart G. Methods for the economic evaluation of Healthcare Programmes. Oxford: University Press; 1997.
3. Ермаков В.С. Фармакоэкономическая эффективность применения отечественных противоастматических препаратов при лечении больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
4. Медников Б.Л. Экономические аспекты в пульмонологии. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; 1998. 501–510.
5. Weiss K.B., Sullivan S.D. The health economics of asthma and rhinitis. Assessing the economic impact. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 107: 3–8.
6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2002 // www.ginasthma.com
7. Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. Eur. Respir. J. 2001; 17: 589–595.
8. Asthma insights and reality in Eastern Europe — AIRCEE. www.asthmaineurope.co.uk
9. Gaining Optimal Asthma Control (GOAL). web site: www.asthmaGOAL.com
10. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. № 95-3659. National Institutes of Health. 1995. 1–176.

Поступила 29.10.03

*А.К.Курбанов, Д.Э.Амонова*

## ЗНАЧЕНИЕ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Самаркандский медицинский институт

### IMPORTANCE OF PURINE METABOLISM IN BRONCHIAL ASTHMA

*A.K.Kurbanov, D.E.Amonova*

#### Summary

The work presents results of examination of 60 bronchial asthma (BA) patients. The uric acid (UA) blood concentration and its daily excretion were defined using the Zeyfirt-Muller method; lung function was tested using the "Spiroscop" device (Hungary). The researches revealed a close correlation between blood concentrations of the urinary acid and bronchial airflow rate; while the bronchial size reducing the correlation increased. This dependence allows to suppose a metabolic mechanism of BA development. Advantages of modified (low-purine diet and herbal mixture "Bronchodil") therapy were also noted in comparison with the typical basic therapy of BA. So, based on these data the purine metabolism is thought to have a pathogenic role in BA occurrence.

#### Резюме

В работе приводятся результаты обследования 60 больных бронхиальной астмой (БА). Содержание мочевой кислоты (МК) в крови и ее суточная экскреция определялись по методу Зейферта-Мюллера, а с помощью аппарата "Spiroscop" (Венгрия) определялись показатели функции внешнего дыхания. Исследованиями была установлена тесная взаимосвязь содержания мочевой кислоты в крови с проходимость бронхов различных калибров, т. е. с уменьшением калибра бронхов степень взаимосвязи возрастает. Установленная зависимость позволяет предполагать метаболический механизм развития эндогенной БА. Также установлено преимущество модифицированной (гипопуриновая диета и фитосмесь "Бронходил") терапии по сравнению с базисной.

Несмотря на достигнутые успехи в современной медицине, заболеваемость бронхиальной астмой (БА) повсеместно растет, особенно среди лиц трудоспособного возраста, и, более того, увеличивается частота тяжелых течений и летальных исходов [1-3]. Это объясняется малоизученностью метаболических механизмов развития БА, хотя достаточное значение им придается [2, 4, 5]. Последняя требует изучения обмена веществ, в частности, пуринового обмена (ПО) в патогенезе БА, что является актуальным в настоящее время.

В литературе имеются данные о значении ПО при БА, однако вопросы диагностики урикопатии, ее влияния на состояние астматиков и особенностей клинического течения заболевания у больных с нарушением ПО, а также пути ее коррекции остаются малоизученными [4-7].

Решение вышеуказанных проблем требует исследования биохимических показателей организма, характеризующих нарушения метаболических процессов, в частности, ПО и его взаимосвязи с основными параметрами функции внешнего дыхания (ФВД) у больных БА. Поэтому целью данной работы явилось изучение ПО и его взаимосвязи с показателями

ФВД, особенно с проходимость бронхов различных калибров, а также разработка научно обоснованных обменнокорректирующих методов лечения больных БА.

#### Материал и методы

Обследованы 60 больных БА (36 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 18 до 60 лет с давностью заболевания от 2 до 20 лет. Диагноз верифицировали по общепринятым клинико-лабораторным и инструментальным методам исследования [2].

Течение заболевания у 12 больных было оценено как легкое (2-я ступень), у 28 — средней тяжести (3-я ступень), а у 20 — тяжелая персистирующая астма (4-я ступень). Все больные поступили в стационар в фазе обострения заболевания. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Больные и лица контрольной группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Обследованные больные были разделены на 2 группы (по 30 человек): 1-я группа — больные, получавшие базисную терапию (БТ), и 2-я — пациенты, получавшие дополнительно к БТ гипопуриновую

диету и фитосмесь "Бронходил", в состав которой входят корни солодки и девясила, зверобой, анис и чернушка, в соотношении (2 : 1 : 2 : 1 : 1) (т. е. модифицированную терапию — МТ), которые имеют широкий спектр действия [8].

Показатели ФВД изучали на аппарате "Spiroscop" (Венгрия) [9]. Содержание мочевой кислоты (МК) в крови и ее суточную экскрецию определяли по методу Зейферта-Мюллера [10]. Полученные результаты обрабатывали методом математической статистики [11].

## Результаты и обсуждение

Нами исследованы ФВД и содержание МК в крови и суточной моче больных и здоровых лиц. Для контрольной группы характерно содержание МК в крови в среднем  $0,326 \pm 0,02$  ммоль/л, а суточная экскреция —  $4,60 \pm 0,23$  ммоль/сут., которые согласуются с данными литературы [4, 5].

Изучение клинико-биохимических показателей, ФВД и определение степени взаимосвязи между ними имеет важное научно-практическое значение, с точки зрения профилактики и дифференциальной диагностики заболевания, а также оценки лечебных мероприятий у больных БА. Поэтому в данной работе большое внимание уделено этим аспектам изучаемой проблемы.

Показатели ФВД и ПО у здоровых и больных с БА представлены в табл. 1.

Как видно, уровень МК в крови больных при поступлении в стационар колеблется в среднем между  $0,424 \pm 0,03$  ммоль/л; а суточная экскреция — между  $6,14 \pm 0,41$  ммоль/сут., по сравнению со здоровыми (соответственно  $0,326 \pm 0,02$  ммоль/л;  $4,60 \pm 0,23$  ммоль/сут.), статистически достоверно повышена ( $P < 0,001$ ).

Надо отметить, что у 40 больных была выявлена гиперурикемия ( $0,435 \pm 0,04$  ммоль/л), у 16 — ги-

перурикозурия ( $6,63 \pm 0,32$  ммоль/сут) и у 22 больных — уратная кристаллурия. В итоге анализ результатов показал, что у 45 больных БА было нарушение ПО, проявляющегося в виде гиперурикемии, гиперурикозурии и уратной кристаллурии. Важно отметить, что с повышением уровня урикемии состояние больных усугубляется и увеличивается частота полиорганной патологии, таких как артериальная гипертензия, ИБС, мочекислый диатез, желчекаменная болезнь, остеохондроз, артриты, пиелонефрит. Видимо, это связано с ухудшением микроциркуляции тканей в результате нарушения ПО, т. к. при концентрации МК в крови  $0,413$  ммоль/л и более она переходит в аморфное состояние и тем самым приводит к расстройству реологических свойств крови и отложению уратных солей в различных тканях [12].

Надо отметить, что у больных в возрасте до 40 лет преобладали нарушения ФВД по обструктивному типу на уровне мелких и средних бронхов, а в возрасте старше 40 — преимущественно по смешанному типу. Вероятно, это обусловлено сохранением эластичности легочной ткани и хорошим резервом дыхания у молодых, и наоборот. Полученные данные показывают, что нарушение ПО у больных БА приводит к усилению обструктивного синдрома и ухудшению состояния больных.

С целью углубленного изучения зависимости между показателями ФВД и ПО была обследована проходимость бронхов крупного (МОС<sub>25</sub>), среднего (МОС<sub>50</sub>) и мелкого (МОС<sub>75</sub>) калибров.

Взаимосвязь между проходимостью бронхов и уровнем урикемии и урикозурии, количественная оценка которого выражена коэффициентом корреляции, приведена на рис. 1.

Видно, что взаимосвязь между проходимостью бронхов и урикозурией очень незначительна, однако между урикемией и тяжестью заболевания она высока и увеличивается с уменьшением калибра бронхов. Например, значение коэффициента корреляции МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub> с содержанием МК в крови соответственно равны  $-0,137$ ;  $-0,488$ ;  $-0,721$ .

Таблица 1

Показатели ФВД и ПО у здоровых и больных БА

Показатели	Здоровые	Больные БА	P
МК (кровь)	$0,33 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,04$	0,001
МК (моча)	$4,6 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,3$	0,001
ОФВ <sub>1</sub>	$92,1 \pm 4,2$	$40,6 \pm 5,1$	0,001
МОС <sub>25</sub>	$88,2 \pm 5,1$	$46,4 \pm 4,1$	0,001
МОС <sub>50</sub>	$81,4 \pm 4,2$	$45,1 \pm 3,3$	0,001
МОС <sub>75</sub>	$77,2 \pm 3,6$	$41,3 \pm 3,5$	0,001
ЖЕЛ	$96,2 \pm 3,5$	$64,3 \pm 4,2$	0,001

Примечание: здесь и в табл. 2 \* — P — достоверность различия показателей относительно контрольной группы; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю с; ЖЕЛ — жизненная емкость легких.

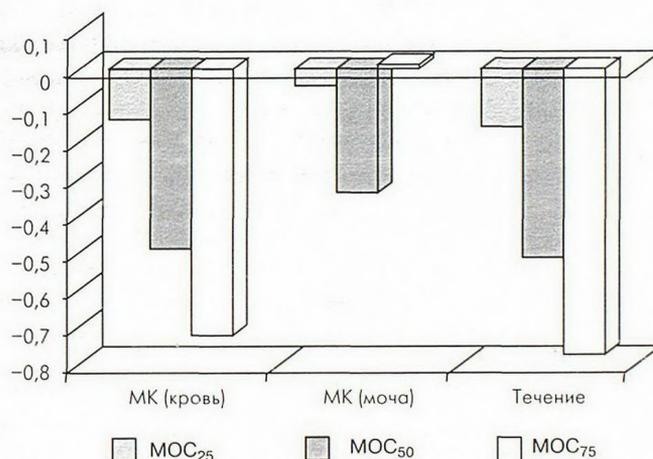


Рис. 1. Взаимосвязь проходимости бронхов с урикемией, урикозурией и течением БА

Показатели ФВД и ПО у больных БА в зависимости от метода лечения

Показатели	Здоровые	После лечения*			
		Базисная	Р	Модифицированная	Р
МК (кровь)	0,33 ± 0,01	0,39 ± 0,06	0,001	0,35 ± 0,05	0,1
МК (моча)	4,6 ± 0,2	5,6 ± 0,4	0,001	5,0 ± 0,3	0,1
ОФВ <sub>1</sub>	92,1 ± 4,2	66,2 ± 5,4	0,001	77,4 ± 3,1	0,01
МОС <sub>25</sub>	88,2 ± 5,1	75,2 ± 5,3	0,01	86,3 ± 3,4	0,1
МОС <sub>50</sub>	81,4 ± 4,2	62,4 ± 4,3	0,01	78,4 ± 3,4	0,1
МОС <sub>75</sub>	77,2 ± 3,6	56,1 ± 3,6	0,001	78,1 ± 4,1	0,1
ЖЕЛ	96,2 ± 3,5	74,5 ± 3,8	0,01	88,1 ± 3,3	0,05

Из литературных данных известно, что в мокроте астматиков определяются кристаллы уратных солей [5, 13], что и свидетельствует о наличии нарушения ПО. Гипотеза, возникшая на основе полученных данных, подтверждает, что скопление различных солей МК происходит, в первую очередь, в легочных капиллярах и просвете мелких бронхов, что и препятствует нормальному дыханию и снижает растворение кислорода в крови. Исследования показали, что уровень урикемии повышается с увеличением срока и тяжести заболевания. Показатели урикемии и урикозурии у больных в возрасте 40 лет и старше были достоверно повышены ( $P < 0,001$ ) по сравнению со здоровыми. Это, скорее всего, связано с среднетяжелым и тяжелым течением заболевания у этих больных, а у больных до 40 лет БА протекала относительно легко, и показатели урикемии и урикозурии достоверно не отличались ( $P < 0,1$ ) от контрольной группы. Однако дальнейшее ухудшение состояния больных и усиление обструктивного синдрома еще больше усугубляло течение заболевания.

Надо подчеркнуть, что у больных с нарушением ПО показатели ФВД были достоверно снижены ( $P < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группы. Взаимосвязь между показателями ФВД и ПО у больных с БА значительно отличалась от контрольной группы, что в свою очередь дает возможность количественной оценки метаболических нарушений, происходящих в организме больных. Это давало возможность наблюдать за эффективностью лечебных мероприятий и определить степень важности обменных нарушений.

Таким образом, полученные данные показывают значительную роль нарушения ПО в патогенезе эндогенной БА.

Для подтверждения вышеизложенного в базисную терапию (БТ) дополнительно были включены гипопуриновая диета и фитосмесь "Бронходил"-МТ для коррекции нарушений ПО. Эффективность лечебных мероприятий оценивали по динамике показателей ФВД

и ПО, по их взаимосвязи, а также по клинической картине заболевания и результатам инструментальных исследований. Полученные данные приведены в табл. 2.

У больных с легким и среднетяжелым течением заболевания МТ оказалась эффективнее ( $P < 0,001$ ), чем БТ. Это подтверждается положительной динамикой клиники заболевания, показателей ФВД и ПО, а также результатами инструментальных исследований больных. При лечении тяжелобольных МТ была эффективнее, чем БТ, однако данные были статистически недостоверны ( $P < 0,1$ ), но надо отметить, что интенсивность клиники заболевания стала ниже.

### Выводы

1. На основе изучения взаимосвязи между показателями ФВД и ПО у больных БА и сравнения их с контрольной группой было установлено, что ПО имеет важное значение при нарушении ФВД и патогенезе эндогенной БА.
2. Установлено наличие средней и высокой корреляции (соответственно  $r = -0,448$ ;  $r = -0,721$ ) между проходимость бронхов среднего и мелкого калибров с уровнем урикемии.
3. Модифицирована базисная терапия больных с БА с включением гипопуриновой диеты и фитосмеси "Бронходил".

### ЛИТЕРАТУРА

1. Федосеев Г.Б. (ред.) Бронхиальная астма. СПб.; 1996; т. 2.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердца, Легких, Крови (США) и ВОЗ. Пульмонология 1996; Прил.: 1-165.
3. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: глобальная стратегия. Тер. арх. 1994; 3: 3-8.
4. Курбанов А.К. Пуриновый обмен при бронхиальной астме. Пульмонология 2000; 10 (2): 13-19.
5. Ольшанский Г.С., Варламова Г.Н. Урикемия при бронхиальной астме, ее значение в патогенезе и течении заболевания. Тер. арх. 1984; 12: 75-78.

6. Балкаров И.М. Распознавание уратного тубулоинтерстициального нефрита с использованием диагностической анкеты. Тер. арх. 1999; 6: 57–60.
7. Лебедева М.В., Балкаров И.М., Лукичева Т.И. и др. Клинико-диагностическое значение определения микроальбуминурии и активного канальцевого фермента N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы у лиц с гиперурикозурией. Тер. арх. 1998; 4: 48–54.
8. Лекарственные растения в научной и народной медицине / Волюнский Б.Г., Бендер К.И., Фридман С.Л. и др. 5-изд. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та; 1978.
9. Убайдуллаев А.М., Якимова М.А., Узакова Г.Т. Функциональные методы диагностики в пульмонологии. Ташкент; 1997.
10. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник: / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. М.: Медицина; 1987.
11. Беллман Р. Математические методы в медицине. М.: Мир; 1987.
12. Архипов В.Е., Борисов И.А., Насонов Е.Л., Сура В.В. Гиперурикемия, подагра и подагрическая нефропатия. Тер. арх. 1980; 4: 133–142.
13. Волков В.Т. Анализ микроэлементов и кристаллических образований в мокроте при бронхиальной астме. Тер. арх. 1988; 3: 87–89.

Поступила 10.04.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.248-07:616-008.939.15-092

*М.В.Лизенко, В.И.Петровский, Т.И.Регеранд, А.М.Бахирев, С.А.Давыдов*

## НАРУШЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ ЛИПИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра факультетской терапии Петрозаводского государственного университета

MODIFICATION OF STRUCTURAL LIPIDS IN PATHOGENESIS OF ASTHMA

*M.V.Lizenko, V.I.Petrovsky, T.I.Regerand, A.M.Bakhirev, S.A.Davydov*

### Summary

A comparative investigation of structural lipids in blood cells and low and high density lipoproteins was done in blood samples of 88 patients with different types of bronchial asthma and in 40 donors. Modifications of phospholipid spectrum were determined in the blood cells and the lipoproteins of asthma patients. The abnormality was expressed as a change in ratio between individual phospholipids which was connected with a significant deficiency of the main membrane phospholipid phosphatidylcholine and with increased level of its lysoform lysophosphatidylcholine. These modifications in the structural lipids allow to consider asthma as membrane pathology. We used different types of treatment such as glucocorticosteroids, diet, methylxanthines, adrenergic drugs. Positive effects on the lipoproteins were reached against the background of glucocorticosteroids and dietary therapy. The phospholipid modifications in the blood cells was conservative in all the used methods of treatment.

### Резюме

Проведено сравнительное исследование состава структурных липидов в форменных элементах (ФЭ) и липопротеидах (ЛП) низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности в крови 88 больных бронхиальной астмой (БА) смешанного генеза и 40 доноров. Установлено нарушение спектра фосфолипидов (ФЛ) как в ФЭ, так и ЛП у пациентов с БА. Отклонение от нормы сводилось к изменению соотношения в индивидуальных ФЛ, что связано со значительным дефицитом у больных основного мембранного фосфолипида — фосфатидилхолина (ФХ) и повышением уровня его лизоформы — лизофосфатидилхолина (ЛФХ). Происходящие перестройки в структурных липидах позволяют отнести БА к патологии с мембранными нарушениями. В исследовании использовались различные методы лечения: глюкокортикостероиды (ГКС), разгрузочно-диетическая терапия (РДТ) и базисная терапия метилксантином и ингаляциями адrenomиметика. Положительные эффекты в ЛП сыворотки достигались при ГКС и РДТ. Нарушенный спектр ФЛ в ФЭ крови больных оставался консервативным при различных видах лечения.

Многочисленные эпидемиологические исследования бронхиальной астмы (БА) свидетельствуют о том, что данное заболевание наряду с сахарным диа-

бетом и артериальной гипертонией стало одним из самых распространенных хронических заболеваний в настоящее время [1]. При таких обстоятельствах

каждый новый взгляд на патогенез БА может внести интересные и полезные предложения в плане ее лечения и предупреждения возникновения.

БА является заболеванием целостного организма, в которое вовлекаются основные системы и составные части метаболизма, в т. ч. обмен липидов. Липиды — важнейшие компоненты клеток и тканей организма, активно участвующие в процессе адаптации и регуляции, как в норме, так и при патологии. Наиболее интересна в этом плане роль фосфолипидов (ФЛ) совместно с холестерином (ХС), так как они непосредственно участвуют в построении мембран. Именно на уровне мембран проявляется регуляторная функция структурных липидов и реализуется их патогенетическая роль. Мембраны при БА обеспечивают работу рецепторного аппарата гладкомышечных клеток, состояние тучных клеток и характер взаимодействия иммунокомпетентных клеток. Удобной моделью для оценки состояния организма можно считать эритроцитарную мембрану. Однако структурные липиды являются основным строительным материалом и во всех классах липопротеидов (ЛП), образуя их наружную однослойную мембрану [2]. ЛП, обеспечивающие транспорт нерастворимых в плазме липидов [3], являются фактором, определяющим состояние мембран, в т. ч. клеток крови и респираторного тракта.

Для оценки общей мембранной ситуации в организме проведено исследование метаболизма структурных липидов в форменных элементах (ФЭ), ЛП низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП) крови у пациентов с БА. При этом прослежена динамика показателей ФЛ и ХС на фоне влияния некоторых видов терапии: глюкокортикостероидами (ГКС), разгрузочно-диетической терапии (РДТ) и базисной терапии метилксантином и ингаляциями адrenomиметика. Полученные результаты позволяют оценить степень корреляции между благоприятным клинико-физиологическим эффектом и положительным метаболическим сдвигом в составе структурных липидов, возникающим при перечисленных видах лечения.

Исследовали кровь 88 больных БА — пациентов, получающих лечение ГКС (35 человек), РДТ (13 человек) и базисной терапией (40 человек), а также доноров (40 человек). Кровь забирали натощак, центрифугировали и полученную сыворотку использовали для выделения ЛП. Свернувшийся сгусток, представленный белками и ФЭ, 90 % которых составляют эритроциты, тщательно промывали водой для удаления гемоглобина. ЛП выделяли методом осаждения с последующим центрифугированием в рефрижераторной ультрацентрифуге: ЛПНП — при добавлении гепарина и солей кобальта и скорости центрифугирования 4 000 об./мин, ЛПВП — при добавлении декстран-сульфата и скорости 15 000 об./мин. Оставшийся после двух осадений (ЛПНП и ЛПВП<sub>2</sub>) супернатант принимали за ЛПВП<sub>3</sub>. Из сыворотки, ФЭ, ЛПНП, ЛПВП экстрагировали липиды, разделяли их при использовании тонкослойной хроматографии и

количественно определяли спектрофотометрическим методом. Детально методика описана ранее [4].

Установлено, что при БА в ФЭ крови достоверно снижено содержание общей фракции ФЛ, а в ней — главным образом фосфатидилхолина (ФХ) с одновременным повышением лизоформы — лизофосфатидилхолина (ЛФХ) (табл. 1). Данные изменения четко выражены в расчетных показателях — в коэффициенте ФХ/ЛФХ, значение которого в 5 раз ниже у больных, чем в группе доноров.

Следует отметить, что при БА снижены показатели отношения содержания ФХ к другим ФЛ — сфингомиелину и фосфатидилэтаноламину (СФМ и ФЭА) и ХС, что отражает дефицит основного структурного компонента в ФЭ крови у больных, по сравнению с группой доноров. В мембране эритроцитов больных БА более чем в 2 раза повышен уровень ЛФХ, представляющего собой специфический метаболит, получающийся из ФХ при воздействии на него гидролитического фермента — фосфолипазы А<sub>2</sub>, активность которого возрастает при патологии. Рост уровня ЛФХ как лизирующего компонента способствует дестабилизации мембраны. Кроме того, изменение соотношения ФХ/ХС дополнительно дестабилизирует внешнюю плазматическую мембрану эритроцитов.

Как известно, эритроциты играют существенную роль в патогенезе БА, участвуя в процессах переноса

Таблица 1  
Содержание структурных липидов в ФЭ крови больных БА и доноров, в % сухого веса

Показатели	Доноры (n = 40)	Больные БА (n = 60)
Холестерин	29,2 ± 0,5	32,3 ± 0,6
Общие фосфолипиды	62,9 ± 1,0*	52,3 ± 0,9*
лизофосфатидилхолин	1,0 ± 0,1*	3,4 ± 0,2*
сфингомиелин	16,5 ± 0,6	16,1 ± 0,5
фосфатидилхолин	32,1 ± 0,8*	21,1 ± 0,7*
фосфатидилэтаноламин	13,3 ± 1,0	11,7 ± 0,9
Расчетные показатели		
фосфатидилхолин / лизофосфатидилхолин	32,1	6,2
фосфатидилхолин / сфингомиелин	1,9	1,3
фосфатидилхолин / фосфатидилэтаноламин	2,4	1,8
фосфатидилхолин / холестерин	1,1	0,6

Примечание: здесь и в табл. 2–4 \* — значения статистически достоверны (p < 0,05).

кислорода и биологически активных веществ, в обеспечении реологии крови, в иммунных реакциях [5]. Дефицит ФХ в форменных элементах крови больных, возрастание уровня его лизирующей формы, изменение соотношения ФХ с другими ФЛ и ХС снижает функциональную роль эритроцитарной мембраны.

Установлено, что нарушения липидного статуса у больных БА происходят не только в ФЭ, но и в жидкой части крови. По сравнению с сывороткой доноров, у пациентов с БА достоверно снижен уровень общих ФЛ в основном за счет дефицита ФХ (табл. 2).

Одновременно в сыворотке больных повышается содержание ЛФХ, что наиболее заметно по снижению в 3 раза значения расчетного показателя ФХ/ЛФХ относительно группы доноров. Аналогично результатам, полученным при исследовании ФЭ, в сыворотке крови больных БА снижены все показатели отношения ФХ к другим ФЛ и ХС, что создавало метаболические условия для изменения структуры мембран во всех компонентах крови.

Таким образом, установлено, что при заболевании БА между ФЭ и сывороткой имеется полная взаимозависимость и идентичность тенденции изменения липидного спектра.

Исследование структурных липидов в ЛПНП показало, что количество общих ФЛ в них достоверно снижено фактически за счет всех компонентов (ФХ, ФЭА, СФМ и фосфатидной кислоты ФК), но в наибольшем дефиците был ФХ (табл. 3).

Таблица 2  
Содержание структурных липидов в сыворотке крови больных БА и доноров, в мг/дл

Показатели	Доноры (n = 40)	Больные БА (n = 60)
Холестерин	69,5 ± 1,9	72,2 ± 2,8
Общие фосфолипиды	282,8 ± 5,4*	230,0 ± 7,8*
лизифосфатидилхолин	5,7 ± 0,7*	12,7 ± 0,8*
сфингомиелин	77,2 ± 2,1	66,9 ± 2,4
фосфатидилхолин	177,6 ± 4,5*	128,8 ± 5,5*
фосфатидилэтанолламин	14,4 ± 1,3	16,8 ± 2,3
фосфатидная кислота	7,9 ± 0,8*	4,8 ± 0,9*
Расчетные показатели		
фосфатидилхолин / лизифосфатидилхолин	31,2	10,1
фосфатидилхолин / сфингомиелин	2,3	1,9
фосфатидилхолин / фосфатидилэтанолламин	12,3	7,7
фосфатидилхолин / холестерин	2,5	1,8

Таблица 3

Содержание структурных липидов в ЛПНП больных БА и доноров, в мг / дл

Показатели	Доноры (n = 40)	Больные БА (n = 60)
Холестерин	43,9 ± 1,7*	56,6 ± 2,2*
Общие фосфолипиды	136,6 ± 2,6*	97,8 ± 2,7*
лизифосфатидилхолин	2,3 ± 0,2*	5,9 ± 0,3*
сфингомиелин	30,3 ± 0,8*	27,6 ± 1,1*
фосфатидилхолин	88,3 ± 1,8*	54,9 ± 2,8*
фосфатидилэтанолламин	10,0 ± 0,5	6,6 ± 1,6
фосфатидная кислота	6,7 ± 0,3*	2,8 ± 0,7*
Расчетные показатели		
фосфатидилхолин / лизифосфатидилхолин	38,4	9,3
фосфатидилхолин / сфингомиелин	2,9	2,0
фосфатидилхолин / фосфатидилэтанолламин	8,8	8,3
фосфатидилхолин / холестерин	2,0	1,9

В отличие от цельной сыворотки, в монослойной мембране ЛПНП у пациентов затрагивается весь набор структурных липидов. Отмечено увеличение не только уровня ЛФХ, но и ХС. При таких перестройках липидного спектра мембрана ЛПНП больных существенно изменена.

Основная физиологическая функция ЛПНП в организме — транспорт эфиров холестерина и триглицеридов к органам и тканям. Однако эти же частицы доставляют и ФЛ, заключенные в мембранный монослой. ФЛ при дальнейшей метаболизации могут быть использованы в построении мембран клеток и тканей, в которые они поступают. ЛПНП сыворотки больных БА транспортируются кровью и в бронхолегочную ткань с явным дефицитом структурных липидов, особенно ФХ, который в комплексе с фосфатидной кислотой составляет липидную основу сурфактанта.

Тенденция к изменению содержания и соотношения индивидуальных ФЛ и ХС при БА сохранялась и в ЛПВП (ЛПВП<sub>2</sub> + ЛПВП<sub>3</sub>). По сравнению с ЛПНП, эти частицы характеризовались значительно большим количеством ФЛ, а в них — ФХ, но меньшим ХС. Однако, как и в ЛПНП, разница в уровне ФХ ЛПВП доноров и больных была особенно выражена в отношении его содержания к другим ФЛ (ЛФХ, СФМ, ФЭА) и ХС (табл. 4).

Выполнение основной функции ЛПВП, так называемый обратный транспорт ХС, снятие его с кле-

Таблица 4

Содержание структурных липидов в ЛПВП (ЛПВП<sub>2</sub> + ЛПВП<sub>3</sub>) больных БА и доноров, в мг/дл

Показатели	Доноры (n = 40)	Больные БА (n = 60)
Холестерин	24,7 ± 1,8*	33,6 ± 1,2*
Общие фосфолипиды	190,0 ± 2,1*	158,5 ± 2,7*
лизофосфатидилхолин	3,6 ± 0,3*	10,4 ± 0,4*
сфингомиелин	30,6 ± 1,4	30,0 ± 1,6
фосфатидилхолин	130,3 ± 2,0*	99,0 ± 1,7*
фосфатидилэтаноламин	12,8 ± 0,2	12,5 ± 0,4
фосфатидная кислота	10,5 ± 0,3*	6,6 ± 0,3*
Расчетные показатели		
фосфатидилхолин / лизофосфатидилхолин	26,0	8,7
фосфатидилхолин / сфингомиелин	4,0	3,3
фосфатидилхолин / фосфатидилэтаноламин	9,8	7,8
фосфатидилхолин / холестерин	4,8	2,9

точных мембран и доставка в печень для последующего удаления из организма, зависит и от стабильности частиц, которая обеспечивается липидным комплексом. Показано, что в ЛПВП пациентов с БА содержание ФХ меньше, по сравнению с контролем. Кроме того, в ЛПВП больных показатель соотношения ФХ/ХС снижен намного больше, чем в ЛПНП, что является одним из признаков нестабильности мембраны. Согласно полученным результатам, ЛПВП больных БА не имеют полного количественного набора ФЛ, особенно ФХ и ФК. В результате этого ЛПВП попадают в различные ткани, в т. ч. и бронхолегочную, с большим дефицитом ФЛ, что снижает возможность формирования в полном объеме сурфактанта.

Таким образом, анализ содержания структурных липидов во всех компонентах крови показал, что при БА имеется четко выраженное преобладание катаболизма ФЛ, особенно ФХ, с одновременным нарастанием в них его лизирующей формы (ЛФХ) и снижением значения показателей соотношений ФХ к остальным ФЛ и ХС. Отмеченные нарушения в спектре структурных липидов позволяют отнести БА к болезням с мембранной патологией. Результаты исследования дают основание считать, что при БА складываются условия для формирования порочного круга патогенеза: БА — нарушение общего липидного обмена — мембранные нарушения — усугубление БА. Перестройки в составе ФЛ крови больных БА

не могут не вызвать соответствующие нарушения в бронхолегочной системе. Легкие активно поглощают ЛПНП, ЛПВП и соприкасаются с ФЭ крови [6], в которых нарастает дефицит общего пула ФЛ, главным образом за счет ФХ и ФК, непосредственных субстратов, из которых синтезируется сурфактант бронхолегочной системы. ФХ является компонентом, необходимым для синтеза дипальмитинлецитина, который, в свою очередь, придает эластичность стенкам дыхательных путей и уменьшает поверхностное натяжение в альвеолах. При снижении синтеза сурфактанта создаются условия, в которых затруднена диффузия кислорода, ослаблено противополлютантное и антибактериальное защитное дей-

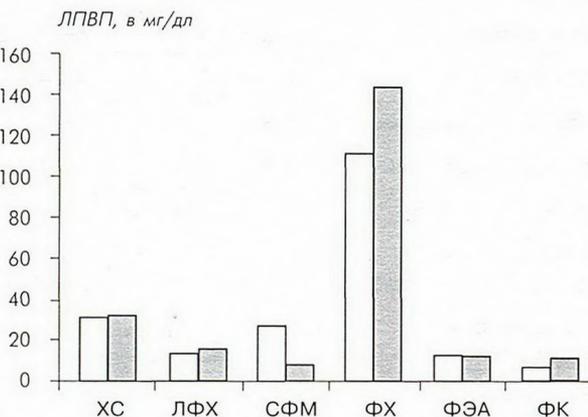
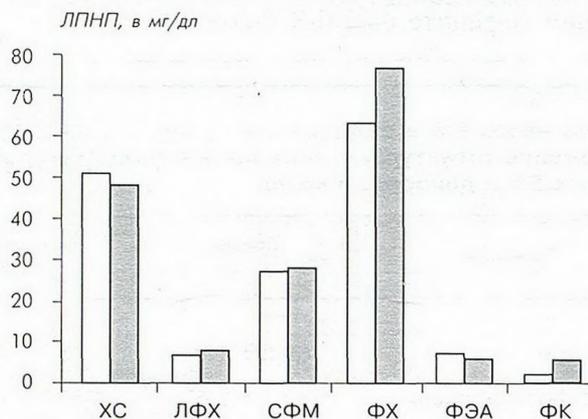
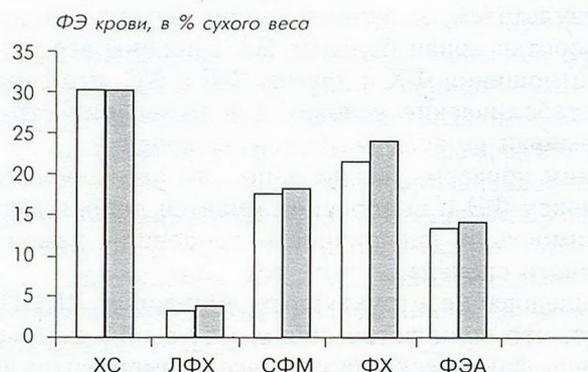


Рис. 1. Влияние ГКС-терапии на состав структурных липидов в некоторых компонентах крови больных БА

Здесь и на рис. 2, 3: светлые столбцы — до лечения; темные — после.

вие, нарушен процесс испарения влаги с поверхности альвеол.

Проведенные исследования дали основание проследить за содержанием структурных липидов на фоне различной терапии не только в ФЭ, как это было сообщено нами ранее [7], но и в других компонентах крови (ЛПНП, ЛПВП).

Способность ГКС вызывать явное клиническое улучшение, стабилизацию показателей функции внешнего дыхания при БА, а также коррекцию надпочечниковой недостаточности объясняет широкое использование гормонов в терапевтических целях. В связи с этим было важно проанализировать, происходят ли при этом положительные сдвиги в содержании ФЛ и ХС в компонентах крови, имеющих мембранную структуру. Терапия ГКС в течение 7 дней (мужчины в возрасте от 35 до 60 лет) оказала неоднозначное влияние на содержание структурных липидов в компонентах крови (рис. 1). После курса лечения в ФЭ достоверных изменений не обнаружено, за исключением слабо выраженной тенденции к повышению уровня ФХ. За период лечения ГКС не приводили к полному исправлению нарушений липидного комплекса, возникающих на эритроцитарной мембране при БА. Несколько иная картина проявилась на ЛП. В ЛПНП и ЛПВП достоверно возрос уровень ФХ и ФК, несколько снизилось содержание ХС в ЛПНП, однако остальные ФЛ оставались на том же уровне, что и до лечения.

Важность рассмотрения вопроса о характере изменений в липидном обмене на фоне РДТ при БА объяснялась тем, что сам факт перехода на эндогенное питание в процессе голодания затрагивает именно жировой обмен, внося в него определенные сдвиги. В связи с этим была поставлена задача выяснить, оказывает ли РДТ саногенное действие на уровне обмена ФЛ, и в какой степени метаболические изменения, возникающие в ходе лечебного голодания, являются противоположными таковым при БА.

В процессе 14-дневного голодания (женщины в возрасте от 30 до 59 лет) в ФЭ крови достоверных изменений в содержании ФЛ и ХС не обнаружено (рис. 2). На близком количественном уровне оставались значения показателя отношения содержания ФХ к остальным ФЛ до и после голодания. Аналогично ГКС-терапии при РДТ проявился определенный консерватизм, который может лежать в основе закрепления структурных и функциональных нарушений эритроцитарной мембраны в ходе повторных воспалений в бронхолегочной системе и способствовать формированию мембранных механизмов первичной и вторичной гиперреактивности бронхов. РДТ оказала положительное влияние на изменение соотношений в структурных липидах ЛПНП и ЛПВП. Определено достоверное повышение содержания не только общих ФЛ, но и основного их компонента — ФХ, несмотря на то, что организм находился только на эндогенном питании. Кроме того, в ЛПВП достоверно увеличилась концентрация ФК. Таким образом, пере-

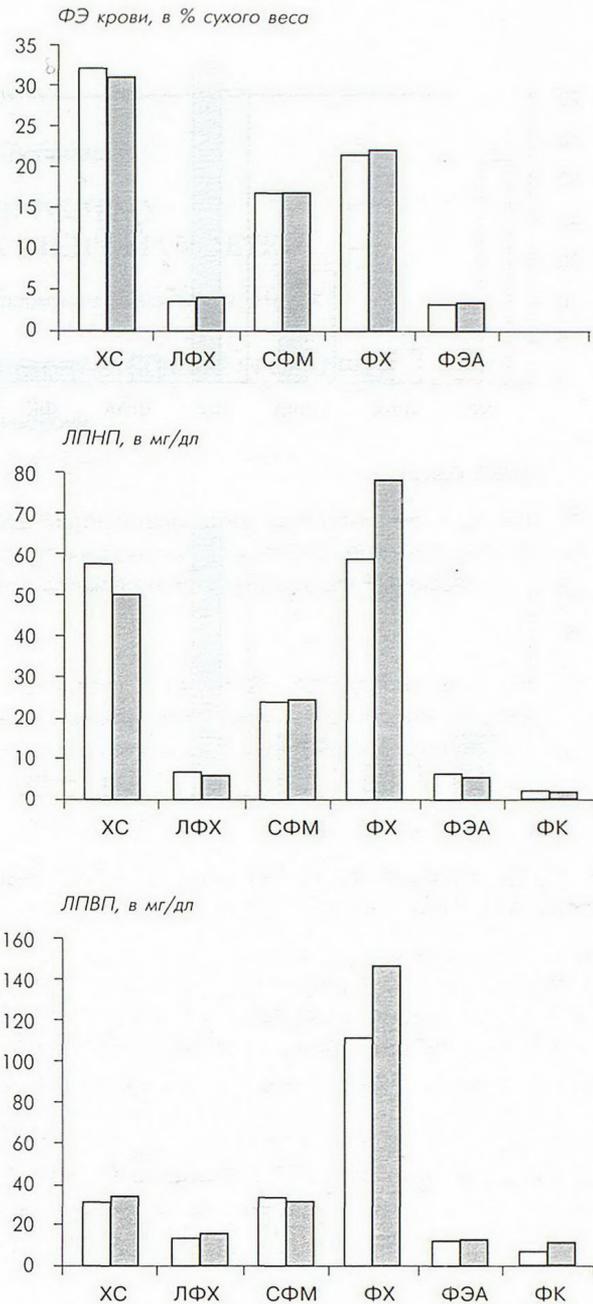


Рис. 2. Влияние РДТ на состав структурных липидов в некоторых компонентах крови больных БА

стройки в составе ФЛ ЛПНП и ЛПВП больных при РДТ терапии приблизили их уровень к состоянию доноров.

Исследованы изменения структурных липидов на фоне базисной терапии, т. е. без применения средств и методов, обладающих метаболическим действием (рис. 3). В ЛПНП и ЛПВП отмечена тенденция к увеличению содержания ФЛ, а в них ФХ (результаты были недостоверными). Значения остальных компонентов оставались на одинаковом количественном уровне до и после лечения. Выраженность благоприятных сдвигов при базисной терапии существенно уступала ГКС и РДТ, не достигая метаболической коррекции структурных липидов.

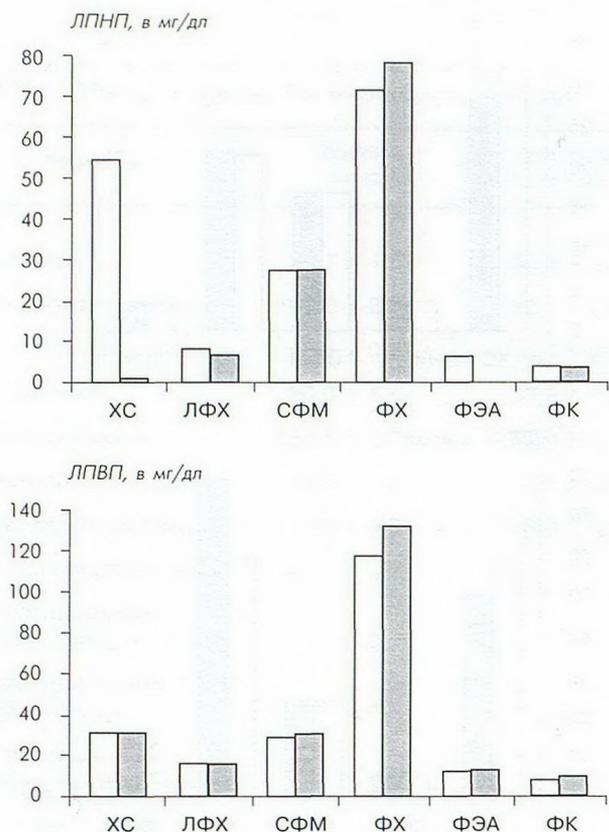


Рис. 3. Влияние базисной терапии на состав структурных липидов в липопротеидах крови больных БА

Проведенные исследования показали, что у больных БА значительно изменен пул структурных липидов (ФЛ), особенно ФХ, уровень которого достоверно снижен во всех компонентах крови. Так как структурные липиды непосредственно входят в состав ФЭ, ЛПНП, ЛПВП, которые окружены мембранами, то БА можно отнести к болезням с метаболическим мембранным нарушением. Дефицит ФХ во всех структурах крови и ФК в ЛП негативно дейст-

вует на формирование бронхолегочного сурфактанта, в синтезе которого непосредственно участвуют липиды. Примененные виды лечения: ГКС, РДТ и базисная терапия положительно влияли на состав структурных липидов только в ЛП крови. Наиболее сильный эффект вызывали ГКС и РДТ, при применении которых у больных увеличивалось содержание ФЛ, главным образом ФХ, что приближало результаты к таковым у доноров. На уровне ФЭ крови использованные методы лечения не способствовали изменению содержания структурных липидов, что свидетельствует о проявлении на эритроцитарной мембране стойкого консерватизма (стойкой "памяти"), который может лежать в основе закрепления структурно-функциональных изменений, возникающих при повторных воспалениях в респираторной системе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии. Пульмонология 2001; 1: 6-11.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. СПб.; М.; Харьков; Минск; 1999.
3. Липовицкий Б.М. Клиническая липидология. СПб.: Наука; 2000.
4. Регеранд Т.И., Лизенко Е.И., Петровский В.И., Сидоров В.С. Выделение липопротеидов сыворотки крови методом осаждения и определение их липидного состава. Лаб. дело 1990; 4: 48-52.
5. Минеев В.Н. Роль эритроцитов в патогенезе бронхиальной астмы — нетрадиционные аспекты. Тер. арх. 1990; 12: 119-121.
6. Симбирцев С.А., Малахова А.Я., Беляков Н.А., Зарембский В.А. Липопротеиды как субстрат для синтеза сурфактантов легочной ткани. В кн.: Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума по биохимии липидов. Киев; 1983. 101-102.
7. Лизенко М.В., Петровский В.И., Бахирев А.М. Корректирующее влияние глюкокортикостероидов, разгрузочно-диетической терапии на липидный статус эритроцитов больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1999; 1: 24-28.

Поступила 01.06.02

*В.Ф.Жерносек, Т.П.Дюбкова*

## НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДЕРМАТО-РЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

NEW VIEW TO A PROBLEM OF DERMATORESPIRATORY SYNDROME IN CHILDREN

*V.F.Zhernosek, T.P.Dyubkova*

### Summary

We examined 791 children suffering from bronchial asthma. Dermatorespiratory syndrome was observed more often in children aged 1 to 3 years; it had earlier onset and more severe course of both bronchial asthma and atopic dermatitis. Dermatorespiratory syndrome in children is considered as a systemic allergic disease.

### Резюме

Обследовано 791 ребенок с бронхиальной астмой (БА) в возрасте 7–14 лет. Дермато-респираторный синдром (ДРС) чаще наблюдается у детей первых трех лет жизни, характеризуется более ранним началом и более тяжелым течением как БА, так и атопического дерматита. ДРС у детей рассматривается как системное аллергическое заболевание.

В последние годы у детей возросла частота сочетанных форм аллергических заболеваний с вовлечением в патологический процесс нескольких шоковых органов [1, 2]. Сочетание бронхиальной астмы (БА) и атопического дерматита (АД) описано в литературе под названием дермато-респираторный синдром (ДРС) [3, 4]. Наряду с аллергическим поражением кожи и бронхов нередко в патологический процесс вовлекается слизистая оболочка носа, желудочно-кишечного тракта, лимфоэпителиальное глоточное кольцо Вальдейра–Пирогова. Сочетанный характер патологии, несомненно, влияет на тяжесть и частоту обострений БА.

Цель исследования — проанализировать особенности течения БА у пациентов с ДРС, выявить частоту поражения верхних отделов респираторного и пищеварительного тракта и сопоставить уровни общего IgE и IgAs у пациентов с изолированной астмой и сочетанной аллергической патологией.

### Материал и методы исследования

В Республиканском центре аллергологии детского возраста обследованы 791 ребенок с БА в возрасте 1–14 лет. Из них мальчиков было 486, девочек — 305. Диагноз, форму и тяжесть течения БА верифицировали на основании критериев, рекомендованных Согласованным национальным руководством по раннему выявлению, профилактике и лечению БА у детей [5, 6]. Учитывали также состояние кожи, полости носа и носоглотки. АД диагностировали согласно общепринятым критериям [7, 8]. Все дети были ос-

мотрены оториноларингологом. Диагноз аллергического ринита выставляли с учетом диагностических критериев Международного консенсуса в лечении аллергического ринита (Версия Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, 2000) [9].

Выделяли 2 клинические группы пациентов: в 1-ю включили 181 ребенка с ДРС, во 2-ю — 610 детей с БА без сопутствующего аллергического кожного процесса.

Фиброгастродуоденоскопию проводили в утреннее время натощак 31 ребенку с ДРС в возрасте 6–14 лет. Показанием были жалобы на боли в животе и диспептические расстройства в анамнезе или при осмотре пациента. Во время эндоскопического исследования производили прицельные гастро- и дуоденобиопсии. Биопсийный материал подвергали гистологическому и морфометрическому исследованию.

Содержание общего IgE в сыворотке крови и слюне, IgAs в слюне и гистамина в крови исследовали у 46 больных БА (из них 16 детей с ДРС) в возрасте 7–14 лет.

Слюну собирали через 20 мин после полоскания полости рта дистиллированной водой без предшествующей стимуляции слюноотделения. Концентрацию IgE определяли с помощью тест-системы "IgE-total" ("Immunotech", Франция). Уровень гистамина анализировали с помощью набора "Histamine RIA" ("Immunotech", Франция). Содержание IgAs определяли по общепринятому методу радиальной иммунодиффузии с использованием моноспецифических антисывороток (НИИВС им. И.И.Мечникова РАМН, Москва).

Результаты исследования обработаны статистически с расчетом средних величин, их ошибок и критерия *t*.

### Результаты исследования

ДРС отмечался у  $22,9 \pm 1,5$  % больных БА в возрасте 1–14 лет. Чаще всего сочетание БА с АД наблюдалось у детей первых трех лет жизни ( $42,1 \pm 11,6$  %). С увеличением возраста пациентов частота ДРС снижалась. Так, у пациентов 3–7 лет ДРС диагностирован в  $21,6 \pm 2,3$  % случаев. В возрасте 7–14 лет он отмечался у  $18,9 \pm 1,5$  % больных астмой.

Мы не выявили различий в половой структуре обследованных групп детей. В обеих клинических группах преобладали мальчики (табл. 1). Для больных с сочетанной аллергической патологией было характерно раннее начало и более тяжелое течение как астмы, так и АД. Кожные проявления аллергии отмечались уже в первые месяцы жизни ребенка и предшествовали аллергическому поражению органов дыхания. У пациентов с ДРС в 2 раза чаще регистрировалось тяжелое течение БА. Частота среднетяжелых форм астмы в обеих клинических группах была одинаковой. Легкое течение болезни наблюдалось у 28,7 % больных БА без сопутствующего кожного процесса и лишь у каждого пятого ребенка с ДРС.

У больных БА часто диагностировали аллергический ринит (АР). Следует, однако, заметить, что у пациентов с ДРС АР развивался раньше, чем у детей с изолированной астмой. Поражение слизистой оболочки полости носа отмечалось у половины детей с ДРС уже в возрасте 1–7 лет и у 39,0 % пациентов с БА без сопутствующего аллергического кожного процесса. В возрастной группе 7–14 лет частота встречаемости АР в обеих клинических группах су-

щественно не различалась. У подавляющего большинства (70,2 %) пациентов с ДРС выявлялись хронические очаги инфекции в носоглотке (хронический тонзиллит, аденоидит).

Часто также наблюдалось сочетание ДРС с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта (80,6 %). Преобладающими явились заболевания воспалительного характера с преимущественной локализацией процесса в антральном отделе желудка и луковице двенадцатиперстной кишки. При гистологическом исследовании биопсийного материала у пациентов с ДРС также обнаружили значительные изменения. Отмечался выраженный распространенный отек собственной пластинки слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, переходящий местами в гидropическую дистрофию. В составе клеточного инфильтрата преобладали лимфогистиоцитарные и плазматические клетки, наблюдалась интенсивная тканевая эозинофилия, увеличивалось число тучных клеток. Среди последних преобладали максимально дегранулированные клетки. Отражением высокой функциональной активности тучных клеток явилось наличие распавшихся клеточных форм.

Содержание общего IgE у детей с ДРС в 1,7 раза превышало его концентрацию в сыворотке крови больных БА без сопутствующего кожного процесса. У пациентов с сочетанной аллергической патологией выявлялись также высокие уровни IgE в слюне (табл. 2).

Высокая частота вовлечения в патологический процесс верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с ДРС, выраженная тканевая эозинофилия слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, увеличение в составе клеточного инфильтрата числа плазматических клеток, активно продуцирующих антитела, наряду с высоким уровнем общего IgE в слюне, а также увеличение в слизистой оболочке пищеварительного тракта числа тучных клеток

Таблица 1

#### Клиническая характеристика больных БА и ДРС

Признаки	Больные ДРС (n = 181)	Больные БА (n = 610)	P
Пол, %			
мальчики	$64,1 \pm 3,6$	$60,7 \pm 2,0$	> 0,05
девочки	$35,9 \pm 3,6$	$39,3 \pm 2,0$	> 0,05
Степень тяжести астмы, %			
легкая	$20,4 \pm 3,0$	$28,7 \pm 3,4$	< 0,05
среднетяжелая	$56,4 \pm 3,7$	$59,0 \pm 2,0$	> 0,05
тяжелая	$23,2 \pm 3,1$	$12,3 \pm 1,3$	< 0,001
Частота хронических очагов инфекции в носоглотке, %	$70,2 \pm 3,4$	$52,0 \pm 2,0$	< 0,001
Частота аллергического ринита, %			
всего	$60,8 \pm 3,1$	$51,4 \pm 2,0$	> 0,05
в возрасте 1–7 лет	$53,5 \pm 5,8$	$39,0 \pm 3,9$	< 0,05
7–14 лет	$66,0 \pm 4,6$	$55,7 \pm 2,4$	> 0,05

Таблица 2  
Содержание IgE, IgAs и гистамина у детей с БА и ДРС

Показатель	Больные БА (n = 30)	Больные ДРС (n = 15)	P
IgE крови, кЕд / л	809,4 ± 139,4	1400,8 ± 258,4	> 0,05
IgE слюны, кЕд / л	0,62 ± 0,26	1,79 ± 1,23	< 0,001
IgAs слюны, г / л	0,118 ± 0,014	0,137 ± 0,040	< 0,001
Гистамин крови, нмоль / л	6,6 ± 1,0	11,0 ± 2,4	< 0,05

с преобладанием дегранулированных форм свидетельствуют о развитии у больных с ДРС иммунопатологического процесса непосредственно в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишки и подтверждают аллергический генез этой патологии. Отражением значительного напряжения местного секреторного иммунитета у пациентов с ДРС явилась и высокая концентрация IgAs в слюне (табл. 2). Вероятно, даже минимальные количества пищевых аллергенов, поступающих через поврежденную вследствие воспалительного процесса слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, поддерживают в состоянии напряжения местный иммунитет пищеварительной системы, в том числе и продукцию секреторных реактинов.

Высокая частота сочетанной аллергической патологии с вовлечением в патологический процесс нескольких шоковых органов (bronхи, слизистая оболочка полости носа, желудочно-кишечный тракт, кожа) подтверждают наличие единого механизма аллергического воспаления слизистых оболочек и кожи и позволяют рассматривать ДРС у детей как своего рода системное заболевание. Системный атопический процесс сопровождается более высоким уровнем в крови больных ДРС одного из основных преформированных медиаторов аллергического воспаления — гистамина.

### Выводы

1. Сочетание БА и АД наблюдается чаще всего у детей первых 3 лет жизни (42 %). С увеличением возраста частота встречаемости ДРС снижается.

2. ДРС у детей отличается ранним началом и более тяжелым течением как БА, так и АД.
3. При ДРС у детей поражаются не только бронхи и кожа. АР страдают 60,8 % пациентов с ДРС. Хронические очаги инфекции в носоглотке (хронический тонзиллит, аденоидит) выявляются у подавляющего числа больных (70,2 %) с кожными и респираторными проявлениями аллергии. ДРС часто сочетается с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта (80,6 %). Высокие уровни общего IgE в слюне, выраженная тканевая эозинофилия слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, увеличение в составе клеточного инфильтрата числа плазматических клеток, активно продуцирующих антитела, а также общего числа тучных клеток с преобладанием дегранулированных форм дают основание считать, что заболевания желудка и 12-перстной кишки у пациентов с ДРС имеют аллергический характер.
4. Высокая частота сочетанной аллергической патологии с вовлечением в процесс нескольких шоковых органов (bronхи, слизистая оболочка полости носа, желудочно-кишечный тракт, кожа) позволяют рассматривать ДРС у детей как системное аллергическое заболевание.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. М.: Медицина; 1999.
2. Leung D.Y.M., Diaz L.A., Deleo V., Soter N.A. Allergic and immunologic skin disorders. J.A.M.A. 1997; 278 (22): 1914–1923.
3. Жерносек В.Ф. Современные представления о патогенезе и лечении атопического дерматита у детей. Мед. новости 2001; 4: 12–18.
4. Ревякина В.А., Казначеева Л.Ф., Молохова А.В., Денисов М.Ю. Дермо-респираторный синдром. Аллергология 2000; 4: 42–44.
5. Жерносек В.Ф., Василевский И.В., Дюбкова Т.П. Бронхиальная астма у детей: Практическое руководство. Минск: Полибиг; 1999.
6. Согласованное национальное руководство по раннему выявлению, профилактике и лечению бронхиальной астмы у детей: Метод. указания / Сост.: Василевский И.В., Войтович Т.Н. Евец Л.В. и др.— Минск; 1998.
7. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение, профилактика (науч.-практ. программа). М.: ЗАО "Информатик"; 2000.
8. Knoell K.A., Greeg K.E. Atopic Dermatitis. Pediatr. Rev. 1999; 20 (2): 46–52.
9. Международный консенсус в лечении аллергического ринита. (Версия Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, 2000). Рос. ринол. 2000; 3: 5–25.

Поступила 22.10.01

*Т.А.Журавлева, М.Е.Казанцева, В.А.Гришина*

## **ПРИНЦИПЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИМИ БОЛЬНЫМИ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА В ПОЛИКЛИНИКЕ**

Саратовский государственный медицинский университет

### **PRINCIPLES OF OUTPATIENT SURVEILLANCE FOR ADOLESCENTS WITH LUNG DISEASES**

*T.A.Zhuravleva, M.E.Kazantseva, V.A.Grishina*

#### **Summary**

While organizing medical care for respiratory patients prevention, outpatient surveillance and rehabilitation measures are of prior importance. We analyzed outpatient medical histories of adolescents being surveyed for respiratory pathology. The expert analysis founds serious defects in records of medical history and physical data, quality of clinical, laboratory, and instrumental examinations, and patients' surveillance. When using a screening system 3 groups of the patients were selected: the 1-st group had risk factors for lung pathology development, the 2-nd group consisted of adolescents with first diagnosed lung disease, and the 3-rd group included chronic respiratory patients. Proper measures were determined for each group.

Rehabilitation monitoring is necessary for early detection of chronic respiratory patients who need preventive measures and rehabilitation. A functional-and-organizing model for outpatient rehabilitation of adolescents and an automatic screening system for multifactorial assessment of health were created.

#### **Резюме**

В организации медицинской помощи пациентам с болезнями органов дыхания (БОД) приоритетное значение отводится профилактике, диспансеризации, системе реабилитации. Были проанализированы амбулаторные карты подростков, состоящих на диспансерном учете с БОД. В результате проведенного экспертного анализа выявлены серьезные недостатки по сбору жалоб, описания физического статуса больных, по качеству клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов, диспансеризации. С помощью скрининговой системы сформированы 3 потока пациентов: 1-й — угрожаемые по патологии легких; 2-й — больные подростки со впервые выявленным заболеванием легких, 3-й — больные с хроническими БОД. Для каждого потока определялся характер проводимых мероприятий.

Реабилитационный мониторинг необходим для раннего выявления пациентов с БОД, нуждающихся в оздоровительных мероприятиях и реабилитации. Разработана функционально-организационная модель восстановительного лечения подростков на амбулаторно-поликлиническом этапе, система автоматизированного скрининга многофакторной оценки здоровья.

В фундаментальных исследованиях проблемы здоровья населения России констатируется кризис состояния здоровья всех возрастных групп [1].

Особое место в структуре этой проблемы занимает здоровье детей и подростков — один из самых точных индикаторов состояния здоровья населения в целом, одна из наиболее значимых ценностей, определяющих благополучие общества. Не случайно проблема здоровья лиц молодого возраста названа среди 14 основных направлений деятельности Всемирной организации здравоохранения в XXI в.

ВОЗ рекомендует употреблять термин "молодые люди", "подростки", "молодежь" для обозначения возрастного периода от 10 до 20 лет, выделяя в нем 3 подгруппы: 1) 10–14 лет; 2) 15–17 лет; 3) 18–20 лет.

Подростки до 17 лет наблюдаются в детских поликлиниках, а с 18 лет их наблюдение осуществляется врачами взрослых поликлиник.

Исследованиями, проведенными рядом авторов [1–4], установлено, что сейчас только 10 % школьников признаются здоровыми. Среди заболеваний внутренних органов острого и хронического течения довольно большой удельный вес (15 %) в подростковом периоде приходится на болезни органов дыхания (БОД) [5]. Еще больше подростков (33 %) часто болеют ОРВИ, гриппом [5].

В организации медицинской помощи пациентам с БОД среди других мероприятий, способствующих предупреждению и снижению временной нетрудоспособности, а порой и инвалидности, наиболее перспек-

тивным представляется восстановление утраченного приоритетного значения профилактики, диспансеризации, совершенствования системы реабилитации [6].

Качество работы амбулаторно-поликлинического этапа, организации службы восстановительного лечения в условиях поликлиники во многом определяют течение БОД и социальный прогноз подросткового периода. Не вызывает сомнений экономическая целесообразность реабилитации больных, в частности пульмонологического профиля. Вместе с тем, несмотря на значимость этапа первичной медико-социальной помощи в профилактике и реабилитации, в деятельности амбулаторно-поликлинических подразделений имеется целый ряд объективных и субъективных трудностей — общего, организационного плана и конкретных, применительно к больным молодого возраста с БОД, — устранение которых требует новых подходов и форм работы (табл.).

Нами была поставлена задача изучить возможности оказания и пути совершенствования первичной медико-социальной помощи молодым больным с патологией органов дыхания. Был проведен анализ объема и качества лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий, традиционно осуществляемых в условиях базовых поликлиник кафедры поликлинической терапии СГМУ. Были изучены амбулаторные карты подростков, состоящих на диспансерном учете с БОД, по разработанной карте-схеме. Было проанализировано 260 амбулаторных карт лиц молодого возраста, состоящих на диспансерном учете: 144 — часто болеющие ОРВИ и ост-

рым бронхитом; 61 — переболевшие внебольничной пневмонией; 37 — бронхиальной астмой; 16 — хроническим бронхитом; 2 — бронхоэктатической болезнью.

Сбор жалоб у больных подростков проводился на недостаточном уровне, записи жалоб были малосодержательны и неполны: не уточнялся характер кашля (65 %), его продолжительность (51 %), факторы, купирующие приступы кашля (72 %), появление, наличие и отсутствие одышки, приступов удушья, т. е. моменты чрезвычайно важные для дифференциальной диагностики легочных больных. Как правило, в медицинских картах подростков отсутствовали даже краткие анамнестические данные, касающиеся характера заболевания, его давности, частоты обострений, особенностей течения и т. п. Так, отсутствовали указания о характере начала заболевания у 29 % больных, о давности болезни — у 41 %. При таком формальном отношении к больному затруднялась не только диагностика, но и определение дальнейшей тактики ведения пациента.

Весьма нечетко и неполно описывался в медицинских картах физический статус больных: у 38 % больных не было описания осмотра грудной клетки, у 35 % не проводилась пальпация грудной клетки, у 44 % — перкуссия, у 3 % — отсутствовали записи о физикальных данных легких.

Среди других факторов, снижающих результативность восстановительного лечения, выделены недостаточное количество клиничко-лабораторного и инструментального обследования пациентов в поликлинике,

Таблица

**Принципы недостаточно эффективной работы амбулаторно-поликлинической службы**

Объективные	Субъективные
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дефекты в управлении амбулаторно-поликлинической службы.</li> <li>2. Плохая материально-техническая база поликлинических учреждений.</li> <li>3. Низкий уровень и недостаточный объем диагностических возможностей обследования больных БОД и, в первую очередь, отсутствие в поликлинике возможности идентификации бактериологического и вирусологического возбудителя.</li> <li>4. Недостатки пред- и постдипломной подготовки поликлинических врачей в вопросах пульмонологии.</li> <li>5. Перегруженность врачей поликлиник непрофессиональными функциями.</li> <li>6. Устаревшие показатели работы, по которым оценивается качество и эффективность деятельности врачей поликлиник.</li> <li>7. Перегруженность врачей поликлиник излишними формами отчетности.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Малоэффективные формы и методы работы заведующих терапевтическими отделениями поликлиник и заместителей по лечебной работе и врачебно-трудовой экспертизе по повышению деловой квалификации врачей поликлиник, в т. ч. подростковых.</li> <li>2. Слабое знание врачами поликлиник вопросов организации и своей работы на врачебном участке среди больных БОД.</li> <li>3. Отсутствие плановой профилактической работы, установка на прием больных по обращаемости, а не по выявляемости заболеваний.</li> <li>4. Недостаточность знаний врачами поликлиник оптимальных методов эффективности восстановительного лечения пульмонологических больных.</li> <li>5. Деонтологические и этические просчеты и ошибки.</li> <li>6. Низкое качество преемственности в работе поликлиник со стационарами, отделениями скорой и неотложной помощи.</li> <li>7. Недостаточный уровень внедрения в практику работы поликлиник новых лечебно-диагностических и профилактических методов и организационных форм работы, в том числе и по методологии восстановительного лечения больных БОД.</li> <li>8. Низкий уровень НОТ в работе поликлиник.</li> </ol>

а также отсутствие развернутого диагноза в амбулаторной карте, часто без учета современных классификаций, что отражалось на тактике ведения пациентов и составлении адекватных программ реабилитации. Например, больные подростки, перенесшие внебольничную пневмонию с дыхательной недостаточностью I степени (ДН I), не направлялись на лечебную физкультуру и на контрольно-экспертную комиссию (КЭК) для освобождения от занятий физкультурой по школьной программе на определенный период.

Мы выявили, что подросток с БОД первично приходил на прием к участковому терапевту (29 %), подростковому врачу (23 %), пульмонологу (26 %), ЛОР (18 %), стоматологу (4 %).

Небольшое число подростков (26 %), обратившихся в поликлинику к пульмонологу, часто сказывается на качестве ведения подростков другими специалистами, т. к. именно пульмонолог должен координировать работу подростковых врачей не только с хронической патологией, но и часто болеющих ОРВИ и острыми бронхитами, перенесшими внебольничную пневмонию, страдающих врожденной патологией легких.

В ходе анализа качества диспансеризации было установлено, что диспансерная группа являлась недостаточной и не соответствовала распространенности заболеваний органов дыхания у подростков. В 55 % случаев в диспансеризации не участвовали оториноларингологи, стоматологи, психотерапевты. У 80 % пациентов в лечении отсутствовал этап пребывания в дневном стационаре поликлиники, а восстановительное лечение ограничивалось в основном фармакотерапией в сочетании с физиотерапевтическими процедурами, которое нельзя рассматривать как отвечающее требованию комплексности [4, 7].

К недостаткам поликлинической реабилитации следует отнести и то, что подросткам с БОД совсем не проводится вторичная профилактика через ЛФК, массаж и закаливающие процедуры. Первичная профилактика не всегда включает в себя беседы и лекции врачей о вреде курения.

Рациональная психотерапия и санитарно-просветительская работа ограничивается только санитарными бюллетенями, хотя признается целесообразным организация при отделениях восстановительного лечения поликлиник специальных циклов занятий с родителями по темам:

- уход за больными с БОД;
- приобретение профессиональных навыков у больных подростков;
- создание в семье благоприятного психологического микроклимата для подростков с тяжелой формой бронхиальной астмы и бронхоэктатической болезнью.

Необходимо также привлечение подростков к активному участию в работе астма-школы.

Не всегда осуществлялся принцип этапности восстановительного лечения. В частности, возможности санаторно-курортного этапа реабилитации были использованы лишь у 30 % подростков с БОД.

Для решения поставленной задачи мы использовали также систему автоматизированного скрининга многофакторной оценки здоровья — АСМОЗ-Пульм [7], которая позволила выявить патологию органов дыхания у 39 % подростков (700 анкет). Значительная доля заболеваний была определена при скрининге впервые.

Автоматизированный анкетный скрининг дал возможность комплексно решать проблему БОД у подростков:

- выявить пациентов с факторами риска развития БОД;
- активно выявить пациентов с БОД;
- определить стадию заболевания;
- уточнить и оценить распространенность и структуру патологии среди обследованных подростков;
- уточнить эпидемиологию заболевания;
- индивидуально подобрать рекомендации для пациентов по коррекции факторов риска и составить план работы подросткового врача по верификации диагноза и ведению больного;
- сформировать разные реабилитационные группы и своевременно определить объем реабилитационных и оздоровительных мероприятий.

Рассчитываемые с помощью скрининговой системы уровни риска и последующее углубленное обследование позволили сформировать 3 потока пациентов легочного профиля: 1-й поток — угрожаемые по патологии легких; 2-й поток — больные подростки с впервые выявленными заболеваниями легких; и 3-й — хронические больные с БОД.

Для более детального анализа качества восстановительного лечения в условиях отделения реабилитации пульмонологическим пациентам в трех реабилитационных потоках проводился мониторинг больных с учетом нарушения процессов микроциркуляции, реологии и иммунной системы.

В целом мониторинговая система наблюдения за пульмонологическими больными свидетельствует о целесообразности формирования структуры потоков реабилитации, так как имеются существенные различия в динамике клинических и медико-социальных показателей по этим потокам.

При мониторинге пациентов 1-го потока (с высоким риском легочной патологии) отсутствует значительная динамика клинических и медико-социальных показателей, и все же выделение этого потока и наблюдение за пациентами нам представляется весьма оправданным и особо важным для пациентов с медленно-протекающими восстановительными процессами в легких.

При мониторинге за 2-м реабилитационным потоком, состоящим из больных с впервые выявленной патологией, наблюдается отчетливо выраженная динамика большинства клинико-лабораторных, функциональных и медико-социальных показателей. Прогноз реабилитации для этой группы больных наиболее благоприятен, а сама группа оптимальна для динамического наблюдения.

При мониторинге 3-го потока можно ожидать более скромные результаты восстановительного статуса хронических больных.

В зависимости от принадлежности к тому или иному потоку определялся и характер проводимых мероприятий. Для 1-го потока — комплекс оздоровительных мероприятий. Обследование ограничивалось общим анализом крови, общим анализом мочи, рентгенографией или флюорографией легких. Для 2-го и 3-го потока — различные программы восстановительного лечения. Во 2-м потоке обследование дополнялось исследованием мокроты, функциональным исследованием легких и других систем. В 3-м потоке в план обследования мы включали исследование иммунной системы, микроциркуляции, гомеостаза.

Проведенный реабилитационный мониторинг и анализ эффективности восстановительного лечения показал значительную разницу между больными с начальными и запущенными стадиями заболеваний, обосновал и оправдал необходимость активного раннего выявления пациентов молодого возраста пульмонологического профиля, нуждающихся в реабилитации и оздоровительных мероприятиях.

Таким образом, используемая нами программа АСМОЗ-Пульм позволила среди пациентов г. Саратова активно выявить пациентов молодого возраста легочного профиля, определить не только манифестирующую патологию, но и ранние стадии заболеваний легких, уточнить и оценить истинную распространенность патологии легких среди обследуемых подростков, изучить особенности эпидемиологии заболеваний легких среди разных групп населения, уточнить клинический диагноз стационарных больных, выявить сочетание легочной патологии с другими видами патологии у подростков и сформировать 3 потока пациентов с определенными схемами наблюдений.

С целью преодоления выявленных дефектов ведения пациентов молодого возраста с БОД и с учетом данных скрининга нами разработана функционально-организационная модель восстановительного лечения подростков на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Модель базируется на следующих положениях:

- внедрение мероприятий организационного характера на формирование системы активного выявления молодых пациентов пульмонологического профиля;
- внедрение информационной технологии активного способа выявления пульмонологических пациентов подросткового возраста, подлежащих восстановительному лечению (методика автоматизированного анкетного скрининга);
- формирование структуры потоков пациентов, подлежащих реабилитации и оздоровительным мероприятиям (для лиц с высоким риском патологии);
- реализация индивидуальных комплексных программ реабилитации для каждого пациента с учетом особенностей течения заболевания, его формы, стадии и степени активности процесса, выраженности функциональных нарушений;

- создание пульмо-школ для молодых пациентов и их родственников;
- внедрение профилактических технологий в систему оказания медицинской помощи подросткам, оптимизация питания, йодная и фторпрофилактика;
- реализация преемственности деятельности больницы, специализированного отделения восстановительного лечения, а также взаимодействие и тесная интеграция с пульмонологами, подростковыми врачами, участковыми терапевтами, психотерапевтами, отоларингологами и стоматологами;
- повышение уровня подготовки медперсонала в вопросах реабилитации молодых пациентов пульмонологического профиля;
- усиление внимания к вопросам профилактики легочной патологии в детских дошкольных учреждениях, общеобразовательных заведениях, на предприятиях, путем привлечения к этой работе педагогов, школьных врачей, валеологов, средств массовой информации и др.
- создание Центров здоровья детей и подростков или Молодежных поликлиник с учетом приоритета профилактической направленности, насущных медико-социальных потребностей молодых людей, с обязательной организацией анонимных приемов психолога, телефонов экстренной психологической помощи, с привлечением пульмонологов, стоматологов, отоларингологов, аллергологов, иммунологов, профпатологов и других специалистов;
- сезонная витаминизация, профилактика дефицита кальция и др.

По нашему мнению, в каждом регионе необходима своя модель оказания медицинской помощи пульмонологическим подросткам с учетом местной специфики, исторически сложившейся на территории, обычаев, нравов, традиций и особенностей состояния здоровья данной группы пациентов с учетом сроков выполнения, назначения ответственных и ожидаемых результатов в количественном выражении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алферова Т.С., Гаптов В.Б., Коршунов В.М. и др. Состояние здоровья различных возрастных групп населения России и особенности их реабилитации. В кн.: V Международная конф. "Здоровье, труд, отдых в XXI веке. (Профилактика, лечение, реабилитация в различные периоды жизни человека)". М.: 2002. 10–15.
2. Алферова Т.С., Шиган С.А., Гаптов В.Б. и др. Проблемы и перспективы медико-социальной и социально-психологической реабилитации. Рос. мед. журн. 1998; 6: 14–18.
3. Бруй Б.П., Дмитриев В.И., Балыгин М.М. О некоторых социальных аспектах развития подростков. Здравоохран. Рос. Федерации 1999; 2: 41.
4. Клячкин Л.М., Щегольков А.М. Медицинская реабилитация больных с заболеваниями внутренних органов. М.: Медицина; 2000.
5. Лифтахова М.З. Опыт оздоровления часто болеющих детей. Казан. мед. журн. 2000; 81 (1): 56–57.
6. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. Пульмонология 1998; 8 (4): 3–20.
7. Журавлева Т.А., Клячкин Л.М., Орлова Г.Г. О необходимости оптимизировать реабилитацию больных неспецифическими заболеваниями легких. Пульмонология 1999; 1: 36–38.

Поступила 17.02.03

*Г.И.Назаренко, А.Н.Антипин, Ю.К.Новиков*

## **АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ (анализ литературы и собственных данных, клиническая эффективность рекомендаций)**

Медицинский центр Банка России; кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ, Москва

ANTIBACTERIAL THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA  
(REVIEW OF LITERAL AND THE AUTHORS' DATA, CLINICAL EFFICACY OF GUIDELINES)

*G.I.Nazarenko, A.N.Antipin, Yu.K.Novikov*

### Summary

This comparative study involved 540 community-acquired pneumonia patients treated in a multi-profile hospital. A retrospective comparative analysis of antibacterial therapy efficacy before (250 patients) and after (290 patients) implication of a technological card considering modern clinical guidelines was made. The results demonstrated improvement in quality and efficiency of treatment of the pneumonia patients when using the modern guidelines.

### Резюме

В сравнительное исследование были включены 540 больных внебольничными пневмониями, лечившихся в стационаре многопрофильного лечебного учреждения. Проведен ретроспективный сравнительный анализ эффективности антибактериальной терапии до внедрения в работу стационара технологии лечения больных с помощью технологической карты (250 больных) и после ее внедрения с учетом современных клинических рекомендаций (290 больных). Полученные данные позволяют сделать вывод о повышении качества и эффективности лечения больных пневмониями с использованием современных рекомендаций.

Пневмонии относятся к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний. В США ежегодно регистрируются от 2 до 6 млн случаев заболевания пневмонией, из них от 500 тыс. до 1 млн пациентов госпитализируются [1, 2]. Пневмония находится на 6 месте среди причин смертности в США. В одном исследовании приводится анализ 33 148 случаев пневмонии, частота смертельных исходов составила 5,1 %, а среди госпитализированных в ОРИТ — 36,5 % [3].

В 1999 г. в России среди лиц старше 18 лет были зарегистрированы 440 049 случаев внебольничной пневмонии [4].

В первых национальных рекомендациях по внебольничной пневмонии (ВП) дается расширенное определение пневмонии группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [4].

В настоящее время при рассмотрении вопроса о лечении пневмоний с позиций доказательной медицины основное внимание уделяется антибактериальной терапии (АБТ) как фактору, улучшающему прог-

ноз заболевания. По последним данным, проведение эмпирической антибактериальной терапии в соответствии с современными рекомендациями снижает летальность у больных с ВП и уменьшает длительность стационарного лечения [1, 5–7]. При выборе антибиотика, на практике, прежде всего приходится исходить из следующих общеизвестных фактов:

- даже в современных клиниках удается своевременно расшифровать этиологический диагноз максимум у 50 % пациентов [1];
- никакая диагностическая процедура не должна задерживать назначение первой дозы антибиотика. В современных зарубежных исследованиях показано, что назначение первой дозы антибиотика в течение первых 8 ч с момента поступления пациента в стационар ассоциировано с более низкой летальностью [2];
- значение исследования мокроты и культуры крови до назначения АБТ при нетяжелом течении заболевания сомнительно [8–10];
- при выборе антибактериального препарата необходимо учитывать наличие или отсутствие "модифицирующих" факторов, тяжесть течения заболевания, аллергологический анамнез, характер возможной предшествующей АБТ, ближайший се-

мейный анамнез респираторных заболеваний, эпидемиологический анамнез [11];

- круг возбудителей ВП ограничен в порядке их значимости: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*. Значение других возбудителей настолько мало, что их нужно учитывать только в особых клинических ситуациях (нахождение в домах ухода, явный анамнез иммуносупрессивного статуса и т. д.). В то же время следует признать, что пневмонии, вызванные *L. pneumophila*, вероятно, встречаются чаще, чем диагностируются, однако в клинической практике этот факт учитывается только в случаях тяжелого течения заболевания;
- нет достоверных клиничко-рентгенологических критериев "атипичной" этиологии заболевания, есть лишь указания на то, что эти формы пневмоний чаще всего встречаются у пациентов молодого возраста;
- по данным отечественных исследователей, в нашей стране нет клинически значимой резистентности пневмококка к пенициллину, макролидам, высокой активностью против пневмококка обладают "респираторные" фторхинолоны. В то же время нецелесообразно, из-за низкой активности против основного возбудителя пневмонии — пневмококка, применение ранних фторхинолонов, тетрациклина и ко-тримоксазола [4];
- с точки зрения оптимизации соотношения затраты / качество, при необходимости проведения парентеральной терапии целесообразно назначать антибиотик, имеющий как внутривенную, так и пероральную формы (ступенчатый режим терапии) [10].

Существует множество национальных рекомендаций по лечению больных с ВП [1, 2, 4, 11–13]. В многочисленных статьях отечественных и зарубежных авторов приводились сравнительные анализы схем и подходов к антибактериальной терапии в различных современных рекомендациях [14, 15]. Все они составлены с учетом национальных особенностей существующей антибиотикорезистентности к основным возбудителям пневмоний, государственной политики по антимикробной терапии, преобладанием определенной фармакологической компании на рынке антибиотиков в данном государстве.

У авторов отечественных рекомендаций [4] "возникли определенные проблемы с определением уровней доказательности рекомендаций по антибактериальной терапии. Очень сложно корректно применить деление на уровни доказательности в отношении выбора антибиотиков". Поэтому при составлении российских рекомендаций выбор антибиотиков основывался на мнениях экспертов с учетом локальных данных об уровне резистентности. Таким образом, в перечень антибактериальных средств был включен довольно ограниченный перечень препаратов: амоксициллин, амоксициллин / клавуланат, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефепим, макролиды. Как

альтернатива всем вышеперечисленным антибиотикам при всех степенях тяжести заболевания и месте лечения рекомендовано применение респираторных фторхинолонов.

Цель исследования — провести анализ антибактериальной терапии пациентов с ВП различной степени тяжести, лечившихся в стационаре многопрофильного лечебного учреждения в течение последних 7 лет, сравнить клиническую эффективность различных антибиотиков, клиническое значение современных рекомендаций по антибактериальной терапии.

## Материал и методы

Все больные ВП были разделены на 2 группы сравнения: 1-я (контрольная) группа — 250 пациентов, которые лечились в стационаре с 1997 по 2000 гг. и получали антибактериальную терапию, в основном, в соответствии с приверженностями врача-терапевта и пульмонолога.

Во 2-ю (основную) группу были включены 290 пациентов, проходивших стационарное лечение в 2001–2003 гг. и получавших антибактериальную терапию, в основном в соответствии с современными рекомендациями [1, 2, 4] и разработанным в МЦ протоколом ведения больных с ВП, названным нами технологической картой (ТК) [16]. В качестве методического пособия для врача, принимающего больного в разделе информационной поддержки, нами были приведены алгоритмы эмпирической антибактериальной терапии внебольничных пневмоний (табл. 1).

Всем больным АБТ назначалась в течение не более 8 ч от момента поступления пациентов в стационар. Во многих исследованиях достоверно показано, что назначение АБТ именно в этот промежуток времени ассоциировано со снижением летальности и длительности стационарного лечения [5], однако проведение сравнительных РКИ раннего и отсроченного начала лечения было признано неэтичным.

С целью возможной коррекции антимикробной химиотерапии в процессе лечения исследовались мокрота и гемокультура. Причем согласно внедренной в больницу в 2001 г. технологии обследования и лечения больных пневмониями мокрота и гемокультура забирались до назначения АБТ.

Для определения классов риска по *Fine M.J.*, которые косвенно отражают степень тяжести течения заболевания, степени нарушения жизненно важных функций организма, компенсации сопутствующих заболеваний больным, обоим группам проводилось лабораторное обследование, включающее в себя исследование общеклинического анализа крови, биохимическое исследование с определением глюкозы крови, основных печеночных и почечных функций (АСТ, АЛТ, азот мочевины, креатинин), электролитов. В приемном отделении в обязательном порядке производилось электрокардиографическое исследование. При отсутствии инфильтрации легочной ткани на рентгенограмме, в случае типичной клинической и

физической картины заболевания, проводилась компьютерная томография органов грудной клетки. После внедрения технологической карты, по показаниям, исследовался газовый состав артериальной крови или проводилась пульсоксиметрия. Класс риска летального исхода по *Fine M.J.* определялся у пациентов 1-й группы на основании ретроспективного анализа историй болезни, у пациентов 2-й группы дежурным терапевтом и лечащим врачом после осмотра больного и получения данных дополнительных исследований.

## Результаты и обсуждение

Общая характеристика больных представлена в табл. 2.

Обе группы были статистически достоверно сопоставимы по полу, отмечалось увеличение доли пациентов более пожилого возраста и ассоциированное с этим увеличение доли больных с модифицирующими факторами во 2-й группе.

Отмечается достоверное увеличение во 2-й группе доли больных с более тяжелым течением заболевания.

С целью объективизации обоснованности выбора АБТ при поступлении пациента в стационар проведен анализ догоспитальной антимикробной химиотерапии.

На амбулаторном этапе 272 пациента (50,4 %) принимали антибактериальные препараты различных групп: в 1-й группе — 132 пациента (52,8 %), во 2-й группе — 140 пациентов (48,3 %), разница между ними недостоверна ( $p > 0,2$ ).

В табл. 3 приведен перечень антибактериальных препаратов и частота назначения их врачами-терапевтами поликлиники и отделения помощи на дому.

Несмотря на эволюцию взглядов на АБТ, сохраняется приверженность врачей амбулаторного звена к назначению антибиотиков широкого спектра действия, в частности Ципрофлоксацина (табл. 4). Средняя продолжительность АБТ по обеим группам составила 4,1 дня.

При анализе адекватности проведенной АБТ в соответствии с современными рекомендациями следует отметить, что только около четверти пациентов получали эмпирическую АБТ в соответствии с возможным возбудителем (рис. 1).

В последние годы активно обсуждается применение индикаторов качества для управления исходами лечения больных с ВП.

Индикаторы качества — количественные или качественные показатели, направленные на поиск возможных отклонений, наличие которых предполагается экспертом, но значимость которых для оценки правильности течения процесса не доказана [16].

Таблица 1

### Схема эмпирической антибиотикотерапии ВП

#### Пациенты, не имеющие модифицирующих (увеличивающих риск летального исхода) факторов\*

Ампициллин — по 1–2 г в/м или в/в каждые 6 ч, в зависимости от степени тяжести заболевания. Амоксициллин / клавуланат — при легком течении — по 625 мг x 3 раза в сут., при средней тяжести и тяжелом течении — первые 3 дня в/в 1,2 x 3 раза в сут., затем — переход на пероральный прием. Левофлоксацин — по 500 мг в/в, при средней тяжести и тяжелом течении, с переходом на пероральный прием или внутрь по 500 мг в сут. — при легком течении. Азитромицин (или другие макролиды) — при подозрении на наличие атипичного возбудителя по схеме. При средней тяжести и тяжелом течении — ступенчатая терапия кларитромицином.

#### Пациенты, имеющие модифицирующие (увеличивающие риск летального исхода) факторы

Алкоголизм, сахарный диабет, сердечная недостаточность, ХОБЛ, прием кортикостероидов, возраст более 60 лет.	Цефотаксим — по 1,0 г в/м или в/в 3 раза в сут. Амоксициллин / клавуланат (пероральные) или парентеральные формы, в зависимости от степени тяжести, — по предыдущей схеме + в/в или пероральные макролиды. Левофлоксацин — по 500 мг 1 раз в сут., по схеме ступенчатой терапии.
Предшествующая химиотерапия, нейтропения.	Имипенем / циластатин — парентерально 0,5 г 3-4 раза в сут. Цефтазидим — по 1,0 г в/м 3 раза в сут. + аминогликозид.
Риск пневмоцистной инфекции.	Левофлоксацин — в/в + ко-тримаксозол — в/в или внутрь.

#### Антибиотикотерапия тяжелых пневмоний независимо от возраста больных

Цефотаксим (в/в) или цефтираксон (в/в) или амоксициллин / клавуланат (в/в) + макролид для парентерального введения или левофлоксацин (в/в) — в виде монотерапии.

При риске синегнойной инфекции — антипсевдомонадные беталактамы (цефепим, имипенем, меропенем) + ципрофлоксацин или + аминогликозид.

Примечание: \* — антибиотикотерапия до начала лечения не применялась.

Таблица 2

## Краткая характеристика больных

Характеристики	1-я группа		2-я группа		p
	абс.	%	абс.	%	
Возраст: < 64	215	86,0	217	74,8	< 0,002
> 64	35	14,0	73	25,2	< 0,002
Пол: Мужчины	117	46,8	144	49,7	> 0,5
Женщины	133	53,2	146	50,3	> 0,5
Пациенты с модифицирующими факторами*	120	48,0	210	72,4	< 0,001
Класс риска по Fine:					
I	152	60,8	123	42,4	< 0,001
II	66	26,4	92	31,7	> 0,1
III	22	8,8	39	13,4	> 0,1
IV	10	4,0	34	11,7	< 0,001

Примечание: \* — в список модифицирующих факторов включали следующие: застойную сердечную недостаточность; сахарный диабет; злокачественные новообразования; цереброваскулярные заболевания (острое нарушение мозгового кровообращения и его стойкие последствия); ХОБЛ; острую и хроническую почечную недостаточность; цирроз печени.

Таблица 3

## Антибактериальная терапия амбулаторного этапа

Наименование препарата	1-я группа		2-я группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сульфаниламиды	11	8,33	13	9,29	24	8,82
Линкомицин	4	3,03	—	—	4	1,47
Ципрофлоксацин	31	23,48	33	23,57	64	23,53
Офлоксацин	5	3,79	5	3,57	10	3,68
Левифлоксацин	—	—	7	5,00	7	2,57
Азитромицин	23	17,42	36	25,71	59	21,60
Кларитромицин	4	3,03	1	0,71	5	1,84
Ампициллин	15	11,36	16	11,43	31	11,40
Доксициклин	8	6,06	3	2,14	11	4,04
Ампиокс	2	1,52	2	1,43	4	1,47
Цефотаксим	4	3,03	3	2,14	7	2,57
Амоксициллин / клавулановая кислота	2	1,52	4	2,86	6	2,21
Амоксициллин	—	—	9	6,43	9	3,31
Эритромицин	4	3,03	5	3,57	9	3,31
Гентамицин	10	7,58	1	0,71	11	4,04
Тетрациклин	9	6,82	2	1,43	11	4,04
Всего	132	100,00	140	100,00	272	100,00

Предлагается для оценки качества ведения пациентов с пневмониями использовать до 17 индикаторов качества [17–21]. Были использованы 4 индикатора, имеющие отношение к АБТ:

- назначение стартовой АБТ в соответствии с современными рекомендациями;
- эффективность проведенной начальной АБТ;
- частота исследования гемокультуры до начала АБТ;
- частота исследования мокроты до начала АБТ;

Результаты сравнения двух выделенных групп, по указанным индикаторам приведены на рис. 2.

Анализ приведенных данных свидетельствует о достоверном улучшении АБТ пневмоний с использованием современных рекомендаций. Своевременная этиологическая диагностика заболевания позволяла правильно оценить клиническую ситуацию и назначить адекватную антимикробную терапию при ее неэффективности на начальном этапе. Однако следует отметить, что даже при правильно поставленной работе в лечебном учреждении (в 2001 г. было издано специальное распоряжение по упорядочению сбора мокроты у пациентов поступающих в стационар по поводу пневмонии) только у 30 % пациентов удалось исследовать мокроту до назначения АБТ. В целом произведено бактериологическое исследование мокроты у 118 (47,2 %) пациентов 1-й группы и 180 (62,1 %) пациентов 2-й группы ( $p < 0,001$ ). Надо

признать, что только в 20 % случаях по обеим группам получена достоверная информация об этиологии заболевания, в остальных случаях микроорганизмы не выделялись в достоверном титре вообще или выделялись непневмотропные патогены (прежде всего зеленящий стрептококк). 63 пациента обследованы на антитела к *M. pneumoniae*, из них у 44 пациентов выявлены диагностические титры IgG, у 27 — IgM. 57 человек обследованы на антитела к *S. pneumoniae*, из них у 39 выявлены антитела IgG, у 21 — IgM.

Оказалась недостоверной разница в количестве исследований крови на гемокультуру в сравниваемых группах. В 2001 г. у 65 (58 %) пациентов было произведено исследование крови на стерильность, однако только в 4 случаях получен рост микрофлоры, что повлияло на тактику проводимой АБТ. Вероятно, что имеет смысл исследовать культуру крови только у наиболее тяжелой категории пациентов (IV и V классов риска) с высокой вероятностью наличия бактериемии.

Следует заметить, что в 82,1 % случаев инициальная АБТ, назначенная с учетом клинических рекомендаций, была эффективной и не потребовала коррекции в процессе лечения.

В 22 случаях (4,1 %) назначалась комбинированная стартовая терапия двумя антибиотиками, чаще всего с добавлением макролидов с учетом вероятности "атипичной" этиологии заболевания.

Таблица 4

**Эмпирическая АБТ стационарного этапа**

Наименование препарата	1-я группа		2-я группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Макролиды	63	23,95	81	27,09	144	25,62
Амоксициллин / клавулановая кислота	7	2,66	67	22,41	74	13,17
Амикацин	10	3,80	2	0,67	12	2,14
Гентамицин	10	3,80	1	0,33	11	1,96
Ампициллин	47	17,87	19	6,35	66	11,74
Имипенем/циластатин	2	0,76	6	2,01	8	1,42
Цефтазидим	39	14,83	4	1,34	43	7,65
Цефтриаксон	2	0,76	—	—	2	0,36
Цефазолин	27	10,27	4	1,34	31	5,52
Цефотаксим	36	13,69	26	8,70	62	11,03
Ципрофлоксацин	18	6,84	26	8,70	44	7,83
Левифлоксацин	—	—	61	20,40	61	10,85
Оксациллин	2	0,76	2	0,67	4	0,71
Всего	263*	100,00	299*	100,00	562*	100,00

Примечание: \* — с учетом комбинированной АБТ.



Рис. 1. Адекватность проведенной АБТ на амбулаторном этапе

Эффективность (достаточность) начальной АБТ оценивали по критериям, принятым в соответствии с последними отечественными рекомендациями [4]: температура тела ниже 37,5 °С; отсутствие интоксикации; отсутствие дыхательной недостаточности; отсутствие гнойной мокроты; количество лейкоцитов в крови < 10 × 10<sup>9</sup>/л, нейтрофилов < 80 %, юных форм < 6 %; отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме. Другими словами, эффективность начатой АБТ означала отсутствие необходимости в смене антибиотика.

По клинической эффективности основные примененные препараты распределились следующим образом (рис. 3).

На первом месте по эффективности оказался Левофлоксацин. Препарат обладает широким спектром активности в отношении всех основных-потенциальных возбудителей ВП, в т. ч. против *S. pneumoniae*. Активность препарата против *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila* сравнима с таковой у Азитромицина и Эритромицина. Несмотря на высокую стоимость препарата, возможность применения в виде ступенчатой терапии с режимом дозирования 1 раз в сут. делает его очень привлекательным даже с точки зрения фармакоэкономики. Следует признать, что в нескольких международных РКИ не



Рис. 2. Соответствие индикаторам качества лечения больных ВП

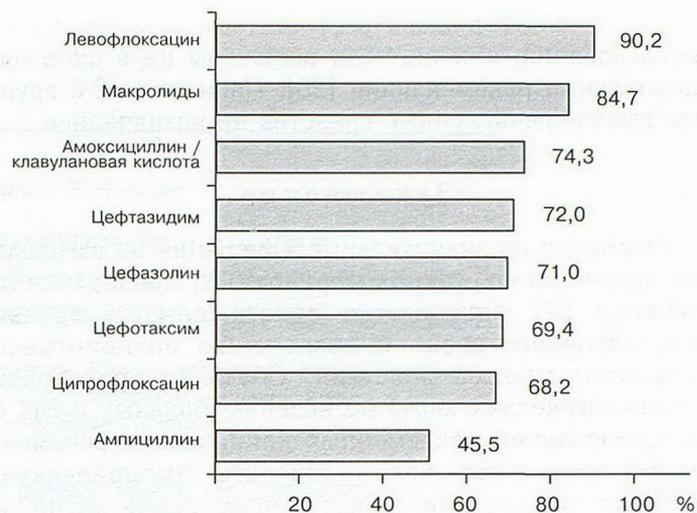


Рис. 3. Сравнительная эффективность проведенной АБТ

выявлено статистически значимых различий в эффективности применения новых и традиционных антибиотиков при лечении ВП в стационаре [22].

Проведенные исследования по влиянию раннего перехода на оральную АБТ (режим ступенчатой АБТ) показали снижение стоимости и продолжительности стационарного лечения [23, 24]. Из 540 больных, при лечении 99 пациентов были использованы режимы ступенчатой АБТ: в 1-й группе — 12 чел., во 2-й группе — 87 чел.

С целью сравнения эффективности проведенного лечения в обеих группах выполнен анализ длительности стационарного лечения, длительности АБТ, сроков рентгенологического разрешения. Полученные данные представлены на рис. 4.

Получено достоверное снижение средних сроков рентгенологического разрешения (p < 0,002), длительности антибактериальной терапии (p < 0,05), длительности стационарного лечения (p < 0,001).

В 1-й группе около 20 % пациентов получали неантибактериальные препараты: антиоксиданты, витамины, антигистаминные препараты, анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства. Поскольку эффективность и безопасность таких препа-

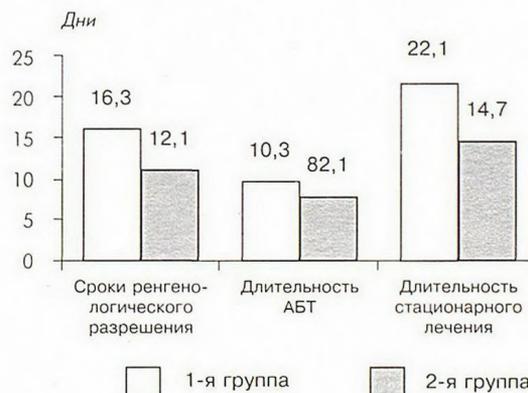


Рис. 4. Динамика основных показателей эффективности лечения

ратов не подтверждена результатами доказательных исследований, они не были включены ни в одни национальные рекомендации [25]. Пациентам 2-й группы вышеперечисленные средства не назначались.

### Заключение

Несмотря на значительные изменения во взглядах на применение антибактериальных препаратов в лечении ВП, сохраняется приверженность врачей амбулаторного звена к назначению антибиотиков широкого спектра действия. Создание протоколов (технологических карт) по ведению больных с ВП с использованием современных клинических рекомендаций позволяет оптимизировать эмпирическую АБТ, уменьшить длительность применения антибиотиков и продолжительность стационарного лечения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 347–382.
2. Niedermann M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1730–1754.
3. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A. et al. Prognosis and outcome of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *J.A.M.A.* 1996; 275: 134–141.
4. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.; 2003.
5. Battleman D.S., Callahan M., Thaler H.T. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 682–688.
6. Gleason P.P., Meehan T.P., Fine M.J. et al. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2562–2572.
7. Dean N.C., Silver M.P., Bateman K.A. et al. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 2001; 110: 451–457.
8. Grant W.W., Gregory S.J., Richard G.W. The impact of blood cultures on antibiotic therapy in pneumococcal pneumonia. *Chest* 1999; 116: 1278–1281.
9. Santiago E., Matthias S., Norbert G. et al. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia. *Chest* 2002; 121: 1486–1492.
10. Ноников В.Е. Внебольничные пневмонии: эмпирическая антибактериальная терапия. *Рос. мед. журн.* 2003; 11 (22): 1268–1272.
11. BTS. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 (suppl. 4): 1–64.
12. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F. et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: An evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and Canadian Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 383.
13. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 986–991.
14. David C.R. Overview of recent guidelines for the management of community-acquired pneumonia *JCOM* 2002; 9: 381–389.
15. Синопальников А.И. Современный анализ рекомендаций по ведению больных внебольничной пневмонией: критический анализ. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2003; 5 (3): 24–28.
16. Назаренко Г.И., Полубенцева Е.И. Управление качеством медицинской помощи. М.: Медицина; 2000.
17. David C. R. Quality indicators for the management of pneumonia in vulnerable elders. *Ann. intern. Med.* 2001; 135 (8): 736–743.
18. Tu G.S., Meehan T.P., Fine M.J. et al. Which strategies facilitate improvement in quality of care for elderly hospitalized pneumonia patients? *J. Commis. J. Quality Safety* 2004; 30 (1): 25–35.
19. Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M. et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *J.A.M.A.* 1997; 278: 2080–2084.
20. Pearson S.D., Goulart-Fisher D., Lee T.H. Critical pathway as a strategy for improving care: problems and potential. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 941–948.
21. Marrie T.J., Lau C.Y., Wheller S.L. et al. A controlled trial of critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *J.A.M.A.* 2000; 283 (6): 749–754.
22. Read R.C. Evidence-based medicine: empiric antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *J. Infect.* 1999; 39 (3): 171–178.
23. Cuastro-Guardiola F., Viejo-Rodriguez A.L., Soler-Simon A. et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy of community-acquired pneumonia: a randomised controlled trial. *Am. J. Med.* 2001; 111: 367–374.
24. Ramirez J.A., Vargas S., Ritter G.W. et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2449–2454.
25. Смоленов И.В. Роль неантибактериальных лекарственных средств в лечении пневмонии. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2003; 5 (3): 18–23.

Поступила 21.06.04

*К.Окуяма<sup>1</sup>, Д.Джианг<sup>2</sup>, К.Айхара<sup>2</sup>*

## УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАК РАЗНОВИДНОСТИ ИМПУЛЬСНОЙ ТЕРАПИИ

<sup>1</sup> Клиническая исследовательская лаборатория терапии "Горным воздухом", Токио, Япония;

<sup>2</sup> Центральный институт электронно-микроскопических исследований,  
Медицинская школа Ниппон, Токио, Япония

AN ULTRASTRUCTURAL OBSERVATION OF LUNGS TREATED BY THE HYPOXIC  
THERAPY: AN ASSESSMENT OF ITS THERAPEUTIC EFFICACY  
AS ONE OF THE IMPULSE THERAPY

*Kodo Okuyama, Jingtao Jiang, Kaoru Aihara*

### Summary

Intermittent hypoxic training (IHT) has been used for prevention and treatment of some diseases and for training athletes. In this study, we examined the morphological changes in lungs after IHT using light and electron microscopy. 39 male Wistar rats were sustained intermittent hypoxic training (10 % O<sub>2</sub>) for 5 min three times a day with 5-min rebreathing intervals or 15, 30, 60 min once a day for 21 consecutive days, respectively. Results showed that pulmonary damage occurred at 3-rd day of IHT, but one week later the pulmonary damage repaired in IHT animals with brief-time hypoxia (5 or 15 min), but 30-min and 60-min IHT groups showed pulmonary damage until 21-st day. Ultrastructurely, lungs in 5-min and 15-min IHT groups were characterized by hyperplasia of alveolar type II cells, which may enable them more rapid repairing of hypoxic lesions and may represent a key mechanism of the IHT. Those findings demonstrate that IHT could be justified as the impulse therapy for the cells and tissues.

### Резюме

Интермиттирующие гипоксические тренировки (ИГТ) используют для профилактики и лечения различных заболеваний и для тренировки спортсменов. В нашем исследовании мы изучали морфологические изменения в легких при ИГТ с помощью световой и электронной микроскопии. 30 мужских особей крыс *Wistar* были подвергнуты интермиттирующим гипоксическим тренировкам (10 % O<sub>2</sub>) по 5 мин 3 раза с 5-минутным интервалом либо по 15, 30, 60 мин 1 раз в день в течение 21 дня. Результаты показали, что на 3-й день ИГТ возникает повреждение легких, но при кратковременной гипоксии (5 или 15 мин) через неделю эти повреждения исчезают, а в группе с 30- или 60-минутной гипоксией повреждение легких сохраняется до 21-го дня. По данным ультраструктурного исследования, в легких у животных с 5- и 15-минутной ИГТ развивается гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа, что может способствовать более быстрому устранению повреждений, возникающих в результате гипоксии, и это может представлять собой ключевой механизм эффекта ИГТ. Полученные данные показывают, что ИГТ можно использовать в качестве импульсной терапии.

### Введение

Принцип интермиттирующих гипоксических тренировок (ИГТ) был предложен *С.Стрелковым и соавт.* в начале 1980-х гг. на основании их акушерской практики [1]. ИГТ показали значительный терапевтический эффект в профилактике и лечении различных заболеваний. В частности, заслуживает внимания факт, что этот метод дает очень хороший результат в тренировке спортсменов [2, 3]. Изучение ИГТ показало, что важной физиологической реакцией является увеличение гипоксического вентиляционного ответа (ГВО) [4].

Недавние исследования также продемонстрировали, что ИГТ подавляют продукцию свободных радикалов, оказывающих повреждающее воздействие на клетки и ткани, а также увеличивают скорость метаболических процессов в результате активации симпатической нервной системы [5, 6].

Хотя ИГТ используются для профилактики и лечения некоторых заболеваний, в настоящее время отсутствуют сведения о морфологических изменениях в легких под влиянием ИГТ. В данном исследовании авторы изучали вызванные ИГТ морфологические изменения в легких с помощью световой и электронной микроскопии.

## Материалы и методы

### 1. Животные

Использованы 39 мужских особей крыс *Wistar* в возрасте 8 нед.: 3 особи были контрольными, остальные вошли в экспериментальную группу. Им был разрешен свободный доступ к пище и воде во время интермиттирующих гипоксических тренировок.

### 2. Интермиттирующие гипоксические тренировки

Гипоксия вызывалась воздействием 10%-ного кислорода в модели гипоксикатора (*Мурашов*). Крысы подвергались гипоксии 3 раза по 5 мин с 5-минутным интервалом либо по 15, 30, 60 мин 1 раз в день в течение 21 дня подряд. Контрольные крысы дышали обычным комнатным воздухом.

### 3. Световая и электронная микроскопия

На 3, 7, 21-й дни после интермиттирующей гипоксической тренировки (ИГТ) животные были анестезированы фенобарбиталом натрия (50 мг/кг), и легкие были удалены. Для исследования под световым микроскопом легкие были фиксированы в 10%-ном растворе формалина с 0,1 М раствором фосфатного буфера и залиты в парафин. Затем были приготовлены парафиновые срезы толщиной 2 мкм и окрашены гематоксилином и эозином. Для электронно-микроскопического исследования образцы легких крыс были нарезаны блоками по 2 мм<sup>3</sup>, фиксированы в 2,5%-ном растворе глютаральдегида и 0,1 М фосфатного буфера, постфиксированы в 1%-ном растворе четырехоксида осмия, дегидратированы в серии последовательных разведений спирта и залиты в Эпон 812. Полутонкие срезы были окрашены толуидиновым синим и использованы для световой микроскопии, а часть их — для приготовления тонких срезов. Тонкие срезы резали Ультратомом 5 000, окрашивали с использованием ацетата уранила и цитрата свинца. Срезы исследовались трансмиссионным электронным микроскопом *JEM-1010*.

## Результаты

### Результаты световой микроскопии

Гистологическое исследование в контрольной группе не выявляло изменений в легочной ткани в течение всего периода исследования. В группе, подвергавшейся гипоксии трижды по 5 мин с 5-минутным интервалом, на 3-й день появились значительный интерстициальный отек, утолщение межальвеолярных перегородок и дилатация капилляров, пролиферация интерстициальных клеток, коллапс альвеол и расширение альвеолярных ходов (рис. 1а). Такие же изменения выявлялись в группах, подвергавшихся ИГТ в

течение 15, 30 и 60 мин. Через 7 дней эти явления уменьшились (рис. 1б), но в группах, получавших 30- и 60-минутные ИГТ, по-прежнему сохранялись выраженные патологические изменения. Через 21 день у крыс, получавших ИГТ по 5 мин 3 раза с 5-минутным интервалом (рис. 1в и 2а) и 15-минутные ИГТ (рис. 2б), структура легких почти полностью восстановилась, но в группах, получавших ИГТ по 30 мин (рис. 2в) и 60 мин (рис. 2г), сохранялись значительные патологические изменения в легочной ткани.

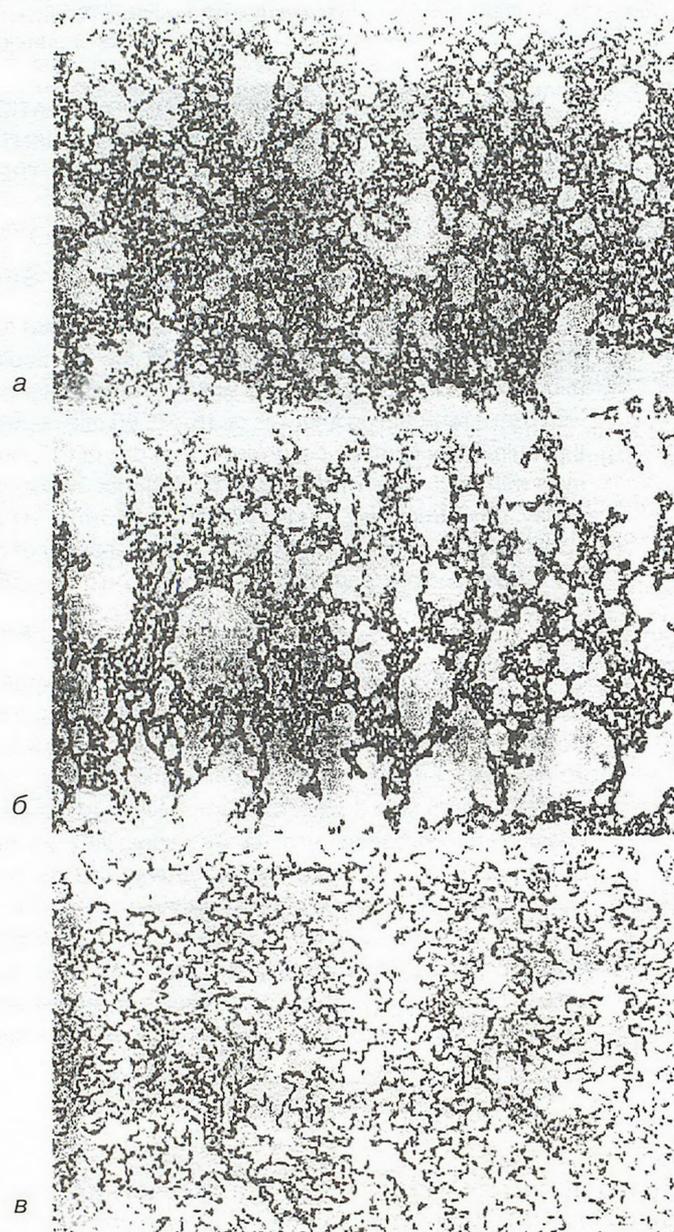


Рис. 1. Гистологические изменения в легких после трехкратной гипоксии по 5 мин с 5-минутным интервалом (×100):

а) 3-й день ИГТ. Значительный интерстициальный отек, утолщение межальвеолярных перегородок, выраженное расширение капилляров, пролиферация интерстициальных клеток, коллапс альвеол и расширение альвеолярных ходов;

б) 7-й день ИГТ: патологические изменения уменьшаются;

в) 21-й день ИГТ: структура легких восстановилась почти полностью

### Результаты трансмиссионной электронной микроскопии

Электронная микроскопия обнаружила, что через 3 дня 5-минутных ИГТ трижды с 5-минутным интервалом в легких появились значительная дилатация капилляров, утолщение межальвеолярных перегородок и пролиферация клеток интерстиция (рис. 3а). В полостях альвеол обнаруживались дегенеративные осмиофильные пластинчатые тельца, вязкий белковый экссудат и эритроциты. Также выявлялись липидные зерна в альвеолярных перегородках. К 7-му дню наблюдались застойные явления в капиллярах, пролиферация альвеолоцитов 2-го типа и липидные зерна в альвеолярных перегородках. В 21-му дню отмечены застой в капиллярах, утолщение эндотелия капилляров, липидные зерна в альвеолярных перегородках и пролиферация альвеолоцитов 2-го типа (рис. 3б, и 4). Такие же ультраструктурные изменения легких наблюдались в группе, получавшей 15-минутные ИГТ.

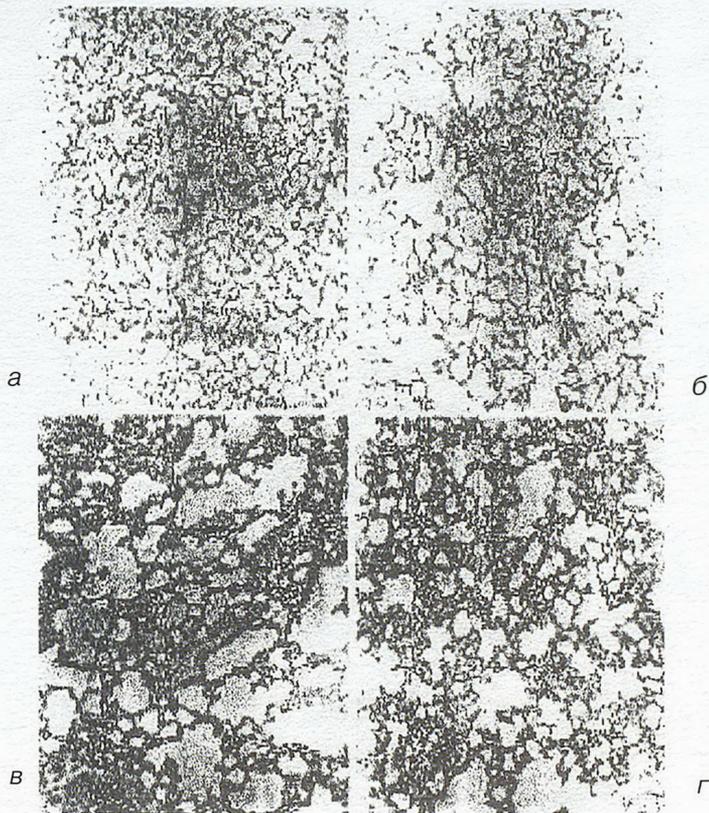


Рис. 2. Гистологические изменения в легких через 21 день ИГТ (x100):  
а) в группе, получавшей трехкратную ИГТ по 5 мин с 5-минутным интервалом, почти полностью восстановилась нормальная структура легких;  
б) в группе с 15-минутной ИГТ структура легких также почти нормальная;  
в) в группе с 30-минутной ИГТ сохраняются выраженные патологические изменения;  
г) в группе с 60-минутной ИГТ изменения те же, что и в группе с 30-минутной ИГТ

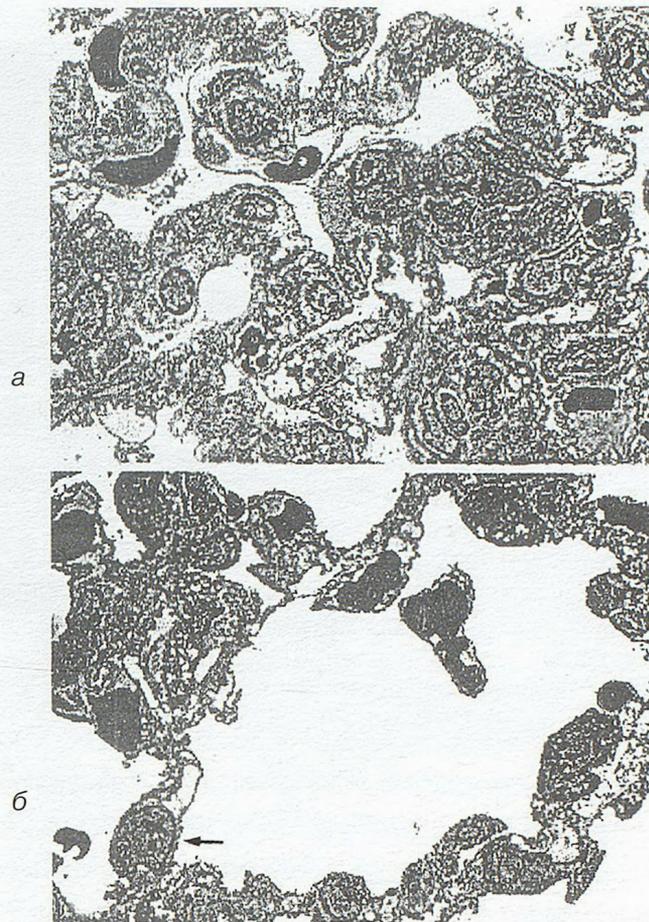


Рис. 3. Ультраструктурные повреждения легких после трехкратной ИГТ по 5 мин с 5-минутным интервалом:

- а) 3-й день ИГТ: значительная дилатация капилляров, утолщение межальвеолярных перегородок и пролиферация клеток интерстиция;  
б) 21-й день ИГТ: застой в капиллярах, утолщение эндотелия капилляров (стрелка на рисунке), липидные зерна в альвеолярных перегородках и пролиферация альвеолоцитов 2-го типа

### Дискуссия

Интерmittирующие гипоксические тренировки (ИГТ) с повторными кратковременными ингаляциями гипоксических смесей были предложены С.Стрелковым и соавт. в начале 1980-х гг. на основании их акушерской практики. С 1983 г. авторы данной статьи используют ИГТ в клинике Окуяма в Токио и выявили хороший эффект ИГТ в лечении таких состояний, как бронхиальная астма, аллергические заболевания, сердечно-сосудистая патология, постменопаузальный синдром, нарушения сна и хронические воспалительные процессы. ИГТ также можно использовать для профилактики ряда заболеваний и тренировки спортсменов [1, 2]. Адаптация к интерmittирующей гипоксии может стимулировать гипоксический вентиляционный ответ (ГВО) у здоровых животных. Усиление ГВО является защитным механизмом против общей гипоксии организма. Короткие эпизоды гипоксии (часы, дни или месяцы) вызывают увеличение легочной вентиляции, в то

время как длительная гипоксия (декады) снижает вентиляционный ответ [3, 4]. У взрослых животных, в том числе и у человека, вентиляционный ответ на острую гипоксию двухфазный: после первоначально активного усиления вентиляции снижается через 15–30 мин до уровня плато, который обычно ниже нормоксического [7, 8]. Такой паттерн вентиляционного ответа очень похож на наблюдаемый у новорожденных, главное различие заключается в уровне, до которого снижается вентиляция, и временных параметрах изменений. Традиционное объяснение двухфазности вентиляционного ответа на гипоксию состоит в том, что первоначальное быстрое увеличение вентиляции обусловлено активацией периферических хеморецепторов, а последующее ее снижение — дополнительным центральным депрессивным воздействием.

Механизм ИГТ остается неуточненным. Предполагается несколько механизмов, в том числе активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и угнетение свободно-радикальных процессов [5], увеличение секреции пептидергических нейронов паравентрикулярного гипоталамического ядра и активация вагуса [9], усиление нейротрансмиссии в каротидных тельцах, а также стимуляция центральных структур через активацию НАДФ-оксидазы [10], изменения метаболизма моноаминов [11], увеличение скорости метаболизма в результате активации симпатического звена нервной системы [6].

В нашем исследовании мы наблюдали морфологические изменения в легких после ИГТ при световой и электронной микроскопии. Мы обнаружили, что к 3-му дню гипоксии появляется повреждение легочной ткани, спустя неделю гипоксических воздействий у животных с кратковременной гипоксией (5 или 15 мин) эти повреждения восстанавливаются, но в группах с 30- и 60-минутной гипоксией повреждения сохраняются до 21-го дня. На ультраструктурном уровне у животных с 5- и 15-минутной гипоксией в легких развивается гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа, что может способствовать более быстрому восстановлению поврежденных структур. Результаты показывают, что кратковременная гипоксия (5 или 15 мин) дает временное повреждение клеток на начальной стадии воздействия, которое быстро исчезает, что доказывает, что ИГТ вызывает значительный тканевой ответ, который может в конечном итоге приводить к восстановлению тканей.

Альвеолярный эпителий состоит из двух основных типов эпителиальных клеток. Большинство поверхности альвеол покрыто плоскими альвеолоцитами 1-го типа, которые очень легко повреждаются. Другой тип альвеолоцитов известен, в первую очередь, благодаря их способности синтезировать и секретировать легочный сурфактант. Эти клетки в то же время являются стволовыми клетками для альвеолярного эпителия благодаря пролиферации и превращению в клетки 2-го типа после повреждения последних, они также транспортируют ионы натрия из

альвеолярной жидкости в интерстиций для уменьшения объема жидкости внутри альвеол и за этот счет увеличения газообмена, а также, по-видимому, могут участвовать в воспалительном ответе [12].

Альвеолярные клетки 2-го типа синтезируют и секретуют сурфактант, который снижает альвеолярное поверхностное натяжение и стабилизирует альвеолы [13, 14]. Сурфактант подавляет адгезию нейтрофилов, хемотаксис и продукцию супероксида, которые, по-видимому, участвуют в повреждении легких при остром респираторном дистресс-синдроме [15]. Описан иммуномодулирующий эффект сурфактанта и его компонентов, хотя этот вопрос дискуссионен. *Wilsher et al.* описали, что сурфактант, выделенный у человека, морских свинок и кроликов, угнетает пролиферацию лимфоцитов периферической крови [16]. *Van Iwaarden et al.* установили, что специфический протеин сурфактанта (SP-A) усиливает фагоцитарную активность макрофагов [17].

В данном исследовании мы выявили выраженную гиперплазию альвеолоцитов 2-го типа после ИГТ. Пролиферация и дифференциация альвеолоцитов 2-го типа являются обычной реакцией альвеолярного эпителия на различные повреждающие факторы. Это фундаментальный механизм, лежащий в основе процесса восстановления альвеолярного эпителия и нормальной легочной функции после повреждения.



Рис. 4. Ультраструктурные изменения в легких на 21-й день трехкратной ИГТ по 5 мин с 5-минутным интервалом: пролиферация альвеолоцитов 2-го типа

Гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа, которую мы наблюдали, может представлять собой ключевой механизм действия ИГТ.

### Выводы

1. Терапия ИГТ вызывает временное повреждение клеток на начальной стадии, а затем происходит восстановление структуры, что объясняет выраженный тканевой ответ на ИГТ-терапию, приводящий к выздоровлению.
2. Терапевтический эффект ИГТ доказан в нашем исследовании.
3. Терапия ИГТ может объяснить механизм импульсной терапии на клеточном и тканевом уровне.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Strelkov R.B.* On the possible clinical use of a gas hypoxic mixture of the radioprotectant? In: Annual meeting of the European society for radiation biology: Book of abstracts. Rome; 1972. 406.
2. *Serebrovskaya T., Swanson R., Karaban I.N. et al.* Intermittent hypoxia alters hypoxic ventilatory responses. *Fiziol. Zh.* 1999; 45 (5): 9–18.
3. *Serebrovskaya T., Swanson R., Mankovskaya I. et al.* Training with intermittent hypoxia influence free radical processes and glutathione antioxidant system enzymes in bronchial asthma patients. *Allerg. Immunol.* 1995; 27: 266.
4. *Howard L.S., Robbins P.A.* Alterations in respiratory control during 8 h of isocapnic and poikilocapnic hypoxia in humans. *J. Appl. Physiol.* 1995; 78 (3): 1098–1107.
5. *Adiiatulin A.L., Piliavskaia A.N., Takchuk E.N., Guliaeva N.V.* Various mechanisms of protective action of interval hypoxic training during preparation for abdominal delivery. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* 1997; 3: 26–29.
6. *Cao K.Y., Zwithch C.W., Berthon-Jones M., Sullivan C.E.* Increased normoxic ventilation induced by repetitive hypoxia in conscious dogs. *J. Appl. Physiol.* 1992; 73 (5): 2083–2088.
7. *Vizek M., Picklett C.K., Weil J.V.* Biphasic ventilatory response of adult cats to sustained hypoxia has central origin. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63 (4): 1658–1664.
8. *Borel C.O., Guy J., Barcik U. et al.* Effect of hypobaric on ventilatory and CO<sub>2</sub> responses to short-term hypoxic exposure in cats. *Respir. Physiol.* 1998; 101 (1): 45–53.
9. *Abramov A.V.* Effect of the intermittent hypoxic training on the functioning of peptidergic neurons of the paraventricular hypothalamic nucleus and brain stem neurons in rats. *Russ. Fiziol. Zh. im I. M. Sechenova* 1998; 84 (3): 173–181.
10. *Olano M., Song D., Murphy S. et al.* Relationships of dopamine, cortical oxygen pressure, and hydroxyl radicals in brain of newborn piglets during hypoxia and posthypoxic recovery. *J. Neurochem.* 1995; 65 (3): 1205–1212.
11. *Solo-Arape I., Burton M.D., Kazemi H.* Central amino acid neurotransmitters and the hypoxic ventilatory response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (4): 1113–1120.
12. *Mason R.J.* Role of alveolar type II epithelial cells in interstitial lung disease. *J. Jpn. Med. Soc. Bio. Interface* 1988; 19: 1–9.
13. *Goerke J.* Lung surfactant. *Biochim. Biophys. Acta* 1974; 344: 244–305.
14. *Sywabe A., Takahashi K., Saito Y. et al.* Surfactant secretion from alveolar type II cells. *Jpn. Med. Soc. Bio. Interface* 1995; 26: 37–47.
15. *Otake K., Suwabe A., Yakuwa N. et al.* Effects of artificial surfactant (surfacten) on human neutrophilic functions. *J. Jpn. Med. Soc. Bio. Interface* 1993; 24: 84–92.
16. *Wilsher M.L.* Immunoregulatory properties of pulmonary surfactant: effect of lung lining fluid on proliferation of human blood lymphocytes. *Thorax* 1988; 43: 354–359.
17. *Van Iwaarden E.B., Wehners J., Verhoef H.P. et al.* Pulmonary surfactant protein A enhances the host-defense mechanism of rat alveolar macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1990; 2: 9118.

Поступила 20.02.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.25-003.215-07:616.151.5-074

*Е.А.Цеймах, В.К.Седов, Т.А.Толстихина, С.С.Носов, С.Ю.Кузнецов*

## КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ И ФИБРИНОЛИЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ГЕМОТОРАКСА

Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии;  
кафедра факультетской хирургии Алтайского государственного медицинского университета;  
городские больницы № 1 и № 5, Барнаул

CORRECTING CHANGES OF BLOOD COAGULATION AND FIBRINOLYSIS IN TREATMENT  
OF PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC HAEMOTHORAX

*E.A.Tseimakh, V.K.Sedov, T.A.Tolstikhina, S.S.Nosov, S.Yu.Kuznetsov*

### Summary

Patients with infected haemothorax had elevated thrombinemia, plasma antithrombin-III deficiency and depression of the fibrinolysis. The pleural effusion displayed increased thrombin level and significant deficiency of active inhibitors. The coagulated haemothorax was characterized by low thrombin activity and noticeable

enhancement in inhibitory balance both in the plasma and in the pleural effusion. Differentiated laboratory-assisted correction of fibrinogenesis and fibrinolysis in the pleural cavity considering a type of the haemothorax improves the outcome.

## Резюме

У больных инфицированным гемотораксом в плазме крови наблюдается высокий уровень тромбинемии, дефицит антитромбина-III, депрессия фибринолиза. В плевральном экссудате увеличивается активность тромбина при дефиците активных ингибиторов. При свернувшемся гемотораксе как в плазме крови, так и в плевральной полости наблюдается снижение активности тромбина при значительном повышении ингибиторного баланса. Дифференцированная, лабораторно прогнозируемая коррекция процессов фибриногенеза-фибринолиза в плевральной полости с учетом вида гемоторакса улучшает исходы заболевания.

## Введение

Травма груди относится к наиболее тяжелым и частым повреждениям, сопровождающимся высокой летальностью и инвалидизацией больных [1-5]. Частота легочно-плевральных осложнений в виде гемоторакса и гемопневмоторакса при травме груди колеблется от 25 до 59,9 % [3, 6, 7]. Макроорганизм предотвращает генерализацию инфекции созданием фибринового барьера, блокадой микроциркуляции в очаге воспаления [8-10]. При этом у 3,8-12 % больных в плевральной полости остаются фибриновые наложения с формированием толстых плевральных шварт, которые ограничивают дыхательные экскурсии легкого и вызывают образование в них вторичных склеротических процессов [7, 11, 12]. Развившиеся осложнения приходится нередко устранять с помощью травматичных оперативных вмешательств — декорткаций и резекций легкого, сопровождающихся значительной кровопотерей.

В связи с этим представляется актуальным и целесообразным разработку новых эффективных методов локального лечения посттравматического гемоторакса путем регуляции процессов фибриногенеза-фибринолиза непосредственно в плевральной полости.

## Материалы и методы

В основу работы положены данные о 187 больных (мужчин — 160, женщин — 27). Возраст больных колебался от 17 до 74 лет. Правосторонний гемоторакс был у 120 больных, левосторонний — у 67. Причиной гемоторакса у 34 больных были проникающие ранения грудной клетки, у 138 — тупая травма груди, у 1 — закрытое дренирование плевральной полости. У 14 больных гемоторакс возник после оперативных вмешательств на органах грудной клетки. Несвернувшийся гемоторакс был у 37 больных, свернувшийся — у 116. У 34 пациентов гемоторакс инфицировался. В первые 7 суток с момента начала заболевания поступили 45 больных, в период от 1 до 2 нед. — 66, от 2 до 3 нед. — 57, от 4 до 6 нед. — 19 больных. У 9 пациентов был пневмогемоторакс.

Исследование системы гемокоагуляции и фибринолиза включало в себя определение параметров

сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (количество тромбоцитов, фактор Виллебранда), общих коагуляционных тестов (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), аутокоагуляционный тест (АКТ)), методов, характеризующих конечный этап свертывания (тромбиновое время, содержание фибриногена), степень тромбинемии (орто-фенантролиновый тест (ОФТ), этаноловый тест), активность физиологических антикоагулянтов и фибринолиза (антитромбин-III (АТ-III), XIIa-калликреинзависимый фибринолиз (XIIa-Зф), эуглобулиновый лизис, индуцированный стрептокиназой (ЭЛИС), содержание растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) и продуктов деградации фибриногена (ПДФ) по тесту склеивания стафилококков (ТСС)). Все перечисленные методики подробно описаны в руководствах и справочных изданиях [2,13]. В супернатанте плеврального экссудата (в дальнейшем для краткости слово "супернатант" будет опускаться) определяли следующие показатели: активность АТ-III, содержание тромбина и РФМК по показателям ОФТ, содержание РФМК и ранних продуктов деградации фибрина по показателям ТСС. Кроме этого, в плазме крови и плевральном экссудате исследовали содержание молекул средней массы (МСМ) по методу А.Н.Ковалевского и О.Е.Нифантьева [14], активность плазминогена и  $\alpha_2$ -антиплазмина, используя тест-наборы фирмы "Berung", "Berichrom — Plasminogen syntetic substrate metod" (Германия).

## Результаты и их обсуждение

При исследовании системы гемокоагуляции и фибринолиза плазмы крови у больных инфицированным гемотораксом показатели общих коагуляционных тестов (АЧТВ, АКТ, протромбиновое, тромбиновое время) свидетельствовали о гипокоагуляции и дефиците АТ-III (табл. 1). При этом почти у половины больных наблюдались неоднородные нарушения в разных тестах.

У больных инфицированным гемотораксом отмечена высокая частота положительных паракоагуляционных тестов, особенно ОФТ. При этом содержание РФМК в плазме крови больных было в 6,5 раз выше контрольных данных ( $p < 0,001$ ).

# Lassamed

Москва, ул. М. Трубецкая, д.8 (здание MMA им. Сеченова), левое крыло, эт.12  
Тел./факс: (095) 956-26-88; E-mail: sales@lassamed.com, www.lassamed.ru

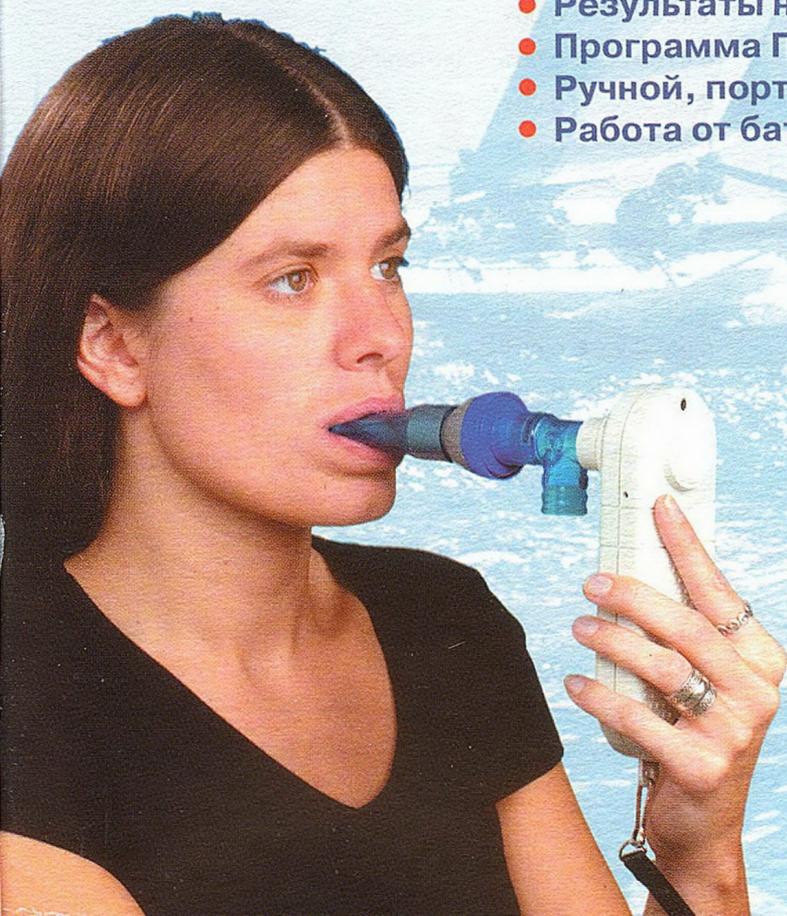
## Оценка силы дыхательной мускулатуры

### MicroRPM

Диагностика заболеваний с нарушением функции дыхательной мускулатуры: (ХОБЛ, миастения, метаболические расстройства, инфекционные заболевания и пр.)

- Назальное инспираторное давление (SNIP)
- Макс. инспираторное давление в ротовой полости (MIP)
- Макс. экспираторное давление в ротовой полости (MEP)
  - Макс. скорость увеличения давления (MRPD)
  - Макс. скорость расслабления (MRR)

- Результаты на дисплее в смH<sub>2</sub>O
- Программа ПК Рима (дополнительно)
- Ручной, портативный и легкий
- Работа от батареек



Micro Medical Limited  
PO Box 6, Rochester, Kent, ME1 2AZ, UK  
www.micromedical.co.uk

Micro  
Medical

Гарантийное и постгарантийное сервисное  
обслуживание, обучение, ремонт

У пациентов, больных инфицированным гемотораксом, выявлены также значительные нарушения в системе фибринолиза. Отмечено очень выраженное ослабление XIIa-3Ф, замедление показателей ЭЛИС.

Помимо этого у больных выявлено повреждение эндотелия сосудов по нарастанию в плазме фактора Виллебранда, превысившего контрольные данные на 45 % ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в плазме крови у больных инфицированным гемотораксом выявлены разнонаправленные сдвиги общих коагуляционных тестов, высокий уровень тромбинемии, депрессия фибринолитической системы с дефицитом АТ-III.

Содержание АТ-III в плевральном экссудате у больных инфицированным гемотораксом было меньше, чем в плазме тех же больных в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ). При этом концентрация в плевральном экссудате РФМК, по данным ОФТ, была выше нормального содержания в плазме в 4,1 раза ( $p < 0,001$ ) и ниже, чем в плазме тех же больных в среднем на  $7,9 \text{ г/л} \times 10^{-2}$  ( $p < 0,002$ ). Содержание ПДФ/РФМК

в плевральном экссудате по ТСС не отличалось от аналогичного показателя в плазме тех же больных (табл. 1). Концентрация плазминогена в плевральном экссудате составила в среднем  $6,5 \pm 0,93 \%$ , т. е. была в 6,2 раз меньше, чем аналогичный показатель в плазме крови тех же больных ( $p < 0,001$ ). Титр антиплазмина в плевральном экссудате также был снижен в 3,7 раза, по сравнению с его содержанием в плазме крови тех же больных ( $p < 0,001$ ).

В совокупности приведенные данные свидетельствуют о том, что плевральный экссудат при инфицированном гемотораксе обладает низкой фибринолитической и высокой коагулянтной активностью, содержит значительное количество тромбина, в результате чего в нем образуется большое количество РФМК. Это может способствовать отложению фибрина на поверхности плевральных листков и формированию спаечного процесса в плевральной полости.

При формировании свернувшегося гемоторакса наблюдалась тенденция к нормализации показателей гемостаза, хотя по большинству из них сохранялась

Таблица 1

**Показатели свертывающей и фибринолитической системы крови и плеврального экссудата у больных инфицированным гемотораксом**

Показатели	Контрольная группа		Больные					
	Плазма крови		Плазма крови		P	Экссудат		P <sub>1</sub>
	M	± m	M	± m		M	± m	
АЧТВ, с	45,7	0,8	44,8	1,15	> 0,5			
АКТ	10,0	0,2	16,8	1,16	< 0,001			
Протромбиновое время, с	17,4	0,2	19,9	0,41	< 0,001			
Тромбиновое время, с	15,5	0,2	17,8	0,58	< 0,001			
Содержание фибриногена, г / л	3,4	0,2	4,6	0,24	< 0,001			
АТ-III, %	100	2,5	73,4	3,92	< 0,001	55,9	4,07	< 0,01
Этаноловый тест (% положительных результатов)	Отр.		72,7					
ОФТ, г / л × 10 <sup>-2</sup>	3,38	0,02	21,8	1,60	< 0,001	13,9	1,57	< 0,002
ЭЛИС, с	91,0	2,1	123,8	6,22	< 0,001			
XIIa-3Ф, мин	7,3	0,6	52,6	3,73	< 0,001			
Плазминоген, %	51,0	1,6	40,6	2,55	< 0,002	6,5	0,93	< 0,001
α <sub>2</sub> -антиплазмин, %	44,0	1,0	51,5	2,68	< 0,02	13,9	2,67	< 0,001
Продукты деградации фибрина, мкг/мл	240,0	9,4	614,8	144,9	< 0,001	955,4	316,15	> 0,25
Фактор Виллебранда, %	100	1,5	145,0	4,43	< 0,001			
Молекулы средней массы, усл. ед.	0,014	0,002	0,38	0,031	< 0,001	0,78	0,055	< 0,001

Примечание: здесь и в табл. 2 P — достоверность различия показателей в плазме крови у лиц контрольной группы и у больных; P<sub>1</sub> — достоверность различия показателей в плазме крови и плевральном экссудате у больных.

тенденция к гипокоагуляции (табл. 2). Как видно из таблицы, большинство показателей общеклагуляционных тестов отличались от контрольных значений, особенно значительно по данным протромбинового времени и аутокоагуляционного теста.

У больных свернувшимся гемотораксом отмечен повышенный уровень тромбинемии по содержанию РФМК, в 4 раза превышающий контрольные данные ( $p < 0,001$ ).

При исследовании фибринолитической системы плазмы крови отмечена депрессия фибринолиза по

данным XIIa-3Ф и ЭЛИС. Концентрация ПДФ/РФМК в плазме крови у больных свернувшимся гемотораксом была выше контрольных данных в 8,7 раза ( $p < 0,001$ ), а уровень МСМ в сыворотке крови у больных в 8,6 раз выше аналогичного показателя в контрольной группе ( $p < 0,001$ ).

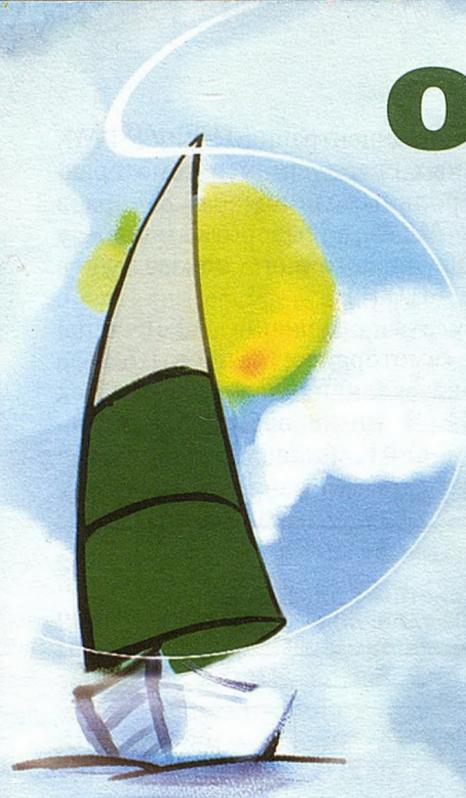
В плевральном экссудате содержание АТ-III у пациентов свернувшимся гемотораксом было в 1,5 раза ниже аналогичного показателя в плазме крови тех же больных ( $p < 0,001$ ). В то же время концентрация РФМК, по данным ОФТ, была меньше, чем в

Таблица 2

**Сравнительная характеристика показателей свертывающей и фибринолитической системы плазмы крови и плеврального экссудата у больных инфицированным и свернувшимся гемотораксом ( $M \pm m$ )**

Показатели	Инфицированный гемоторакс		Свернувшийся гемоторакс	
	Кровь	Экссудат	Кровь	Экссудат
АЧТВ, с	44,8 ± 1,15		52,1 ± 3,50	
$P_0$	> 0,5		> 0,05	
АКТ на 10-й мин, с	16,8 ± 1,16		15,3 ± 0,78	
$P_0$	< 0,001		< 0,001	
Протромбиновое время, с	19,9 ± 0,41		19,8 ± 0,57	
$P_0$	< 0,001		< 0,001	
Тромбиновое время, с	17,8 ± 0,58		17,8 ± 0,50	
$P_0$	< 0,001		< 0,001	
Содержание фибриногена, г / л	4,6 ± 0,24		3,7 ± 0,30*	
$P_0$	< 0,001		> 0,25	
АТ-III, %	73,4 ± 3,92	55,9 ± 4,07	90,0 ± 4,06**	61,0 ± 3,90
$P_0$	< 0,001		< 0,05	
Этаноловый тест (% положительных результатов)	72,7		31,3*	
ОТФ, г / л × 10 <sup>-2</sup>	21,8 ± 1,60	13,9 ± 1,57	13,5 ± 0,84**	4,7 ± 0,98***
$P_0$	< 0,001			
ЭЛИС, с	123,8 ± 6,22		130,2 ± 8,63	
$P_0$	< 0,001		< 0,001	
XIIa-3Ф, мин	52,6 ± 3,73		33,3 ± 2,48***	
$P_0$	< 0,001		< 0,001	
Плазминоген, %	40,6 ± 2,55	6,5 ± 0,93	48,7 ± 1,84*	6,0 ± 1,42
$P_0$	0,002		> 0,25	
α <sub>2</sub> -антиплазмин, %	51,5 ± 2,68	13,9 ± 2,67	46,1 ± 3,02	24,5 ± 3,66*
$P_0$	< 0,02		> 0,5	
Продукты деградации фибрина, мкг / мл	614,8 ± 144,9	955,4 ± 316,15	52,3 ± 14,87***	37,7 ± 7,01**
$P_0$	< 0,001		< 0,01	
Фактор Виллебранда, %	145,0 ± 4,43		112,0 ± 5,73***	$P_0$
$P_0$	< 0,001		> 0,05	
Молекулы средней массы, усл. ед.	0,38 ± 0,031	0,78 ± 0,055	0,12 ± 0,020***	0,16 ± 0,019***
$P_0$	< 0,001		< 0,001	

Примечание: достоверность отличия показателей в крови и плевральном экссудате у больных инфицированным и свернувшимся гемотораксом: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ;  $P_0$  — достоверность отличия показателей в контрольной группе и у больных.



# ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

## Беродуал® Н

комбинированный бронхолитик

**Потенцированный эффект,**  
превосходящий по силе  
и продолжительности действия  
монокомпонентные препараты

**Безопасный клинический профиль**  
за счет снижения дозы симпатомиметика

**Расширенный спектр применения,**  
включающий бронхиальную астму,  
хроническую обструктивную болезнь легких  
(ХОБЛ) либо их сочетание у одного больного

**Возможность применения у больных**  
**с сопутствующей сердечно-сосудистой**  
**патологией**



Регистрационный номер: П № 013312/01-2001  
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:  
ипратропиума бромид – 20 мкг, фенотерола гидробромид – 50 мкг.

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ»:

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1

тел: +7 095 411 78 01

факс: +7 095 411 78 02

E-mail: [info@mos.boehringer-ingenlheim.com](mailto:info@mos.boehringer-ingenlheim.com)

 **Boehringer  
Ingelheim**

ЛЕГЧЕ ДЫШАТЬ!



МЕНЬШЕ БОЛЕТЬ!

ДОЛЬШЕ ЖИТЬ!



# Пульмозим

дорназа альфа

- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания (ФЖЕЛ на 5%, ОФВ<sub>1</sub> на 6%)\*
- Достоверно снижает на 34% риск инфекций дыхательных путей даже у больных без заметного улучшения функции легких\*\*
- Увеличивает весоростовой индекс на 10.8%\*
- Снижает обсемененность мокроты *St. aureus* и *P. aeruginosa*\*
- Уменьшает воспаление дыхательных путей и легких\*
- Повышает качество жизни



\* Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз (Современные достижения и проблемы). Методические рекомендации. Москва, 2001.

\*\* Quan JM, Tiddens HAWM, Sy JP et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities. Journal of Pediatrics 2001; 139: 813-820

УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ ЛЕГКИХ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ,  
УМЕНЬШАЕТ ЧАСТОТУ ИНФЕКЦИЙ

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Базель, Швейцария)  
125445 Москва, ул. Смольная, 24Д,  
телефон: (095) 258-27-77; факс: (095) 258-41-79  
e-mail: anna.shelkova@roche.com  
<http://muko.roche.ru>

плазме тех же больных в 2,9 раза ( $p < 0,001$ ). Содержание ПДФ/РФМК в плевральном экссудате, по данным ТСС, у пациентов свернувшимся гемотораксом не отличалось от аналогичного показателя в плазме крови тех же больных. В плевральном экссудате отмечена очень низкая активность плазминогена  $6,0 \pm 1,42 \%$ , что в 8,1 раза ниже аналогичного показателя в плазме крови у больных. Необходимо отметить, что у  $3/4$  больных свернувшимся гемотораксом, уровень плазминогена в плевральной полости практически равнялся нулю. Уровень МСМ в плевральном экссудате равнялся  $0,16 \pm 0,019$  усл. ед. и не отличался от аналогичного показателя в сыворотке крови тех же больных.

Итак, у больных свернувшимся гемотораксом в плазме крови выявлен повышенный уровень тромбинемии, депрессия фибринолиза, высокий уровень МСМ. В плевральном экссудате при сохраненной коагулянтной активности отмечен очень низкий уровень "ликворного" фибринолиза с очень низкой активностью плазминогена. У больных инфицированным гемотораксом эти сдвиги локального фибринолиза способствуют фибринации тканей и отграничению воспаления, однако у пациентов свернувшимся гемотораксом эти изменения начинают играть, скорее, патологическую роль, способствуя формированию толстых плевральных шварт и массивного спайного процесса в плевральной полости.

При анализе изменений показателей системы гемокоагуляции и фибринолиза у больных инфицированным гемотораксом при формировании свернувшегося гемоторакса отмечено снижение фибриногена, повышение активности АТ-III, снижение уровня тромбинемии, частоты положительных паракоагуляционных тестов, фактора Виллебранда. У пациентов свернувшимся гемотораксом установлено также уменьшение депрессии фибринолитической системы, повышение уровня плазминогена (табл. 2).

В плевральной полости также отмечены изменения показателей коагулянтной и фибринолитической активности по мере купирования воспаления и формирования свернувшегося гемоторакса. Так, у больных свернувшимся гемотораксом отмечено снижение уровня РФМК по ОФТ в 3 раза ( $p < 0,001$ ), МСМ — в 4,9 раза ( $p < 0,001$ ). При этом в плевральном экссудате отмечено повышение уровня  $\alpha_2$ -антиплазмина в 4,9 раза ( $p < 0,001$ ).

Следовательно, при формировании свернувшегося гемоторакса отмечена тенденция к нормализации показателей гемостаза, повышению активности АТ-III, плазминогена, снижению уровня тромбинемии. В плевральном экссудате отмечается низкий уровень фибринолитической активности с повышением уровня  $\alpha_2$ -антиплазмина.

На основании результатов проведенных исследований нами разработана схема коррекции показателей коагулянтной и фибринолитической активности в крови и в плевральной полости у больных инфицированным и свернувшимся гемотораксом (табл. 3). У

больных инфицированным гемотораксом при высокой активности тромбина, снижении содержания  $\alpha_2$ -антиплазмина и увеличении МСМ для улучшения отграничения воспалительного процесса внутриплеврально вводятся ингибиторы протеолиза и фибринолиза (Контрикал, Гордокс, 5%-ная  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота). Плевральная полость ежедневно промывалась 200–300 мл 5%-ной  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты, внутриплеврально вводилось 50 000 ЕД Контрикала или 100 000 ЕД Гордокса. При формировании же свернувшегося гемоторакса, преобладании процессов фибринообразования, низкой активности тромбина и повышенной ингибиторной активности плеврального экссудата, высоком уровне плазминогена в плевральной полости внутриплеврально вводится стрептокиназа, и стрептокиназа со свежемороженой плазмой — при низком уровне плазминогена в плевральной полости. Из фибринолитических препаратов использовались авелизин в дозировке 250 000 ЕД, стрептаза — 750 000 ЕД, стрептодеказа — 1 500 000 ЕД, стрептокиназа — 750 000 ЕД. Препараты разводили в 20 мл физиологического раствора и вводили в плевральную полость. При низком уровне плазминогена в плевральном экссудате, дополнительно внутриплеврально вводили 20 мл одноклассной свежемороженой плазмы.

Из 187 анализируемых пациентов у 71 (38 %) использовалось в лечении дифференцированное локальное применение активаторов и ингибиторов протеолиза (основная группа), а 62 (33 %) больных получали только базисное лечение (группа сравнения). Группы были сопоставимы между собой по полу и возрасту, причинам и видам гемоторакса, давности заболевания и тяжести состояния, распространенности патологического процесса, характеру выполненных оперативных вмешательств. В основной группе оперативные вмешательства (декорткации легкого) произведены 2 (4,7 %) пациентам свернувшимся гемотораксом, а в группе сравнения — 22 (30,1 %).

Следовательно, внедрение в практику дифференцированного лабораторно прогнозируемого внутриплеврального введения активаторов и ингибиторов протеолиза и фибринолиза позволило сократить число оперированных больных в 6,4 раза ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, дифференцированная лабораторно прогнозируемая коррекция коагулянтной и фибринолитической активности в плевральной полости с учетом вида гемоторакса улучшает исходы заболевания.

## Выводы

1. У больных инфицированным гемотораксом в плазме крови наблюдается высокий уровень тромбинемии, дефицит АТ-III, депрессия фибринолиза. В плевральном экссудате увеличивается активность тромбина при дефиците  $\alpha_2$ -антиплазмина.
2. При формировании свернувшегося гемоторакса в плазме крови снижается уровень тромбинемии и

## Коррекция показателей коагулянтной и фибринолитической активности в плевральной полости при гемотораксе

Вид гемоторакса	Показатели коагулянтной и фибринолитической активности в плевральной полости	Коррекция	
		Механизм воздействия	Средства, вводимые внутривнутриплеврально
Инфицированный гемоторакс	Снижение активности АТ-III, понижение РФМК, ПДФ, снижение содержания $\alpha_2$ -антиплазмина, повышение уровня МСМ	Ингибция протеолиза и фибринолиза	5%-ная $\epsilon$ -аминокапроновая кислота, Гордокс, Контрикал
Свернувшийся гемоторакс	Снижение активности АТ-III, концентрации РФМК, ПДФ, повышение содержания $\alpha_2$ -антиплазмина, снижение уровня МСМ:	Активация плазминового лизиса	Стрептокиназа со свежезамороженной плазмой
	а) снижение активности плазминогена		
	б) повышение активности плазминогена		Стрептокиназа

депрессия фибринолиза, возрастает активность АТ-III. В плевральном экссудате на фоне снижения активности тромбина значительно возрастает уровень  $\alpha_2$ -антиплазмина.

3. Дифференцированная коррекция процессов фибриногенеза-фибринолиза в плевральной полости, в зависимости от вида гемоторакса и его стадии, улучшает исход заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бисенков Л.Н. Огнестрельные ранения груди. Вестн. хир. 1992; 9-10: 225.
2. Брюсов П.Г., Шагаев С.А., Чепчерук Т.С. Хирургическая тактика при огнестрельных проникающих ранениях груди. Хирургия 1993; 4: 45-48.
3. Вагнер Е.А. Закрытая травма груди мирного времени. М.; 1969.
4. Ковальчук В.И., Сазонов И.Н., Сулиманов Р.А., Григорьев А.И. Роль клинико-рентгенологических исследований при посттравматическом свернувшимся гемотораксе. Вестн. хир. 1991; 4: 60-63.
5. Козлов К.К., Косенок В.К., Зиновьев И.А. Способы аэрогемостаза в неотложной хирургии легких и плевры. Грудная и серд.-сосуд. хир. 1996; 5: 50-53.
6. Кирякина Т.К. Нарушение вентиляции легких у больных с закрытыми переломами ребер: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1972.
7. Романенко А.Е., Чухриенко Д.П., Мильков Б.О. Закрытые повреждения органов грудной клетки. Киев; 1982.
8. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.; 1988.
9. Цеймах Е.А. Коррекция функционального состояния протеолитических систем и фагоцитов в комплексном лечении больных острой эмпиемой плевры: Дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул; 1995.
10. Шойхет Я.Н., Дедерер Ю.М., Рощев И.П. Значение ликвидации микроциркуляторных нарушений в зоне воспалительного очага при лечении сепсиса. Хирургия 1989; 6: 58-61.
11. Доценко А.П., Байдан В.И. Ранняя диагностика и хирургическое лечение свернувшегося гемоторакса. Грудная хир. 1985; 4: 43-46.
12. Cosseli G., Mattax S. Reevaluation of large evacuation of clotted hemothorax. Am. J. Surg. 1984; 148: 784-790.
13. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск; 1980.
14. Ковалевский А.Н., Нифантьев О.Е. Замечания по скрининговому методу определения молекул средней массы. Лаб. дело 1989; 10: 35-39.

Поступила 11.02.04

СВОБОДНОЕ ДЫХАНИЕ - ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ !

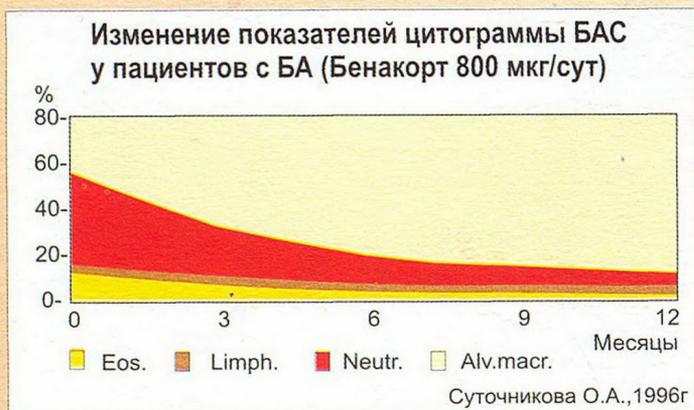
# Бенакорт®

Ингаляционный глюкокортикостероид для базисной терапии бронхиальной астмы

Порошок для ингаляций, 100 или 200 доз. Одна доза содержит 200 мкг будесонида



- Оказывает мощное местное противовоспалительное действие
- Позволяет полностью исключить применение или значительно уменьшить дозу таблетированных стероидов
- Снижает гиперреактивность бронхов
- Улучшает показатели легочной функции
- Снижает потребность в бронходилататорах
- Улучшает мукоцилиарный клиренс и обладает противогрибковым действием
- В терапевтических дозах не оказывает системного воздействия
- Применение препарата в базисной терапии бронхиальной астмы позволяет полностью контролировать течение болезни или значительно уменьшить степень тяжести ее течения



**ПУЛЬМОМЕД**

Производство лекарственных препаратов для базисной терапии бронхиальной астмы

119071, Москва, Ленинский проспект, дом 33, строение 3, этаж 3. Тел/факс (095) 954-65-50.  
[www.pulmomed.ru](http://www.pulmomed.ru)

*А.Ф.Шепеленко, Н.Д.Шепеленко, М.М.Кириллов*

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СОЧЕТАННОЙ  
ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ И СЕРДЦА ПРИ ТРАВМЕ В УСЛОВИЯХ  
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА**

Саратовский военно-медицинский институт

**DIAGNOSIS AND TREATMENT OF COMBINED HEART AND LUNG PATHOLOGY  
IN TRAUMA IN A THERAPEUTIC HOSPITAL**

*A.F.Shepelenko, N.D.Shepelenko, M.M.Kirillov*

Summary

The article presents research results of opportunities, clinical features, diagnosis and treatment efficiency of combined heart and lung pathology in the early posttraumatic period at a pulmotherapeutic hospital. A leading role of the combined lung and heart pathology in a patient's general status in the early posttraumatic period was proved in mild to moderate mechanical injuries not requiring surgical or intensive care. These conditions provide the priority of therapeutic care of such patients and substantiate their treatment at a therapeutic hospital. The combined pulmonary and cardiovascular pathology is based on organ lesions following the trauma and on previous chronic diseases. Typical phenomena are primary posttraumatic pneumonia combined with the heart contusion, posttraumatic exacerbation of angina or arterial hypertension.

Резюме

В статье представлены результаты исследования возможности, особенностей и эффективности диагностики и лечения сочетанной патологии легких и сердца у пострадавших в раннем посттравматическом периоде в условиях пульмонотерапевтического стационара в интересах обоснования более широкого использования терапевтических коек для обеспечения данной категории больных. Доказана ведущая роль сочетанных заболеваний легких и сердца в формировании общей тяжести патологического процесса в раннем посттравматическом периоде при нетяжелых механических повреждениях, не требующих оперативного и реанимационного пособия, что определяет приоритет терапевтической профессиональной компетенции в ведении данного контингента пострадавших и делает целесообразным их лечение в терапевтическом стационаре. Основу сочетанной легочной и сердечно-сосудистой патологии составляют первичные органые изменения, патогенетически связанные с травмой, а также предшествующие хронические заболевания, с обострением или без обострения на ее фоне. Типовыми феноменами являются сочетание первичной посттравматической пневмонии с ушибом сердца, посттравматическим обострением стенокардии напряжения либо гипертонической болезни.

Проблема патологии внутренних органов при травме интенсивно исследовалась отечественными учеными в период Великой Отечественной войны и в послевоенное время [1–4]. Результаты анализа последствий боевых действий в Афганистане, землетрясения в Армении, крупных аварий последних лет, контртеррористических операций на Северном Кавказе, приведших к массовым поражениям людей, свидетельствует об актуальности висцеральных аспектов современной травмы [5–9].

Большую медицинскую и социальную значимость имеет проблема оптимизации помощи пострадавшим с сочетанной висцеральной патологией в результате легкой механической травмы, не требующим хирургического пособия, в т. ч. их лечения в терапевтических стационарах уже в раннем посттравматическом пери-

оде [10–12]. Вместе с тем, ее решение сдерживается вследствие отсутствия данных о частоте и структуре таких контингентов, особенностях клинического течения у них сочетанной патологии легких и сердца и ее патогенетической взаимосвязи с повреждением, адекватности условий терапевтического отделения задаче комплексного обеспечения таких больных [13, 14].

В связи с этим целью нашего исследования послужило изучение возможностей, особенностей и эффективности диагностики и лечения пострадавших с сочетанной патологией легких и сердца в раннем посттравматическом периоде в условиях терапевтического стационара в интересах обоснования более широкого использования терапевтических коек для комплексного медицинского обеспечения данной категории больных.

На стационарном этапе были обследованы 273 больных. Среди обследованных было сформировано несколько групп наблюдения. Основная группа — 74 пострадавших с перенесенной преимущественно нетяжелой закрытой механической травмой, осложненной сочетанными заболеваниями легких и сердца, поступивших в терапевтические клиники Саратовского военно-медицинского института в период с 1986 по 2002 гг. из травмпунктов, поликлиник, медпунктов воинских частей, по скорой помощи или при самообращении, отобранная методом сплошной выборки. 1-я сравнительная группа — 100 аналогичных наблюдений, но с изолированной респираторной патологией. 2-я сравнительная группа — 54 пострадавших с травмой, близкой по тяжести к основной группе, осложненной сочетанной патологией легких и сердца, поступивших в хирургические стационары в раннем посттравматическом периоде и отобранных методом случайной выборки. В нозологическом спектре посттравматических висцеральных осложнений наиболее частыми заболеваниями были первичные посттравматические пневмонии — около половины наблюдений в каждой из групп. Стремление оценить возможные особенности их клинического течения, диагностики, лечения больных послужило причиной отбора и обследования 3-й сравнительной группы — 45 больных внебольничной пневмонией, отобранных в пульмонологическом стационаре методом случайной выборки.

Средние сроки стационарного лечения больных основной, 1, 2 и 3-й сравнительных групп составили  $19,9 \pm 1,5$ ,  $15,8 \pm 1,5$ ,  $23,3 \pm 2,1$  и  $20,6 \pm 1,5$  дня соответственно.

В работе применялся комплекс методов исследования, в т. ч.: эпидемиологический, клинико-статистический, общеклинический, группа специальных инструментально-лабораторных методик и программа экономических расчетов. Группа специальных лабораторных и инструментальных исследований, выполненных в терапевтическом стационаре, включала в себя анализ ФВД; конъюнктивальную биомикроскопию, зональную реопульмонографию; исследование напряжения кислорода в венозной крови, концентрации средних молекул плазмы (СМП), подсчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) периферической крови; определение уровня электролитов, осмолярности плазмы. Указанные исследования проводились в остром периоде и периоде разрешения сочетанной легочной патологии.

В пользу принятия специалистами на догоспитальном этапе и в приемных отделениях больниц и госпиталей решения о направлении пострадавших с осложненными травмами на лечение именно в терапевтические отделения влияли два фактора. Во-первых, наличие собственно самих сочетанных висцеральных осложнений, в принципе определяющих необходимость их госпитализации. Во-вторых, невысокая тяжесть травмы, отсутствие потребности в хирургическом и реанимационном пособии.

Среди повреждений различных анатомических областей у обследованных основной группы преобладала закрытая торакальная травма (95,9 %); сочетанная травма фиксировалась у 5,4 % пострадавших.

Заболевания легких в большинстве наблюдений (85,1 %) относились к первичным органным изменениям, патогенетически связанным с травмой. Это были как наиболее ранние изменения, непосредственные последствия повреждения легких и плевры, так и развивающиеся несколько позднее, преимущественно воспалительно-дистрофические осложнения. Что касается кардиальной патологии, то она приблизительно с одинаковой частотой относилась к первичным органным изменениям, патогенетически связанным с травмой (39,2 % случаев), фоновым заболеваниям с обострением (39,2 %) и без обострения (32,4 %) после нее. Общевисцеральные синдромы травмы — шок, травматическая резорбтивная лихорадка (ТРЛ) — встречались относительно редко — у 8,1 % обследованных.

В нозологическом спектре сочетанной патологии легких (табл. 1) доминировала первичная посттравматическая пневмония — около половины наблюдений; несколько реже диагностировались плевральные изменения, фоновые хронические обструктивные заболевания легких, как с обострением, так и без обострения на фоне травмы. Что касается заболеваний сердечно-сосудистой системы, то здесь наиболее часто были представлены закрытые повреждения миокарда, предшествовавшие травме ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь.

В диагностике травмы и ее сочетанных легочно-кардиальных осложнений в условиях терапевтической клиники ведущую роль играл ряд инструментальных и лабораторных методов. В выявлении легочной патологии это были методы лучевой диагностики (рентгенологический, ультразвуковой, радиоизотопный). В верификации повреждений сердца безусловный приоритет принадлежал электро- и эхокардиографическим методикам. Не менее важными были клинические и биохимические лабораторные исследования, направленные на изучение степени воспаления, гиперферментемии и т. д. Вместе с тем, в условиях терапевтического стационара в отношении таких больных оправдано более широкое и комплексное обследование, включающее в себя исследование функции внешнего дыхания (ФВД), степени эндогенной интоксикации, микроциркуляторных расстройств и др.

При анализе основных показателей ФВД у 42 обследованных основной группы были выявлены существенные изменения вентиляционной функции легких. В остром периоде лишь у 19,0 % пострадавших против 26,7 % в 1-й сравнительной группе показатели внешнего дыхания были нормальными. У остальных 81,0 % отмечались изменения ФВД, причем, в отличие от больных с изолированной патологией легких, как правило, по обструктивному и смешанному типу с преимущественным нарушением прохо-

Таблица 1

**Распределение больных основной группы по нозологическому спектру сочетанной патологии легких и сердца**

Группа патологии	Основная группа (n = 74)	
	абс.	%
<b>Патология легких:</b>		
Кровоизлияние в легкое	12	16,2
Ателектаз	1	1,3
Травматическая пневмония	35	47,3
в т. ч. с экссудативным плевритом	7	9,5
в т. ч. с сухим плевритом	6	8,1
Экссудативный плеврит (гемоплеврит)	7	9,5
Сухой (адгезивный) плеврит	15	20,3
Гемоторакс	6	8,1
Гемопневмоторакс	2	2,7
Обострение фоновых ХЗЛ	26	35,1
ХЗЛ вне обострения	12	16,2
<b>Патология сердца:</b>		
Синдромная артериальная гипертензия	9	12,2
Сотрясение сердца	2	2,7
Ушиб сердца	12	16,2
Инфаркт миокарда	1	1,3
Миокардиодистрофия	5	6,8
НЦД	2	2,7
Ревмокардит	2	2,7
Стенокардия напряжения стабильная	12	16,2
Стенокардия напряжения прогрессирующая	6	8,1
Гипертоническая болезнь без обострения	9	12,2
Гипертоническая болезнь с обострением после травмы	20	27,0
Атеросклеротический кардиосклероз	20	27,0
Аритмия	12	16,2

димости в проксимальных отделах бронхиального дерева, в т. ч. в 7,1 % случаев резкой, в половине наблюдений — умеренной и в 21,4 % — незначительной степени. Исследование, выполненное в периоде разрешения, выявило нормализацию показателей внешнего дыхания у достоверно меньшего числа об-

следованных, чем в 1-й сравнительной группе — 40,5 % против 60,0 % случаев. У остальных 59,5 % больных сохранялись умеренные изменения обструктивного и смешанного типов.

В остром периоде (табл. 2) показатели эндогенной интоксикации (ЛИИ, уровень СМП) у пострадавших основной группы почти вдвое превышали контроль. В периоде разрешения оба показателя равномерно снижались, однако концентрация средних молекул в плазме так и не достигала нормы. В 1-й сравнительной группе маркеры интоксикации превышали аналогичные параметры основной группы, причем по среднему показателю ЛИИ это превышение было достоверным, сохраняясь и в периоде разрешения легочных осложнений.

В остром периоде также были выявлены отчетливые расстройства микроциркуляции (табл. 3). При биомикроскопии конъюнктивы в основной группе отмечено повышение общего конъюнктивального индекса в 2,1 раза по сравнению с контролем. Изменения касались главным образом сосудистого и внутрисосудистого компонентов. Зональная реопульмонография не выявляла достоверных изменений времени распространения реографической волны (ВРРВ), и в то же время определялось значительное снижение амплитуды систолической волны (А1) и средней скорости систолического притока (Vcp). В периоде разрешения патологии легких наблюдалась отчетливая тенденция к нормализации выявленных ранее нарушений. Вместе с тем, показатели зональной реопульмонографии (А1 и Vcp), характеризующие кровенаполнение патологического очага, не приходили к норме. Наряду с этим, у пострадавших с патологией легких, как сочетанной с заболеваниями сердца, так и изолированной, в остром периоде выявлена выраженная гипоксемия: показатели напряжения кислорода в венозной крови были соответственно в 1,7 и 1,9 раз ниже контроля, а в основной группе и в периоде разрешения они не приходили к норме.

При сравнительном исследовании пострадавших основной и 1-й сравнительной группы была выявлена доминанта общности клинического течения и диагностического подхода. У данной категории больных ведущим моментом, определяющим тяжесть их состояния и прогноз, является не сама травма, с течением времени "уходящая в прошлое", но ее висцеральные осложнения. Вместе с тем можно выделить и имеющиеся клинко-диагностические отличия. Среди них:

- больший абсолютный и удельный вес в основной группе наблюдений неотложных состояний (гипертонический криз (ГК), острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН)), генез которых связан с "долевым участием" кардиальной патологии;
- более выраженный, длительный, в т. ч. ангинозного характера болевой синдром у пострадавших с сочетанной висцеральной патологией;
- более частые жалобы на одышку;

Таблица 2

Показатели эндогенной интоксикации у пострадавших основной и 1-й сравнительной групп в остром периоде и периоде разрешения легочных осложнений ( $M \pm m$ )

Период обследования	Показатели эндогенной интоксикации					
	ЛИИ (усл. ед.)			СМП (усл. ед.) (при $\lambda = 254$ и $280$ нм)		
	Основная группа (n = 74)	1-я сравнительная группа (n = 100)	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n = 45)	1-я сравнительная группа (n = 42)	Контрольная группа (n = 30)
Острый период	$2,7 \pm 0,1^{*/**/**}$	$4,3 \pm 0,2^{*/**}$	$1,6 \pm 0,1$	$0,358 \pm 0,026^{*/**}$	$0,378 \pm 0,02^*$	$0,242 \pm 0,014$
				$0,42 \pm 0,026^{*/**}$	$0,419 \pm 0,013^*$	$0,264 \pm 0,018$
Период разрешения	$1,6 \pm 0,07^{***}$	$2,3 \pm 0,1^*$	$1,6 \pm 0,1$	$0,259 \pm 0,017$	$0,258 \pm 0,006$	$0,242 \pm 0,014$
				$0,31 \pm 0,02^*$	$0,315 \pm 0,01^*$	$0,264 \pm 0,018$

Примечание: \* — статистически достоверно по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ( $p < 0,05-0,001$ ); \*\* — статистически достоверно по сравнению с периодом разрешения легочных осложнений ( $p < 0,001$ ); \*\*\* — статистически достоверно по сравнению с 1-й сравнительной группой ( $p < 0,05-0,02$ ).

- большая значимость при физикальном обследовании этих пострадавших данных аускультации сердца, параметров системной гемодинамики;
- выраженная необходимость динамического, серийного электро- и эхокардиографического обследования пациентов с сочетанной посттравматической патологией легких и сердца.

У каждого 9-го пострадавшего с сочетанной патологией легких и сердца, госпитализированного в те-

рапевтические отделения в раннем периоде после травмы, с высокой степенью вероятности следует прогнозировать формирование синдрома взаимного отягощения посттравматических легочных и сочетанных с ними кардиальных осложнений. Наиболее облигатными клиническими предпосылками развития данного синдрома являются:

- тяжелое общее состояние пострадавших на момент госпитализации;

Таблица 3

## Показатели микроциркуляции у пострадавших основной и 1-й сравнительной групп в остром периоде и периоде разрешения легочных осложнений

Группы обследованных, период исследования	Показатели							
	Конъюнктивальной биомикроскопии		Реопульмонографии				Полярографии	
	КИО	(бал)	ВРРВ (с)		A1 (ом)	Уср (ом / с)	PO <sub>2</sub> венозной крови (мг / дм <sup>3</sup> )	
	N	M ± m	N	M ± m		N	M ± m	
Основная группа	48	$8,1 \pm 0,3^{*/**}$	40	$0,119 \pm 0,007$	$0,108 \pm 0,007^{*/**}$	$0,105 \pm 0,008^{*/**}$	40	$0,79 \pm 0,06^{*/**}$
Основная группа, период разрешения	48	$4,4 \pm 0,25$	36	$0,107 \pm 0,003$	$0,145 \pm 0,008^*$	$0,147 \pm 0,01^*$	36	$1,09 \pm 0,07^*$
1-я сравнительная группа	51	$8,3 \pm 0,3^{*/**}$	48	$0,117 \pm 0,004$	$0,111 \pm 0,005^{*/**}$	$0,099 \pm 0,004^{*/**}$	48	$0,68 \pm 0,03^{*/**}$
1-я сравнительная группа, период разрешения	51	$4,3 \pm 0,1$	42	$0,102 \pm 0,002$	$0,146 \pm 0,005^*$	$0,148 \pm 0,01^*$	40	$1,18 \pm 0,06$
Контрольная группа	30	$3,9 \pm 0,3$	20	$0,108 \pm 0,004$	$0,246 \pm 0,005$	$0,376 \pm 0,030$	20	$1,31 \pm 0,08$

Примечание: \* — статистически достоверно по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ( $p < 0,01-0,001$ ); \*\* — статистически достоверно по сравнению с периодом разрешения легочных осложнений ( $p < 0,002-0,001$ ).

- сочетание первичной органной патологии легких и сердца, или обострения предшествующей кардиальной патологии тяжелого течения (типичные нозологические феномены: тяжелая травматическая пневмония в сочетании с ушибом миокарда, прогрессирующая стенокардия, либо обострение гипертонической болезни кризового течения);
- равнозначное участие как легочной, так и сердечно-сосудистой патологии в формировании окончательного клинического диагноза пострадавших в качестве основных заболеваний;
- развитие в ходе заболевания urgentных состояний как легочного, так и кардиального генеза (инфекционно-токсический шок (ИТШ), острая дыхательная недостаточность (ОДН) с ОЛЖН, ГК).

Исследуя 2-ю сравнительную группу, мы пришли к выводу о преобладании общности клинического течения и диагностики сочетанной посттравматической патологии легких и сердца в терапевтическом и хирургическом стационарах. Вместе с тем, такая же близость была выявлена при сравнительном изучении в условиях терапевтической клиники первичных посттравматических и обычных внебольничных пневмоний. Тяжесть течения пневмоний, как посттравматических, так и обычных, в значительной степени совпадала у пострадавших с тяжестью их общего состояния. Типичной была мелкоочаговая инфильтрация с локализацией в нижних долях на стороне повреждения грудной клетки.

Учитывая незначительную тяжесть травмы, основной терапевтической задачей при ведении пострадавших в условиях терапевтического учреждения было лечение сочетанной патологии легких и сердца. Необходимость в консультативной помощи хирурга оказалась минимальной и потребовалась лишь каждому пятому обследованному. Для дальнейшего лечения в специализированный хирургический стационар был переведен всего 1 больной (1,3 %). Принципы лечения пострадавших с нетяжелой травмой, осложненной сочетанной патологией легких и сердечно-сосудистой системы, в раннем посттравматическом периоде были едиными для терапевтического и хирургического стационаров: консервативная тактика, создание покоя, купирование болевого синдрома, применение антибиотиков, патогенетических, симптоматических средств, частое использование кардиотропных препаратов, раннее начало реабилитационных мероприятий. Особенностью лечения в хирургическом стационаре было применение более массивной анальгезирующей терапии, более частое использование элементов "малой хирургии" — пункций, дренирования полости плевры, пункций перикарда.

Несмотря на определенные особенности, вносимые в лечение пострадавших основной группы кардиальным компонентом сочетанной висцеральной патологии, большую частоту развития у них неотложных состояний, связанных именно с сердечно-сосудистыми изменениями, принципы лечения в терапевтическом стационаре пострадавших с пост-

травматической патологией легких, как сочетанной с заболеваниями сердца, так и изолированной, также оказались близкими. Их объединяла достаточность в лечении абсолютного большинства больных консервативной тактики. Специфику вносили купирование коронарного болевого синдрома, борьба с артериальной гипертензией, сердечно-сосудистой недостаточностью, более активное купирование интоксикационного синдрома. Вместе с тем как в основной, так и в 1-й сравнительной группе главной терапевтической задачей было лечение патологии легких по общепринятым канонам, естественно, с учетом посттравматического генеза изменений.

Принципы лечения посттравматической и сходной нетравматической висцеральной патологии, в частности, первичных посттравматических и нетравматических внебольничных пневмоний, также оказались близкими. И здесь отличительной особенностью при травме оказалась необходимость более широкого использования анальгезирующей терапии, сердечно-сосудистых средств и пункций плевры.

Медицинская результативность лечения пострадавших в терапевтической клинике оказалась значительно выше, чем в хирургическом стационаре. Так, на момент выписки полностью выздоровевших больных в основной группе было на 12,3 % больше, чем во 2-й сравнительной при достоверно более низких сроках стационарного лечения ( $19,5 \pm 1,4$  и  $22,3 \pm 2,1$  дня соответственно,  $p < 0,05$ ). Наряду с этим значительной оказалась также экономическая эффективность такого организационного решения: прямой экономический эффект при лечении одного больного составил 10 014,4 р., а экономическая эффективность — 1,6/1 (на 1 р. затрат — 1,6 р. отдачи).

Таким образом, наше исследование позволяет сделать вывод: пострадавшие с нетяжелой закрытой механической травмой, осложненной сочетанной с заболеваниями сердечно-сосудистой системы патологией легких, даже в раннем посттравматическом периоде могут быть направлены в терапевтический стационар, в наибольшей степени отвечающий задаче их эффективного комплексного медицинского обеспечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гембицкий Е.В., Клячкин Л.М., Кириллов М.М. Классификация изменений внутренних органов при травме и роль терапевта в их распознавании и лечении: Метод. рекомендации. М.; 1989.
2. Гембицкий Е.В., Клячкин Л.М., Кириллов М.М. Патология внутренних органов при травме: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1994.
3. Давыдовский И.В. Огнестрельная рана человека. М.: АМН СССР; 1954; т. 1.
4. Молчанов Н.С. К клинике и патогенезу пневмоний у раненых. Клинический журнал. 1942; 7: 18–21.
5. Басалкевич Г.П., Чернышов А.В., Тарасов В.Е. и др. Висцеральные осложнения у раненых. Воен.-мед. журнал. 1998; 5: 39–42.
6. Гайдук С.В. Диагностика первичных и вторичных повреждений миокарда при травматической болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2001.

7. Деев Н.Н. Оптимизация лечения и реабилитации пневмоний у раненых на госпитальном этапе: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1999.
8. Ивашкин В.Т., Кириллов М.М., Комаров Ф.И. Терапевтическая помощь пострадавшим при землетрясении. М.; 1995.
9. Коломоец Н.М. Заболевания легких у раненых в условиях Афганистана (патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика): Автореф. дис.... д-ра мед. наук. М.; 1994.
10. Бисенков Л.И., Кочергаев О.В. Диагностика и лечение ушибов легких при закрытых сочетанных травмах груди. Грудная и серд.-сосуд. хир. 1998; 3: 43–47.
11. Allen G.S., Cox C.S. Pulmonary contusion: diagnosis and management. South. Med. J. 1998; 91 (12): 1099–1106.
12. Aufmkolk M., Fisher R., Voggenreiter G. et al. Local effect of lung contusion on lung surfactant composition in multiple trauma patients. Crit. Care Med. 1999; 8: 1441–1446.
13. Орлов А.В., Григорьев Ю.К. Сочетанные изменения сердечно-сосудистой системы и органов дыхания при торакальной травме. В кн.: Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения заболеваний: Материалы науч. конф. М.; 1987. 44–45.
14. Chataline A. et al. Blunt chest trauma and the heart. N. Z. Med. J. 1999; 112 (10): 334–336.

Поступила 15.12.03

© ТЮТЮННИКОВ С.В., 2004

УДК 616.24-036.12-085.234

*С.В.Тютюнников*

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЕНАКОРТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Кафедра военной и экстремальной медицины Алтайского государственного  
медицинского университета, Барнаул

EXPERIENCE OF THERAPY WITH BENACORT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*S.V. Tutunnikov*

Summary

Efficacy of Benacort was studied in 124 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in different stages. Benacort was used against the background of bronchodilating drug Salben in exacerbation of the disease and then for a year. Doses and duration of treatment depended on a stage of the disease. High effectiveness of Benacort was noted in the COPD patients proved by clinical and laboratory data.

Резюме

Исследована эффективность применения Бенакорта в лечении 124 больных хронической обструктивной болезнью (ХОБЛ) легких различной стадии. Бенакорт назначался на фоне бронхолитической терапии сальбеном в период обострения заболевания и затем в течение года амбулаторно. Дозы и продолжительность лечения Бенакортом зависели от стадии заболевания. Показана высокая эффективность лечения Бенакортом больных ХОБЛ, подтвержденная клиническими и лабораторными данными.

Несмотря на впечатляющие успехи пульмонологии последних лет в изучении патогенеза и лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), достигнуть существенного снижения уровня заболеваемости и летальности не удается. Напротив, "в развитых и развивающихся странах отмечается устойчивая тенденция к увеличению распространенности ХОБЛ. В ближайшие годы прогнозируется дальнейший рост числа больных ХОБЛ в России" [1].

Для Алтая проблема заболеваний органов дыхания, в т. ч. и ХОБЛ, является одной из острейших. Эпидемиологические исследования, проведенные нами в организованных коллективах рабочих и служащих, и среди населения по выявлению бронхолегочных заболеваний, показали высокую распространенность ХОБЛ. Так, среди работающих на промышленных

предприятиях распространенность ХОБЛ составила 7,6–8,2 % от числа обследуемых, среди населения сельских регионов — 14,8 %, на территориях с радиационным воздействием — до 16,5 %. В известной мере это обусловлено существующей в регионе неблагоприятной экологической обстановкой. Заболеваемость ХОБЛ среди работающих на предприятиях машиностроения была тесно связана с экологической обстановкой на рабочих местах, длительностью работы в этих условиях, формирующимися иммунологическими нарушениями с проявлениями инфекционного, аллергического и аутоиммунного синдромов, а также наличием у ряда пациентов иммуногенетической предрасположенности к ХОБЛ. У работающих в сельскохозяйственном производстве дополнительными факторами риска являлись следующие:

работа на открытом воздухе, воздействие на органы дыхания земляной и домашней пыли, вредных газов и испарений, влияние разнообразных аллергенов растительного и животного происхождения на производстве и в быту. Широкое распространение имели такие факторы риска, как курение (от 13,0 % до 85,3 %, по разным группам работающих) и частое употребление алкоголя (от 18,7 % до 71,0 % соответственно). В ряде районов Алтайского края и Республики Алтай имело место значительное влияние на население радиационного фактора из-за длительного функционирования Семипалатинского ядерного полигона. Суровые метеоклиматические условия региона Юго-Западной Сибири, особенно проявляющиеся в холодные сезоны года, закономерно вызывают развитие иммунологических нарушений, способствуют возникновению и прогрессированию болезней органов дыхания.

Недостаточная эффективность традиционной терапии ХОБЛ, короткие периоды стабилизации заболевания, частое развитие осложнений обусловили поиск новых путей и методов лечения. Благоприятные перспективы открылись с широким внедрением в клиническую практику ингаляционной терапии больных ХОБЛ, проведение которой возможно не только в условиях стационара пульмонологических отделений, но и в условиях поликлинического лечения больных.

В основе клинимоρφологических изменений при ХОБЛ лежит развитие хронического воспалительного процесса дыхательных путей с захватом легочной паренхимы и кровеносных сосудов, с повышенным накоплением в различных тканевых структурах легких макрофагов, Т-лимфоцитов, нейтрофилов (при обострении), эозинофилов и других клеток [2]. Воспаление поддерживается многие годы и десятилетия, усиливаясь в периоды обострения болезни. Вот почему для достижения успеха в лечении ХОБЛ необходимо не только лечение пациентов во время обострений болезни, но и проведение длительной противовоспалительной поддерживающей терапии, способствующей ограничению процесса воспаления в периоды ремиссии заболевания.

В настоящее время наиболее мощными и предпочтительными лекарственными средствами, с помощью которых можно достаточно хорошо контролировать течение ХОБЛ, являются глюкокортикостероиды, подтвердившие свою эффективность (уровень доказательности А) при обострениях ХОБЛ [1]. К сожалению, системное применение глюкокортикостероидов сопровождается многочисленными побочными эффектами и нежелательно у больных ХОБЛ. Применение глюкокортикостероидов у больных в ингаляционной форме позволяет значительно (в 20–50 раз) снизить суточную дозу и избежать многих системных эффектов, таких как феномен иммуносупрессии, снижение устойчивости к инфекции и др.

Противовоспалительный эффект ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) связан с их действием

на биологические мембраны клеток и с уменьшением проницаемости легочных капилляров. иГКС участвуют в метаболизме арахидоновой кислоты и синтезе лейкотриенов и простагландинов, ингибируют выработку и секрецию цитокинов, предотвращают прямую миграцию и активацию клеток воспаления — лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, базофилов, эозинофилов, тучных клеток. Они угнетают пролиферацию фибробластов и уменьшают синтез коллагена, что снижает темпы развития склеротических процессов в стенках бронхов. Наиболее существенными в противовоспалительном действии иГКС являются факторы: торможение синтеза или снижение IgE-зависимого выхода медиаторов воспаления из лейкоцитов; уменьшение количества эозинофилов и макрофагов; повышение активности нейтральной эндопептидазы — фермента, разрушающего медиаторы воспаления; подавление опосредованной моноцитами и эозинофильными катионными белками цитотоксичности и уменьшение их содержания в бронхоальвеолярном пространстве; снижение проницаемости эпителия дыхательных путей и экссудации плазмы через эндотелиально-эпителиальный барьер; снижение гиперреактивности бронхов [3].

## Материал и методы

Больные ХОБЛ в фазу обострения заболевания поступали на стационарное лечение в пульмонологическое отделение, где им проводилось углубленное клиническое и лабораторное обследование с целью верификации диагноза и назначения адекватной патогенетической терапии.

Поступление больных в стационар было обусловлено малой эффективностью амбулаторного лечения в фазе обострения болезни, выраженным бронхообтурационным синдромом, катарально-гнойным характером воспаления, усилением дыхательной и сердечной недостаточности, подозрением на наличие сопутствующей пневмонии. Под наблюдением с последующим лабораторным контролем находилось 124 больных ХОБЛ в фазу обострения заболевания в возрасте от 20 до 64 лет, средний возраст больных исследуемой группы составил  $41,2 \pm 1,3$  г. Мужчин было 65 чел. (52,4 %), а женщин — 59 чел. (47,6 %). Распределение больных по полу и длительности заболевания ХОБЛ представлено в табл. 1.

Основную часть составили больные со среднетяжелым течением ХОБЛ — 58,1 %, с тяжелым течением — 22,6 %, с легким течением — 19,3 %.

При лабораторном обследовании больных ускорение СОЭ выявлено у 94 больных, замедление СОЭ — у 12 больных, повышение содержания лейкоцитов в периферической крови — у 107 больных, снижение у — 9 больных. "Сдвиг" лейкоцитарной формулы влево наблюдался у 25 больных, вправо — у 11 больных. Лимфоцитопения выявлена у 81 больного, повышение процентного содержания лимфоцитов — у 17 больных. Моноцитопения в анализах крови отмечена у 54 больных.

Клиническое исследование мокроты выявило преобладание у больных катарально-гнойного характера воспаления у 59 больных, гнойный характер мокроты — у 37 больных, катаральный — у 28 больных. При окраске мокроты по Граму при выявлении патогенных возбудителей у преобладающего числа больных (83) выявлена смешанная форма, реже грамположительная — у 29 больных, грамотрицательная флора определена у 12 больных.

В иммунологическом статусе больных отмечалось снижение реакций фагоцитоза у 73 больных, повышение — у 11 больных; НСТ-тест был положительным у 88 больных. Наибольшие отклонения у больных ХОБЛ определялись в изменении показателей клеточного иммунитета: Т-клеточная недостаточность разной степени выраженности была выявлена у 116 больных, повышение иммунорегуляторного индекса — у 101 больного. Дисиммуноглобулинемия отмечена у 96 больных, увеличение иммуноглобулинов класса Е — у 43 больных. Уровень Р-белков в сыворотке крови был повышен у 81 больного.

Нарушения функции внешнего дыхания чаще выражались в смешанной форме (обструктивные и рестриктивные изменения вентиляционных показателей) — у 83 больных и, реже, наблюдались изолированные обструктивные нарушения — у 41 больного. Дыхательная недостаточность I степени диагностирована у 65 больных, II степени — у 22 больных, III степени — у 8 больных. Компенсированное легочное сердце выявлено у 52 больных, декомпенсированное (с развитием хронической недостаточности кровообращения I-II стадии) — у 34 больных.

В целях динамического наблюдения и объективной оценки выраженности клинических и лабораторных изменений у больных ХОБЛ нами был применен метод определения клинического (КИТ) и лабораторного (ЛИТ) индексов тяжести по Г.И.Марчуку и Э.П.Бербенцовой (1986), индекса белой кро-

ви (ИБК) [4], эозинофильно-нейтрофильного индекса мокроты (ЭНИ) [5].

Интегральный показатель КИТ основан на количественном анализе данных, выражаемых в баллах от 0 до 3: озноб, температура, слабость, пульс, потливость, катаральные симптомы, кашель, характер мокроты, количество мокроты, плевральная боль, ощущение одышки, удушье, частота приступов удушья, характер дыхания, наличие хрипов, рентгенография, артериальное давление, частота дыханий, цианоз, надчревная пульсация, рестрикция, обструкция, бронхоскопия, отеки, диурез, пальпация печени, остаточный объем легких.

Лабораторные показатели ЛИТ включают в себя: фибриноген крови, сиаловые кислоты, СОЭ, лейкоциты крови, пульс, палочкоядерные нейтрофилы, лимфоциты, СРБ.

Для оценки иммунного статуса и исходя из морфофункциональных особенностей лейкоцитов и их участия в реакциях гиперчувствительности, нами был предложен ИБК, сущность которого состоит в определении соотношения процентного количества нейтрофилов к сумме процентного количества эозинофилов, базофилов, лимфоцитов и моноцитов крови.

ЭНИ мокроты служит для диагностики типов гиперчувствительности. Исследуется клеточный состав мокроты больного, и данные выражаются в процентах. Путем деления процентного количества эозинофилов на процентное количество нейтрофилов вычисляется эозинофильно-нейтрофильный индекс.

Пациенты находились, как правило, на 3-м стационарном режиме, получали диету — 15-й стол; 10-й стол назначался больным с проявлениями хронической недостаточности кровообращения вследствие декомпенсированного хронического легочного сердца или сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца).

Лекарственная терапия включала назначение ИГКС,  $\beta_2$ -агонистов, антибиотиков, отхаркивающих

Таблица 1

Распределение больных по полу и длительности заболевания ХОБЛ

Длительность заболевания	Больные ХОБЛ					
	мужчины (65 чел.)		женщины (59 чел.)		всего (124 чел.)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 5 лет	3	3,1	3	6,8	6	4,8
От 5 до 10 лет	14	21,5	12	20,3	26	21,0
От 10 до 20 лет	30	46,2	24	40,7	54	43,6
От 20 до 30 лет	16	24,6	15	25,5	39	31,5
30 лет и более	3	4,6	4	6,7	7	5,6
Всего:	65	52,4	59	47,6	124	100

и муколитических препаратов, физиолечение. Среди ИГКС для лечения больных ХОБЛ нами был выбран отечественный препарат Бенакорт (действующее вещество — будесонид) — порошкообразный ингалятор "Циклохалер" (ЗАО "Пульмомед", Москва) [6]. В качестве порошка-носителя применяется бензоат натрия, обладающий противогрибковым и муколитическим действием. Бенакорт выгодно отличается от других глюкокортикостероидов высокой местной активностью, низкой системной биодоступностью (10 %), коротким периодом полувыведения (2,8 ч).

В качестве предпочтительного  $\beta_2$ -агониста применялся отечественный препарат Сальбен (сальбутамол) — порошкообразный ингалятор "Циклохалер" (ЗАО "Пульмомед", Москва) [7]. В качестве порошка-носителя применяется бензоат натрия. Сальбен обладает низкой (14 %) активностью в отношении  $\beta_1$ -рецепторов и высокой селективностью по отношению  $\beta_2$  :  $\beta_1$ -адренорецепторам. Сальбен, кроме бронхолитических свойств, позволяющих эффективно и длительно ( $\beta_2$ -агонисты практически не инактивируются катехол-о-метилтрансферазой) контролировать бронхиальную проходимость. Увеличение эффективности действия Бенакорта и Сальбена достигается их сочетанным применением [7].

Следует отметить, что препараты Бенакорт и Сальбен обладают высокой фармако-экономической эффективностью. Исследования, проведенные нами на фармрынке Алтая [8], показали, что условная стоимость (доза/количество) Бенакорта в 3,3–16,6 раза ниже, чем стоимость других препаратов ИГКС (зарубежных и отечественных), а условная стоимость Сальбена в 1,1–29,3 раза ниже, чем условная стоимость других препаратов  $\beta_2$ -агонистов. Это имеет немаловажное значение для пациентов в условиях длительного приема ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов.

Исследуемые больные были разделены на 2 группы: 1-я группа — основная — 82 пациента, которым назначался Бенакорт и Сальбен; 2-я группа — контрольная — 42 человека, получавших Сальбен. Целью сочетанного применения Бенакорта и Сальбена, в первую очередь, являлось повышение эффективности противовоспалительной терапии ХОБЛ, за счет взаимного усиления противовоспалительных эффектов двух препаратов.

Группы пациентов были сходны по возрастному-половому составу, другим клинико-лабораторным показателям. Дозы Бенакорта были максимальными в первые 3 нед.: до 400 мкг 3–4 раза в день с медленным снижением до 2–3-кратного приема Бенакорта по 200–400 мкг на 1 прием. Сальбен назначался в дозе 200–400 мкг 3–4 раза в день в связи с индивидуальными особенностями больного и выраженностью бронхообструктивного синдрома. Иногда прием Сальбена в вечернее время заменяли приемом таблеток Сальтоса (пролонгированная форма сальбутамола) 7,23 мг на ночь.

Переносимость Бенакорта и Сальбена была хорошей. Больные быстро адаптировались к сухим по-

рошкообразным ингаляторам. Для контроля функции внешнего дыхания в процессе лечения применяли измерение пиковой скорости форсированного выдоха с помощью индивидуального пикфлоуметра.

## Результаты

По окончании лечения к 3–4-й нед. у всех больных ХОБЛ как 1-й, так и 2-й группы наступило улучшение состояния, заключавшееся в нормализации температуры, уменьшении слабости, недомогания, потливости. Уменьшилась выраженность кашля и количество выделяемой мокроты, в лучшую сторону изменился характер мокроты и ее клеточный состав. Значительному обратному развитию подверглась выраженность обструктивного синдрома, у ряда пациентов уменьшилась одышка и проявления сердечной недостаточности.

Более значительная положительная динамика в состоянии больных отмечалась у больных ХОБЛ в 1-й (основной) группе больных, получавших ингаляционную терапию Бенакортом в сочетании с Сальбеном, чем у больных ХОБЛ во 2-й (контрольной) группе, в ингаляционной программе которых был применен лишь Сальбен. Показатели КИТ, ЛИТ, ИБК, ЭНИ у больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп до и после лечения представлены в табл. 2.

Как следует из приведенных данных, улучшение показателей клинического и лабораторного индексов тяжести наблюдалось у больных и 1-й и 2-й группы, однако их значения были гораздо ниже в группе больных, принимавших Бенакорт.

Анализ изменений индекса белой крови, показателя, отражающего иммунологические процессы в организме больных, показывает, что если до лечения величина индекса у больных 1-й и 2-й групп достоверно не различалась ( $P > 0,05$ ), то после проведенного лечения значение этого показателя у больных 1-й группы, получавших в составе комплексной терапии ингаляции Бенакорта, были достоверно выше, чем во 2-й (контрольной) группе больных.

Эозинофильно-нейтрофильный индекс мокроты отражает характер и выраженность реакций гиперчувствительности I типа. Проведение лечения больным ХОБЛ приводило к достоверному снижению показателя ЭНИ как в 1-й, так и во 2-й группе больных, но среди больных, получавших Бенакорт, значение этого показателя было существенно ниже ( $P < 0,05$ ).

Лучшие результаты (клинические и лабораторные), полученные нами при лечении больных ХОБЛ Бенакортом (в составе комплексной терапии), позволили нам рекомендовать больным дальнейшее лечение Бенакортом (совместно с Сальбеном) на поликлиническом этапе в качестве поддерживающей терапии. Схема поддерживающей терапии больных ХОБЛ представлена в табл. 3.

Разовые и суточные дозы препаратов, а также длительность ингаляционной терапии в течение года подбирались индивидуально в зависимости от тяже-

Показатели КИТ, ЛИТ, ИБК, ЭНИ у больных ХОБЛ

Показатели	1-я группа (n = 82)			2-я группа (n = 42)			P <sub>2-1</sub>	
	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения
	M ± m			M ± m				
КИТ (баллы)	2,728 ± 0,033	0,864 ± 0,012	< 0,05	2,675 ± 0,049	1,384 ± 0,030	< 0,05	> 0,05	< 0,05
ЛИТ (у. е.)	1,288 ± 0,020	0,008 ± 0,0002	< 0,05	1,261 ± 0,025	0,344 ± 0,008	< 0,05	> 0,05	< 0,05
ИБК (у. е.)	2,225 ± 0,042	1,632 ± 0,036	< 0,05	2,333 ± 0,071	2,125 ± 0,059	< 0,05	> 0,05	< 0,05
ЭНИ (у. е.)	0,385 ± 0,013	0,216 ± 0,014	< 0,05	0,379 ± 0,018	0,253 ± 0,012	< 0,05	> 0,05	< 0,05

ти течения ХОБЛ, клинического состояния пациентов и в соответствии с сезонными условиями. Как показали проведенные нами ранее исследования, в регионе Юго-Западной Сибири, в соответствии с существующими метео-климатическими условиями, мероприятия поддерживающей терапии у больных ХОБЛ должны начинаться в весеннее время года — во 2-й половине февраля, в осеннее время — во 2-й половине августа. При непосредственной угрозе обострения ХОБЛ (ОРЗ, грипп, лор-заболевания) больным назначались антибактериальные препараты коротким курсом по 5–8 дней. Показатели КИТ, ЛИТ, ИБК, ЭНИ у больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп после года лечения представлены в табл. 4.

Показатели КИТ в группе больных при лечении Бенакорт и Сальбеном были достоверно ниже, чем в контроле. Положительные изменения у больных ХОБЛ были связаны с уменьшением выраженности таких симптомов, как слабость, потливость, наличие катаральных явлений, снижением количества выделения мокроты и слизистым ее характером, уменьшением ощущения одышки, а также улучшением объективных клинических симптомов: жесткого дыхания, высокочастотных хрипов, выраженности бронхообструкции и сердечной недостаточности.

В результате проведенного лечения была отмечена положительная динамика лабораторных показателей у больных ХОБЛ, получавших Бенакорт и Сальбен, по сравнению с контрольной группой больных. Улучшение средних значений индекса ЛИТ было обусловлено уменьшением содержания фибриногена и сиаловых кислот в крови, снижением СОЭ, улучшением лейкоцитарной формулы.

Индекс белой крови в группе больных ХОБЛ, при лечении Бенакорт и Сальбеном, был достоверно ниже, чем в контрольной группе больных, что отражало наличие положительных изменений в иммунном статусе пациентов, снижением выраженности реакций гиперэргии.

На фоне длительной поддерживающей терапии больных ХОБЛ Бенакорт и Сальбеном изменился характер мокроты и ее клеточный состав, что нашло отражение в снижении индекса ЭНИ, по сравнению с показателями контрольной группы.

Анализируя отдаленные результаты лечения Бенакорт и Сальбеном в течение года, необходимо отметить отсутствие у больных побочных эффектов глюкокортикостероидной и бронхолитической терапии, улучшение клинического состояния больных 1-й группы по показателям клинического и лабора-

Таблица 3

Схема поддерживающей терапии больных ХОБЛ

Тяжесть течения ХОБЛ	Ингаляционная фармакотерапия	Длительность лечения в течение года
легкое течение	Бенакорт 200–400 мкг в сут. Сальбен 200–800 мкг в сут.	4–6 мес.
среднетяжелое течение	Бенакорт 200–400 мкг в сут. Сальбен 400–600 мкг в сут.	7–9 мес.
тяжелое течение	Бенакорт 200–600 мкг в сут. Сальбен 400–800 мкг в сут.	10–12 мес.

Таблица 4

Показатели КИТ, ЛИТ, ИБК, ЭНИ у больных ХОБЛ

Показатели	Группы больных ХОБЛ		
	1-я группа (n = 82)	2-я группа (n = 42)	P
	M ± m		
КИТ (баллы)	0,905 ± 0,012	1,867 ± 0,039	< 0,05
ЛИТ (у. е.)	0,010 ± 0,0003	1,048 ± 0,0031	< 0,05
ИБК (у. е.)	1,630 ± 0,038	1,937 ± 0,068	< 0,05
ЭНИ (у. е.)	0,220 ± 0,014	0,356 ± 0,020	< 0,05

торного индексов тяжести, уменьшение выраженности иммунных нарушений (индексы ИБК, ЭНИ). У больных ХОБЛ, применявших Бенакорт и Сальбен, отмечено улучшение качества жизни, удлинение периодов ремиссии ХОБЛ и снижение частоты обострений заболевания.

Лучшие результаты лечения, полученные у больных ХОБЛ, при включении в комплексную терапию Бенакорта и Сальбена, по сравнению с больными, получавшими Сальбен, указывают на перспективность использования Бенакорта в схемах лечения ХОБЛ.

### Выводы

Анализ результатов, полученных в ходе исследования, показывает, что включение при обострении заболевания в терапию больных ХОБЛ Бенакорта (на фоне бронхолитической терапии Сальбеном) улучшает непосредственные результаты лечения. Длительная поддерживающая терапия (в течение года) Бенакортом не вызывает нежелательных побочных эффектов, свойственных для системной глюкокортикостероидной терапии, хорошо переносится больными и отличается высокой эффективностью по данным клинических и лабораторных тестов. Снижение активности персистирующего воспаления, достигаемое у больных ХОБЛ при длительном примене-

нии Бенакорта и бронхолитика Сальбена, приводит к улучшению клинических результатов лечения и позволяет рекомендовать использование Бенакорта в широкой клинической практике при лечении больных ХОБЛ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей. М.; 2003.
2. Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т., Чучалин А.Г. Морфологическая характеристика хронического обструктивного бронхита. Пульмонология 2003; 3: 16–19.
3. Чучалин А.Г. (ред.) Отечественные препараты для лечения бронхиальной астмы: Метод. рекомендации для врачей общей практики. М.; 2004.
4. Тютюнников С.В., Воробьева М.Н. Способ прогноза течения острой пневмонии: А. с. 5601 № 33/53, № 114328. М.; 1989.
5. Тютюнников С.В. Способ диагностики реакций гиперчувствительности у больных хроническим бронхитом: Удостоверение на рационализаторское предложение № 652. Барнаул: Алтайский гос. мед. ун-т; 1999.
6. Чучалин А.Г. (ред.) Бенакорт. Отечественный ингаляционный глюкокортикостероид для лечения бронхиальной астмы: Метод. рекомендации для врачей. М.; 1997.
7. Чучалин А.Г. (ред.) Сальбен. Отечественный  $\beta_2$ -агонист адренергических рецепторов для лечения бронхиальной астмы. М.; 1997.
8. Тютюнников С.В., Трубников Г.В. Фармакоэкономическая эффективность ингаляционной терапии больных хроническими обструктивными болезнями легких. Вестн. Алтай. науки (Барнаул) 2000; 2: 57–61.

Поступила 15.09.04

© ЦОЙ А.Н., АРХИПОВ В.В., 2004

УДК 616.248-08

А.Н.Цой, В.В.Архипов

## КОНТРОЛЬ НАД БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: КАКИМ ОН БУДЕТ ЗАВТРА? ИССЛЕДОВАНИЕ GOAL

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В последние годы, благодаря Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) [1], в обиходе врачей привычное словосочетание "лечение бронхиальной астмы" все чаще заменяется новым понятием "достижение контроля над астмой". Понятие "контроль над заболеванием" следует считать очень удачным применительно к тем хроническим болезням, вылечить которые невозможно.

Первоначально понятие контроля над бронхиальной астмой (БА) не требовало особых разъяснений. Для большинства врачей было интуитивно ясно, что меньшее число симптомов, госпитализаций и лучшие показатели спирометрии свидетельствуют о достижении контроля над заболеванием.

Позднее стало очевидно, что понятие "контроль" требует дополнительных разъяснений. Во-первых, следовало определиться, что именно мы собираемся "контролировать": само заболевание (т. е. иммунное воспаление нижних дыхательных путей) или только симптомы БА.

Исследования фармакодинамики основных препаратов для терапии БА — ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) — выявили дозозависимый характер их действия, а также большую длительность наступления максимального эффекта этих средств. Оказалось, что для успешного подавления различных проявлений заболевания у одного и того же больного требуются разные дозы иГКС и различ-

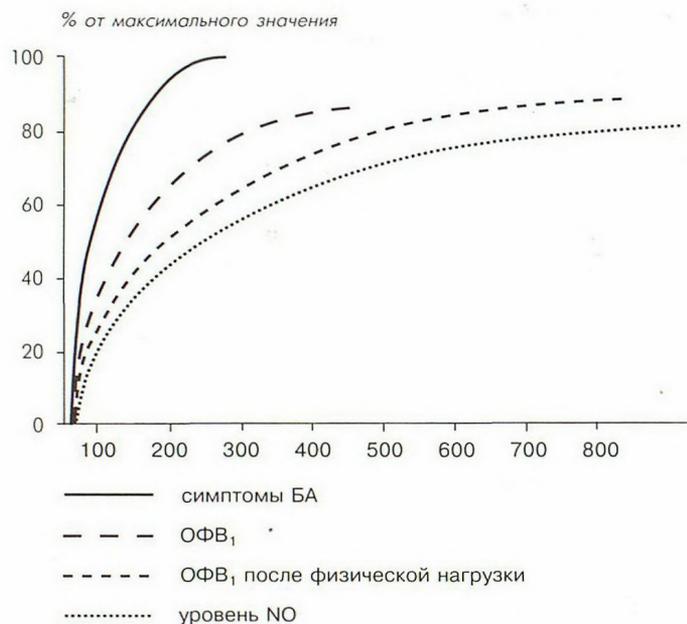


Рис. 1а. Дозозависимое влияние иГКС на различные показатели контроля БА (схема) [26, 27]

По оси абсцисс — доза будесонида, мкг/сут.

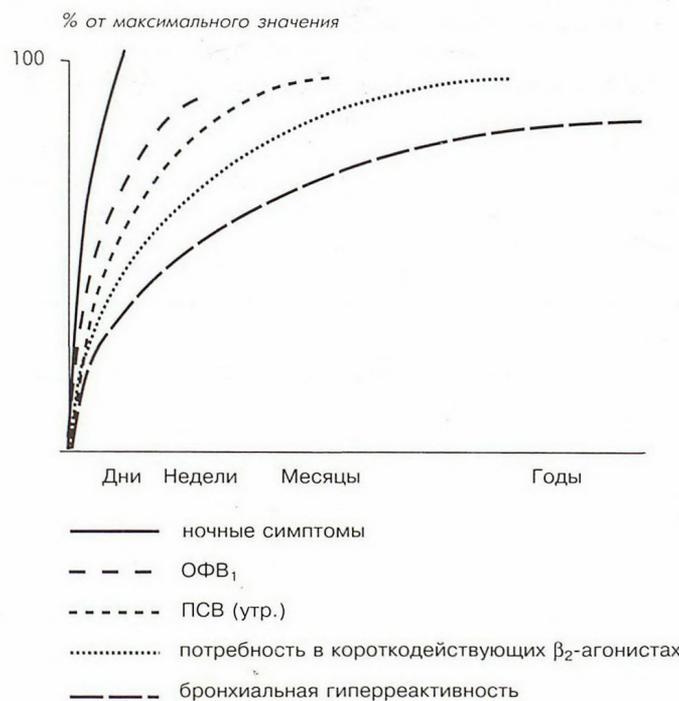


Рис. 1б. Влияние длительности терапии иГКС на различные показатели контроля БА

ные сроки лечения. Например, в тех случаях, когда для исчезновения клинических симптомов достаточно применения низких доз иГКС, для нормализации показателей спирометрии, не только ОФВ<sub>1</sub>, потребуются уже более высокие дозы препарата, а для уменьшения выраженности бронхиальной гиперреактивности и снижения уровня NO в выдыхаемом воздухе (маркеры воспаления в дыхательных путях) дозы иГКС должны быть существенно выше. Аналогичным образом, для устранения ночных симптомов астмы и нормализации ОФВ<sub>1</sub> требуются дни и недели, а для заметного уменьшения бронхиальной гиперреактивности — месяцы и годы лечения. Схематично это показано на рис. 1а и 1б.

Во-вторых, не существовало единого мнения о том, какие симптомы и как часто могут отмечаться у больного с адекватным контролем над заболеванием. Появившиеся за последние годы руководства по клинической практике решают этот вопрос по-разному (табл. 1). В целом следует сказать, что эксперты в последнее время избегают четких ответов на вопрос, какая частота и выраженность симптомов совмести-

ма с представлением о достаточном контроле над БА. Предпочтение отдается таким расплывчатым формулировкам, как "минимальная выраженность", "минимальная частота" и т. п.

Кроме того, если большинство рекомендаций по терапии БА опираются на данные клинических исследований и имеют высокий рейтинг доказательности (уровень доказательности А или В), то рекомендации, касающиеся необходимого уровня контроля над проявлениями БА, отражают лишь точку зрения отдельных авторов (уровень доказательности D). При этом мнение исследователей не всегда беспристрастно: в странах с государственным финансированием здравоохранения авторы руководств, как правило, допускают большее число ночных и дневных симптомов, конечно, при отсутствии госпитализаций и пропусков работы и учебы.

Особняком стоит вопрос о том, должно ли наше понимание оптимального контроля включать в себя отсутствие нежелательных лекарственных реакций (НЛР), что, по мнению экспертов *GINA 2002* и *Canadian Asthma Consensus Group*, является обяза-

Таблица 1

**Критерии адекватного контроля над течением БА, опубликованные в последнее десятилетие**

Параметры	Критерии EPR-2, NHLBI, 1997 [29]	Критерии <i>Canadian Asthma Consensus Group</i> , 1999 [30]	Концепция тотального контроля [31]	Критерии <i>GINA'</i> 2002 [32]	Критерии <i>British Guideline on the Management of Asthma</i> , 2003 [33]
Дневные симптомы	—	< 4 дней в нед.	Нет	Нет или выражены минимально	Минимальная выраженность
Ночные симптомы выраженность	—	< 1 ночей в нед.	Нет	Нет	Минимальная
Обострения БА	Нет	Легкие, редко	Нет	Минимальная частота обострений	Нет
Физическая активность	Нормальная	Нормальная	Нормальная	Нормальная	Не ограничена
Отсутствие на работе или учебе из-за заболевания	Нет	Нет	Нет	—	—
Потребность в SABA	—	< 4 доз в нед.	Нет	Минимальная потребность / отсутствие	Минимальная потребность
Величина ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ	Нормальная или почти нормальная	> 85 % от индивидуального лучшего показателя		Примерное соответствие должной величине показателя	> 80 % от индивидуального лучшего
Дневные вариации ПСВ *	—	< 15 %	—	<20 %	—
Частота НЛР	—	Минимальная	—	Минимальная	—

Примечание: \* —  $(\text{ПСВ}_{\text{max}} - \text{ПСВ}_{\text{min}}) \times 100 \% / \text{ПСВ}_{\text{max}}$ ; SABA —  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого действия; НЛР — нежелательные лекарственные реакции; прочерк — данный симптом или признак при определении уровня контроля над БА не учитывался.

тельным показателем оптимального контроля заболеваний. Однако подобная точка зрения крайне нереалистична. Закономерно предполагать, что риск НЛР будет увеличиваться по мере приближения к идеальному контролю над симптомами (т. е. в том случае, когда объем лечения больше). Невозможно связать между собой такие противоположные понятия, как "оптимальный контроль" и "НЛР". Если оптимальный контроль у больного не достигнут, это само собой предполагает либо увеличение доз используемых препаратов, либо их дополнительную комбинацию или замену на более эффективные средства. Между тем при назначении средних и высоких доз иГКС говорить об абсолютном отсутствии НЛР — нереалистично [2, 3]. Регистрация же у больного НЛР, напротив, подразумевает снижение дозировок или отмену препарата. Таким образом, включение НЛР в критерии оптимального контроля над БА заведомо может снизить долю больных, у которых оптимальный контроль в принципе достижим.

Сказанное выше вовсе не означает, что авторы исследований предлагают лечить больных без оглядки на нежелательные эффекты препаратов. Здесь, вероятно, целесообразно говорить о том, какие НЛР не представляют дополнительного риска для пациента и в принципе допустимы у больного БА.

И, наконец, последний вопрос, связанный с понятием оптимального контроля. Можно ли у большинства больных добиться оптимального контроля над проявлениями заболевания и если можно, то как? Общеизвестно, что, несмотря на все усилия врачей, ученых и фармацевтических компаний, средний уровень контроля за течением БА очень далек от оптимального.

Например, результаты двух крупных эпидемиологических исследований, проведенных в США [4] и Западной Европе [5], в ходе которых было опрошено 5 312 больных, показали, что даже в странах с развитой системой здравоохранения уровень контроля над БА невысок: у 30 % опрошенных, по крайней мере, 1 раз в неделю отмечались ночные симптомы БА, 29 % больных в течение года пропускали работу или учебу из-за БА, а 46 % опрошенных сообщили о том, что заболевание ограничивает их физическую активность. В целом в странах Западной Европы контроль над БА, определенный как достижение совокупности целей лечения, сформулированных в GINA, определяется лишь у 5 % пациентов [21].

При обследовании 86 детей и подростков и 252 взрослых больных БА, проживающих в Москве и Московской обл., которое проводилось в 2003 г., средняя потребность в ингаляциях  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия (SABA) составляла от  $2,2 \pm 0,9$  раз в день (у детей) до  $2,9 \pm 1,6$  раз в день (у взрослых). При этом средние величины пиковой скорости выдоха (ПСВ) составляли всего 60–70 % от должного, а общий уровень контроля над БА, который оценивался по шкале ACQ [6] [контроль над БА по этой шкале оценивается в баллах от 0 (опти-

мальный контроль) до 42 (полное отсутствие контроля)], составил  $19,3 \pm 6,4$  баллов у взрослых и  $18,6 \pm 4,8$  у детей, что немногим более 50 % от оптимального уровня [7].

Низкий уровень контроля над БА может иметь целый ряд причин, таких как недостаточная квалификация врачей, высокая стоимость лекарственных средств и даже стероидофобия, одинаково широко распространенная как среди пациентов, так и среди врачей [8]. Однако, в первую очередь, речь идет о несоблюдении врачами существующих рекомендаций по терапии БА.

В качестве примера можно привести данные цитированного выше исследования, проведенного у больных БА в Москве (2003 г.) [9]. Как видно из диаграммы, представленной на рис. 2, почти половина (45 %) больных со среднетяжелым течением БА получает иГКС в дозах, не соответствующих рекомендациям GINA и EPR-2. Но, как ни странно, большая часть больных, лечение которых не соответствует требованиям международных руководств (около 1/3 больных), получает завышенные дозы иГКС. При этом течение болезни в этой группе больных далеко от оптимального контроля над БА (средняя сумма баллов по вопроснику ACQ составила  $21,9 \pm 5,8$ , т. е. хуже, чем в целом в исследованной популяции).

На этом наблюдении хотелось бы остановиться подробнее и ответить на 2 вопроса. Отчего врачи испытывают трудности с подбором доз в соответствии с тяжестью состояния больных? И почему даже при использовании более высоких (в сравнении с тяжестью состояния больного и рекомендациями экспертов GINA) доз иГКС степень контроля над БА не изменяется к лучшему?

На наш взгляд, эти вопросы тесно связаны между собой. Первоначально оценка тяжести больного не вызывала существенных трудностей. Предполагалось, что у пациента, который ранее не получал иГКС, частота появления симптомов и суточная потребность в средствах скорой помощи четко отражают тяжесть заболевания. Далее, для выбора терапии использовался провозглашенный в первом издании



Рис. 2. Дозировки иГКС, применявшиеся для терапии БА умеренного течения в Москве в 2003 г. [29]

*GINA* ступенчатый подход: каждой из степеней тяжести астмы соответствует своя доза иГКС. Этот подход успешно существовал до тех пор, пока число больных, ранее не получавших иГКС, оставалось сравнительно большим; но затем потребовалось как-то определять тяжесть течения БА у больных, уже длительное время получавших иГКС. Допустим, у пациента, получающего средние дозы иГКС, симптомы заболевания соответствуют легкой персистирующей БА. Как оценить тяжесть состояния этого больного, какая дозировка ингаляционных стероидов должна ей соответствовать?

Ситуацию еще больше осложнили вошедшие в практику в конце 1990-х гг.  $\beta_2$ -агонисты длительного действия (ЛАВА). По своей эффективности комбинированная терапия (иГКС + ЛАВА) оказалась эквивалентной увеличению дозы иГКС в 2 раза [10, 11].

Для того чтобы хоть как-то прояснить сложившуюся ситуацию, эксперты *GINA* в 2002 г. предложили новую концепцию оценки тяжести БА (табл. 2). По-видимому, эта схема слишком сложна для практического врача.

Можно провести параллели со столь же сложными схемами оценки тяжести заболевания и риска у больных с артериальной гипертензией. Как и в случае с БА, сложность оценки состояния больного гипертензией не способствует улучшению контроля над уровнем артериального давления [12, 13].

Сегодня рядовой врач, даже при большом желании, не может всегда правильно ориентироваться в тяжести БА и подобрать соответствующую терапию, особенно если речь идет о комбинации иГКС с другими лекарственными средствами и, прежде всего, с ЛАВА.

С другой стороны, новая шкала тяжести БА (*GINA* 2002) существенно затруднила интерпретацию данных клинических и эпидемиологических исследований. И, наконец, после поверхностного знакомства с материалами *GINA* у ряда врачей сложилось статичное представление о ступенчатом подходе: достаточно лишь правильно угадать ступеньку, на которой должен стоять больной. При этом большинство практических врачей упускает из виду не-

обходимость "перемещения" больного вверх или вниз — т. е. подбор минимальной эффективной дозы иГКС. Кстати сказать, титрация дозы иГКС у больных БА остается малоизученной областью (по этому вопросу было выполнено минимальное число клинических исследований [14, 15, 16]), а опубликованные по этому поводу рекомендации не отличаются высокой степенью доказательности.

Таким образом, утверждать, что лечение больного БА является адекватным в том случае, когда дозы иГКС соответствуют тяжести заболевания, можно лишь теоретически. В таких условиях гораздо большее значение приобретает концепция достижения оптимального контроля. В этом плане очень показательны рекомендации, сделанные уже после публикации *GINA* 2002 английскими экспертами (*British Guideline on the Management of Asthma*) [17]. В стратегии лечения, предложенной британскими специалистами, оценка тяжести состояния больных отходит на второй план, а центральное место занимает постепенное увеличение объема терапии для достижения адекватного контроля над заболеванием:

**1-й шаг.** Легкая интермиттирующая астма: назначение САВА по потребности.

**2-й шаг.** Регулярное профилактическое лечение: наряду с назначением САВА по потребности назначаются иГКС в дозе 200–800 мкг/сут. При этом для большинства больных достаточно 400 мкг/сут. При хорошем контроле иГКС можно назначать 1 раз в день.

**3-й шаг.** Дополнительное лечение: дополнительно к иГКС назначаются ЛАВА. Если при этом будет достигнут хороший ответ на лечение, прием ЛАВА следует продолжить. У той части больных, состояние которых улучшилось, но контроль над БА все еще не достигнут, следует продолжить прием ЛАВА и увеличить дозу иГКС до 800 мкг/сут. При отсутствии ответа — отменить ЛАВА и увеличить иГКС до 800 мкг/сут. Если контроль все еще неадекватный, дополнительно назначаются антагонисты лейкотриенов или пролонгированный теофиллин.

**4-й шаг.** Постоянно недостаточный контроль: дополнительно к проводимой на ступени 3 терапии

Таблица 2

Оценка тяжести течения БА по *GINA* 2002

Симптомы	Лечение		
	Только $\beta_2$ -агонисты короткого действия	иГКС < 500 мкг беклометазона дипропионат	иГКС 200–500 мкг + $\beta_2$ -агонисты длительного действия
Легкая интермиттир.	Легкое интермиттирующее	Легкое персистирующее	умеренное
Легкая персистир.	Легкое персистирующее	Умеренное	тяжелое
Умеренная БА	Умеренное	Тяжелое	тяжелое
Тяжелая БА	Тяжелое	Тяжелое	тяжелое

(иГКС в дозе до 800 мкг/сут. в комбинации с LABA или в виде монотерапии) следует увеличить дозу иГКС до 2 000 мкг/сут. и назначать дополнительные средства: антагонисты рецепторов лейкотриенов, пролонгированный теофиллин,  $\beta$ -агонисты внутрь.

**5-й шаг.** Постоянный или частый прием ГКС внутрь. При этом больным назначают минимальное количество ГКС для приема внутрь. Одновременно больные продолжают получать иГКС 2 000 мкг/сут и дополнительные средства: LABA, антагонисты рецепторов лейкотриенов, пролонгированные препараты теофиллина,  $\beta$ -агонисты внутрь.

Несмотря на то, что новые британские рекомендации должны в большей степени импонировать практическим врачам, и, по-видимому, более точно отражают фармакодинамические особенности препаратов, используемых для терапии БА, до сегодняшнего дня в нашем распоряжении не было результатов крупных и достоверных исследований, исследующих проблему достижения адекватного контроля над БА.

Первым из таких исследований можно считать недавно завершившееся исследование *GOAL* (*Gaining Optimal Asthma Control* — достижение оптимального контроля над астмой) [18, 19], которое было инициировано членами Исполнительного комитета *GINA* (*GINA Executive Committee*), вошедшими в Руководящий комитет *GOAL* (*GOAL Steering Committee*) и составившими в нем подавляющее большинство (проф. *E. Bateman* — председатель, проф. *T. Clark* — председатель Исполнительного комитета *GINA*, проф. *W. Busse*, проф. *R. Pauwels*, проф. *S. Pedersen*), с целью ответить на главный вопрос — достижимы ли в принципе цели лечения БА, сформулированные самими авторами в *GINA*?

В исследовании *GOAL* были поставлены и другие, не менее, а, может быть, и более важные вопросы:

- как оценивать контроль астмы?
- достигим ли полный контроль над заболеванием?
- если да, то с помощью какой терапии?
- есть ли преимущество в постановке в качестве цели лечения — достижение полного контроля над астмой?

В этом исследовании приняли участие 326 центров в 44 странах, расположенных на 6 континентах. Всего в исследование были включены 3 416 взрослых и подростков, страдающих БА разной степени тяжести. Для рандомизации такого количества пациентов на 1-м визите было скринировано 5 068 больных БА. Исследование *GOAL* проводилось с декабря 2000 г. по декабрь 2002 г. Больные, включенные в исследование, были рандомизированы на 2 примерно равные по количеству лечебные группы и получали (дизайн исследования — рис. 3):

- Серетид — комбинированный препарат, в состав которого входят сальметерол и флутиказона пропионат (ФП/С);
- или только флутиказона пропионат (ФП).

В качестве препарата скорой помощи все больные получали Сальбутамол.

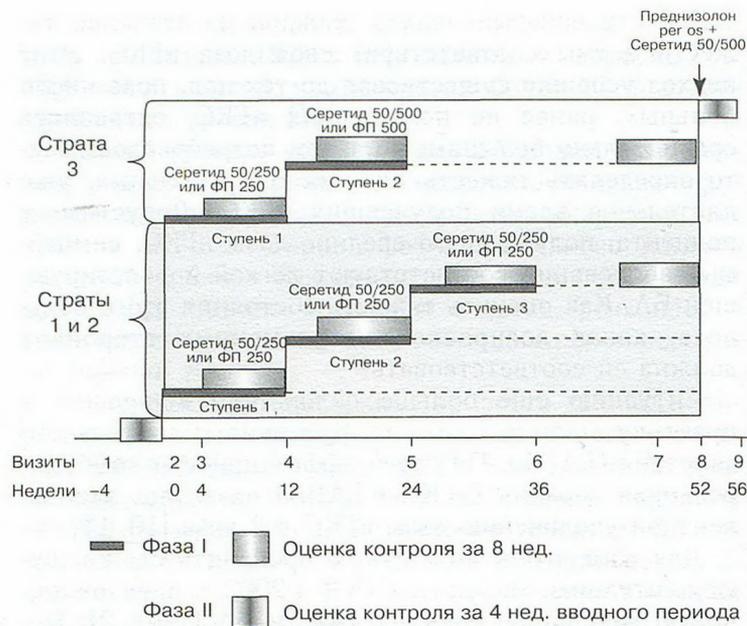


Рис. 3. Схема исследования *GOAL* [19, 20]

ФП — флутиказона пропионат

Поскольку оценить возможность достижения полного контроля авторы исследования планировали у больных с различной степенью тяжести заболевания, для выбора доз и последующего анализа все пациенты были разделены на 3 страты в зависимости от предшествующего лечения иГКС:

- *страта 1*: больные, которые ранее никогда не принимали иГКС или не принимали эти препараты за 6 мес. до включения в исследование;
- *страта 2*: больные, которые за 6 мес. до включения в исследование принимали беклометазона дипропионат (БДП) в суточной дозе  $\leq 500$  мкг (или другие иГКС в эквивалентных дозах: будесонид, флунизолид, триамсинолон  $\leq 500$  мкг/сут., или флутиказон  $\leq 250$  мкг/сут.);

- *страта 3*: больные, которые за 6 мес. до включения в исследование принимали  $> 500$ – $1\ 000$  мкг БДП в сут. (или другие иГКС в эквивалентных дозах: будесонида, флунизолида, триамсинолона или  $250$ – $500$  мкг/сут. флутиказона).

Все больные, включенные в исследование, должны были иметь обратимую (после ингаляции Сальбутамола) бронхообструкцию. При этом главным критерием рандомизации пациентов в ту или иную лечебную группу было отсутствие контроля над БА, подтвержденное в 4-недельном вводном периоде. В исследование не включали больных с обострениями БА или госпитализировавшихся за 4 нед. перед началом исследования, а также пациентов, получавших системные кортикостероиды в последние 12 нед. перед 1-м визитом.

Разумно предположить, что больные, включенные в страту 1, относятся к легкой БА, в страту 2 попали больные со среднетяжелой, а в страту 3 — с тяжелой БА. На самом деле, это не столь очевидно. В табл. 3 приведены клинические характеристики

## Основные характеристики пациентов на момент включения в исследование

Исследуемый препарат	Страта 1 больные, не принимавшие иГКС		Страта 2 больные, получавшие $\leq 500$ мкг БДП		Страта 3 больные, получавшие 500–1 000 мкг БДП	
	ФП/С	ФП	ФП/С	ФП	ФП/С	ФП
Число больных	548	550	585	578	576	579
Средний возраст, лет	36,1 $\pm$ 15,6	36,4 $\pm$ 15,6	40,4 $\pm$ 16,4	40,3 $\pm$ 16,6	44,1 $\pm$ 15,9	42,7 $\pm$ 15,7
Среднее значение ОФВ <sub>1</sub> в % к должному	77 $\pm$ 18,7	79 $\pm$ 18,8	78 $\pm$ 18,2	77 $\pm$ 18,4	75 $\pm$ 18,6	76 $\pm$ 17,6
Среднее значение ПСВ (утро) в % к должному	76 $\pm$ 14,6	77 $\pm$ 14,4	78 $\pm$ 16,1	78 $\pm$ 16,3	78 $\pm$ 16,0	79 $\pm$ 16,2
Средняя потребность в SABA в сутки	1,9 $\pm$ 1,7	1,7 $\pm$ 1,4	1,7 $\pm$ 1,5	1,7 $\pm$ 1,4	1,9 $\pm$ 1,5	1,9 $\pm$ 1,4
Среднее число дневных симптомов в сутки	1,8 $\pm$ 0,8	1,7 $\pm$ 0,9	1,8 $\pm$ 0,9	1,8 $\pm$ 0,9	1,9 $\pm$ 0,9	1,9 $\pm$ 0,9

больных, включенных в исследование *GOAL*. Легко заметить, что, независимо от страты, больные существенно не различались ни по показателям спирометрии (ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ), ни по частоте использования средств скорой помощи, ни даже по числу симптомов БА в течение дня.

Если считать, что последним международным руководством по БА, опубликованным до начала исследования, является *EPR-2* (1997), то по формальным признакам все пациенты, участвующие в программе *GOAL*, должны быть отнесены к среднетяжелой персистирующей БА. На самом деле, поскольку мы оперируем средними показателями, следует предполагать, что в каждую из страт попали больные с различной тяжестью заболевания, но преобладают больные со среднетяжелым течением БА. С точки зрения более поздней редакции *GINA* 2002 г., все обстоит несколько сложнее. Страта 1, по-видимому, соответствует среднетяжелому, а страты 2 и 3 — тяжелому течению БА (табл. 2).

Разумеется, данные рассуждения в целом спекулятивны и лишь подтверждают сложность оценки тяжести БА, что, собственно, и заставило авторов исследования *GOAL* отказаться от деления включенных пациентов на группы в зависимости от степени тяжести заболевания и стратифицировать их в зависимости от применяемой дозы иГКС. Принципиально важно, что, независимо от использованной дозы иГКС (или их неиспользования), ни у одного из рандомизированных больных не достигались цели лечения, сформулированные в *GINA*, т. е. астма не контролировалась, чем и объясняется сходство кли-

нических и функциональных характеристик пациентов из разных страт.

Целью лечения всех рандомизированных пациентов в исследовании *GOAL* являлось достижение полного контроля над БА, для чего использовался подход *step-up* (шаг вверх), который предполагал увеличение дозы иГКС с 12-недельными интервалами до тех пор, пока не будет достигнут полный контроль, или до достижения максимальной дозы (Серетид 50/50 мкг  $\times$  2 раза в день или флутиказона пропионат 500 мкг  $\times$  2 раза в день). Этот вариант подбора дозы наиболее соответствует реальной клинической практике и обеспечивает гибкий подход и оптимальную терапию для каждого пациента. Этап выбора дозы соответствовал фазе I исследования и длился от 12 (в случае, если полный контроль достигался при применении стартовой дозы) до 36 нед. (если полный контроль не достигался и дозу препаратов приходилось увеличивать до максимальной, предусмотренной протоколом).

При достижении полного контроля (или максимальной дозы) пациенты включались в фазу II (фазу поддерживающей терапии). На этом этапе они продолжали получать терапию в тех дозах, при которых был достигнут полный контроль (или максимальную дозу), до окончания исследования.

Пациенты, не достигшие полного контроля к концу фазы II (52 нед. от начала исследования), включались в открытую фазу, в течение которой, вне зависимости от ранее использовавшегося препарата, назначался Серетид в максимальной дозе (500/50 мкг 2 раза в день) на 4 нед., а также

10-дневный курс пероральных кортикостероидов (преднизолон по 0,5 мг/кг/сут.), чтобы определить максимально возможный уровень контроля. Цель этого периода исследования состояла в том, чтобы определить, возможно ли достижение полного контроля при назначении максимально эффективной терапии.

Как уже упоминалось, в фазу I доза исследуемых препаратов постепенно увеличивалась. Все пациенты 1-й и 2-й страт начинали лечение с ФП 200 мкг/сут. или Серетид 200/100 мкг/сут. — это была 1-я ступень. Если в течение 12 нед. у больного не был достигнут полный контроль над БА, следующие 12 нед. он получал более высокие дозы иГКС: ФП 500 мкг/сут. или ФП/С 500/100 мкг/сут. — это была 2-я ступень. Если в течение последующих 12 нед. полный контроль над БА снова не достигался, дозу иГКС увеличивали еще на одну (последнюю) ступень вверх: ФП 1 000 мкг/сут. или ФП/С 1 000/100 мкг/сут. — ступень 3. Если повышение дозы иГКС до максимальной и ее поддержание до окончания фазы II (не менее 16 нед.) также не позволяло добиться полного контроля над БА, с 52 по 56 нед. исследования (открытая фаза) всем больным

(включая тех, кто получал ФП) назначали Серетид в максимальной дозе 1 000/100 мкг/сут. и 10-дневный курс ГКС внутрь (рис. 3).

По аналогичному алгоритму проводилась терапия пациентов 3-й страты, но они начинали лечение с приема более высоких доз иГКС — ФП 500 мкг/сут. или ФП/С 500/100 мкг/сут. (ступень 1) и в случае отсутствия полного контроля через 12 нед. терапии имели возможность перейти только на одну ступень вверх, когда дозы исследуемых препаратов увеличивали до максимальных: ФП 1000 мкг/сут. или ФП/С 1000/100 мкг/сут. — ступень 2. Если повышение дозы иГКС не позволяло добиться полного контроля ни в течение 24 нед. фазы I, ни в течение последующих 28 нед. фазы II, когда пациенты продолжали получать ФП или ФП/С в максимальных дозах, с 52 по 56 нед. исследования (открытая фаза) всем больным (включая тех, кто получал ФП) назначали Серетид в максимальной дозе 1 000/100 мкг в сут. и короткий курс ГКС внутрь.

Таким образом, в целом фаза подбора доз препаратов (фаза I) у больных в 1-й и 2-й стратах занимала от 12 до 36 нед., а у больных 3-й страты — 12 или 24 нед. Остальное время (фаза II) больные

Таблица 4

Степени контроля над БА, принятые в исследовании GOAL (для сравнения дана характеристика контроля над БА, принятая в GINA) [19, 20]

GOAL		GINA
"хороший контроль" (well-control) *	"полный контроль" (total-control) *	
2 и более из следующих критериев:	Все следующие критерии:	– минимальная выраженность симптомов (идеально — симптомы отсутствуют);
– симптомы > 1, но ≤ 2 дней в нед.;	– нет симптомов в дневные часы;	– минимальное число обострений;
– использование SABA в качестве средства скорой помощи ≤ 2 дней в нед., но не больше 8 вдохов в нед.;	– нет потребности в SABA в качестве средства скорой помощи;	– нет обращений за неотложной медицинской помощью;
– величина ПСВ, измеренная в утренние часы каждый день ≥ 80 % от должного показателя	– величина ПСВ, измеренная в утренние часы, каждый день ≥ 80 % от должного показателя;	– минимальная (идеально — нет) потребность в использовании SABA в качестве средств скорой медицинской помощи;
И все следующие критерии:	– нет симптомов БА в ночное время; – нет обострений БА;	– нет ограничений физической активности;
– нет симптомов БА в ночное время; – нет обострений БА;	– нет необходимости обращения за неотложной медицинской помощью;	– циркадные вариации ПСВ < 20 %;
– нет необходимости обращения за неотложной медицинской помощью;	– нет НЛР, требующих изменений в проводимом лечении	– примерно нормальные значения ПСВ;
– нет НЛР, требующих изменений в проводимом лечении		– минимальная выраженность НЛР

Примечание: \* — все перечисленные критерии должны сохраняться в течение 7 из 8 последовательных недель.

продолжали получать базисную терапию в выбранной дозе, а тем из них, у кого полный контроль через 52 нед. все еще не был достигнут, назначался Серетид в дозе 1 000/100 мкг в сут. и проводился короткий курс терапии ГКС внутрь (рис. 3).

Следовательно, у пациентов страты 3 продолжительность фазы II оказалась на 12 больше: они имели больше времени для того, чтобы достигнуть полного контроля в фазу II, но, соответственно, и риск утратить контроль в этой группе больных был несколько выше. Вероятно, это одна из неизбежных погрешностей в планировании такого сложного исследования, как GOAL.

В исследовании использовались понятия "хорошего" и "полного" контроля над БА (табл. 4). Следует подчеркнуть, что критерии как "полного", так и "хорошего" контроля, использованные в исследовании GOAL, являются очень жесткими, так как предполагают оценку не только совокупности показателей, но и поддержание всех этих показателей каждый день в течение 7 из 8 последовательных недель. Но, безусловно, уникальность исследования GOAL заключается в использовании в нем в качестве цели лечения для всех включенных пациентов полного контроля над БА, который для пациента означает свободу от астмы, а для врача сопоставим с понятием "клинической ремиссии" заболевания. Ни в одном из проведенных ранее рандомизированных клинических исследований не выдвигалась в качестве конечной точки (конечного показателя эффективности) столь труднодостижимая цель.

В фазу подбора дозы (фаза I исследования) уровень контроля над БА у пациентов 1-й и 2-й страт оценивался трижды (на 12, 24 и 36-й нед. лечения), у пациентов 3-й страты — дважды (на 12-й и 24-й нед. лечения), но при этом для оценки использовали данные только последних 8 нед. приема очередной дозы препарата. Кроме того, уровень контроля над БА оценивали также на протяжении последних 8 нед.

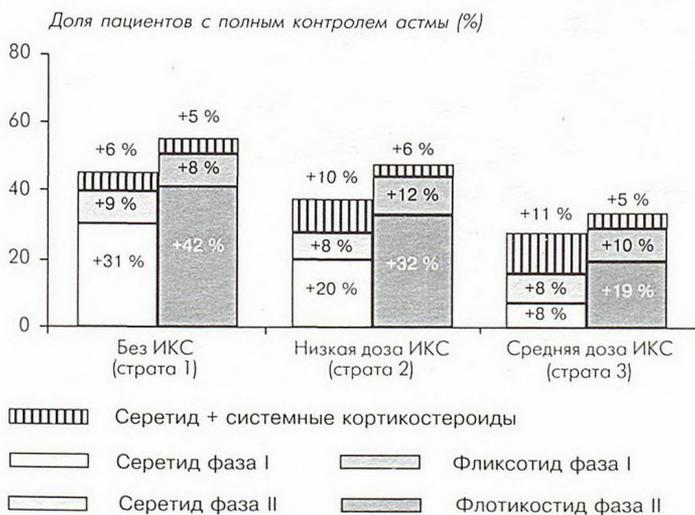


Рис. 4. "Вклад" отдельных фаз терапии в достижение полного контроля над БА [19, 20]

Таблица 4

Доля пациентов (в % к общему числу), у которых полный контроль, достигнутый к концу фазы I (подбор дозы исследуемых препаратов), сохранялся до конца фазы II (фаза наблюдения) [19, 20]

	Препарат	
	ФП	ФП / С
страта 1	74	69
страта 2	62	69
страта 3	73	69

фазы II для принятия решения о включении пациента в открытую фазу исследования.

До исследования GOAL сроки оценки эффективности иГКС, необходимые для того, чтобы принять решение о выборе дозы базисной терапии, не были точно определены. Обычно речь шла о 3 мес. [20]. В табл. 5 приведены данные о числе больных, у которых полный контроль над БА, достигнутый в течение фазы I, сохранялся в течение всей фазы II. Данные, представленные в этой таблице, позволяют сделать вывод о том, что оценка эффективности контроля над БА, проведенная через 12 нед. лечения, обладает достаточной точностью в течение довольно большого промежутка времени (это справедливо как для ФП, так и для ФП/С).

Результаты исследования показали, что больные всех страт чаще всего достигали полного контроля уже в первой фазе приема исследуемых препаратов (рис. 4). В целом, вне зависимости от терапии, использовавшейся до включения в исследование, почти у трети пациентов, получавших Серетид, к концу фазы I удалось достичь полного контроля. С учетом очень жестких требований, заложенных в определение полного контроля, этот результат впечатляет, особенно на фоне данных, указывающих, что в настоящее время астма контролируется менее чем у 5 % пациентов. До исследования GOAL считалось, что, хотя полный контроль астмы желателен, он недостижим. Тот факт, что у многих пациентов на фоне лечения Серетидом удалось достичь полного контроля, способен серьезным образом изменить подходы к терапии астмы.

Другим, не менее важным, результатом GOAL является подтверждение возможности удержания высокого уровня контроля над БА на фоне регулярной противовоспалительной терапии. В группе пациентов, у которых полный контроль был достигнут в ходе фазы I, в среднем у 70 % полный контроль заболевания сохранялся до окончания 12-месячного лечебного периода. Таким образом, при регулярной терапии Серетидом или ФП полный контроль может сохраняться на протяжении длительного времени.

Важнейшей частью исследования *GOAL* является доказательство повышения уровня контроля над БА при длительной противовоспалительной терапии иГКС в адекватных дозах. Так, в страте 1 полный контроль астмы в течение фазы I был достигнут у 42 % пациентов, принимавших Серетид. С течением времени уровень контроля астмы повышался, и к концу фазы II у 50 % пациентов, применявших Серетид, был достигнут полный контроль. В страте 2 у 32 % пациентов, получавших Серетид, был достигнут полный контроль в течение фазы I, а к концу фазы II эта цифра составляла уже 44 %. Принимая во внимание, что ни у одного из пациентов 1-й и 2-й страт терапия, использовавшаяся до включения в исследование, не позволила достичь даже "хорошего контроля" заболевания, тот факт, что у каждого второго пациента, получавшего Серетид, удалось добиться полного контроля, является удивительным. Даже среди самых тяжелых пациентов (страта 3) при применении Серетид в фазу I полный контроль был достигнут у 19 %, а к окончанию фазы II полного контроля над БА удалось добиться у 29 % пациентов.

Применение ГКС внутрь коротким курсом на фоне терапии ФП/С в максимальной дозе в открытой фазе исследования ни в одной из групп существенно не увеличило долю больных, достигших полного контроля. При этом следует обратить внимание на разницу в группах ФП и ФП/С: если в группе больных, получавших в фазы I и II Серетид, дополнительная доля пациентов, достигших полного контроля при добавлении к терапии короткого курса пероральных ГКС, не превышала 6 %, в группе больных, получавших монотерапию ФП, в открытую фазу исследования полный контроль был достигнут дополнительно у 10–11 % пациентов (страты 2 и 3). Эта разница демонстрирует значимую роль добавления LABA к иГКС, т. к. напомним, что в открытую фазу исследования все пациенты были переведены на терапию Серетидом в максимальной дозе, и только на этом фоне проводился курс пероральных ГКС. В то же время, минимальный прирост числа пациентов, достигших полного контроля в группе больных, получавших Серетид, свидетельствует о том, что комбинация ФП/С в высокой дозе обеспечивает максимальный эффект терапии, практически равный эффекту системных ГКС, но с гораздо меньшим риском побочных эффектов.

Исследование *GOAL* показало, что назначение LABA дополнительно к иГКС позволяет быстрее достигать полного контроля над БА (рис. 5а, 5б). Так, одинаковая вероятность достижения полного контроля над БА у половины пациентов при приеме ФП достигалась к 41-й нед. лечения, а при использовании комбинации ФП/С — уже на 21-й неделе. На рис. 5а также хорошо видно, что при постановке полного контроля в качестве цели лечения и сохранении терапии в объеме, предусмотренном исследованием, количество пациентов, у которых был достигнут полный контроль, постоянно увеличивалось,

причем график в течение лечебного периода не вышел на плато, что, как уже подчеркивалось, демонстрирует большую значимость длительной терапии для получения наилучших результатов.

Кроме того, при использовании Серетида полный контроль достигался при меньшей дозе иГКС (на 60 %), по сравнению с монотерапией ФП (рис. 6). Это снижает вероятность развития побочных эффектов (одна из целей лечения астмы, согласно рекомендациям *GINA*), что особенно важно в условиях распространенной стериоидофобии, негативно сказывающейся на результатах лечения БА.

Как и следовало ожидать, эффект назначения ФП или ФП/С был наиболее выражен у больных, ранее не принимавших иГКС (страта 1) или принимавших низкие дозы иГКС. Но, в то же время, преимущества ФП/С (которые имеются во всех стратах) наиболее выражены во 2-й и 3-й стратах (рис. 4). Так, по числу больных, у которых полный контроль был достигнут уже на первой дозе исследованных препаратов, ФП/С превосходил ФП в 1-й страте в 1,35 раза, во 2-й страте — в 1,6 раз, а в 3-й страте — в 2,4 раза.

Наряду с оценкой совокупности целей лечения, как конечной точки (полный контроль), в исследова-



Рис. 5а. Время наступления 1-й нед., в течение которой был отмечен полный контроль над БА [19, 20]

По оси абсцисс: время достижения 1-й нед. полного контроля

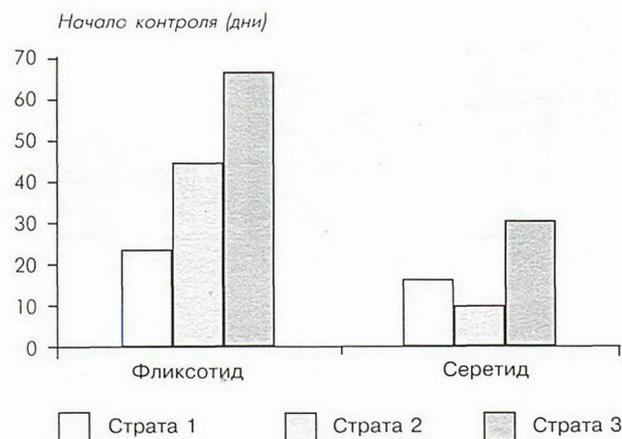


Рис. 5б. Время наступления полного контроля над БА в различных стратах [19, 20]



сальметерол/флутиказона пропионат

# Новая реальная возможность помочь Вашим пациентам с **ХОБЛ**

через  
**ГОД**

Значительно  
уменьшаются  
частота  
и тяжесть  
обострений<sup>7-8</sup>



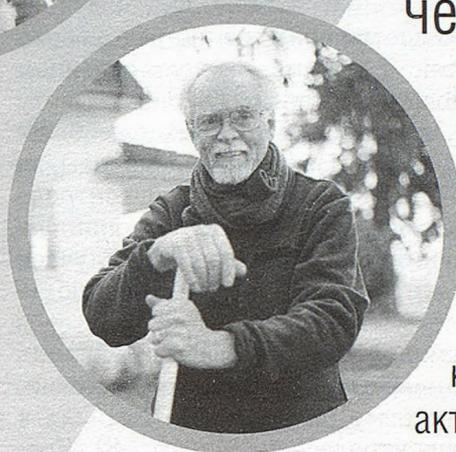
через  
**неделю**

Уменьшаются  
одышка и  
кашель,  
снижается  
потребность в  
бронхолитиках<sup>3-5</sup>



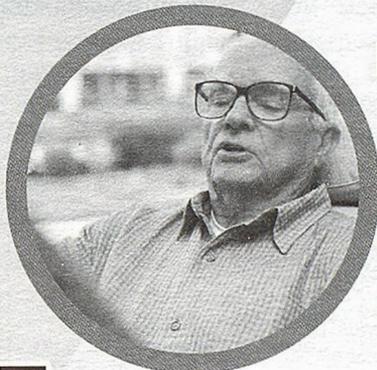
через  
**два  
месяца**

Пациенты  
возобновляют  
свою  
каждодневную  
активность и  
активный отдых<sup>6</sup>



в первый  
**день**

Улучшается  
функция  
легких<sup>1-2</sup>



**SERETID**  
50/500 мкг 2 раза в день

## Больше жизни сегодня и завтра!

**Литература:** 1. Mahler DA, Wire P, Horstman D et al. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1084-1091. 2. Calverley PMA, Pauwels R, Vestbo J et al. Lancet 2003; 361: 449-456. 3. Calverley PMA. Lancet 2003; 361: 1653. 4. Jones PW, Edin HM, Anderson J. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165 (8): A111. 5. Jones PW. Eur Respir J 2002; 19: 398-404. 6. Calverley PMA, Pauwels RA, Vestbo J et al. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167 (7): A90. 7. Soriano JB et al. Am J Respir Med 2003; 2: 67-74. 8. Mapel DW, Roblin D, Hurley J et al. Chest 2002; 122(4): 74s.  
РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР П N015235/01

Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство GlaxoSmithKline по адресу:  
Россия, 117418 Москва, ул. Новочеремушкинская, 61; тел. (095) 777 8900, факс (095) 777 8901

 GlaxoSmithKline

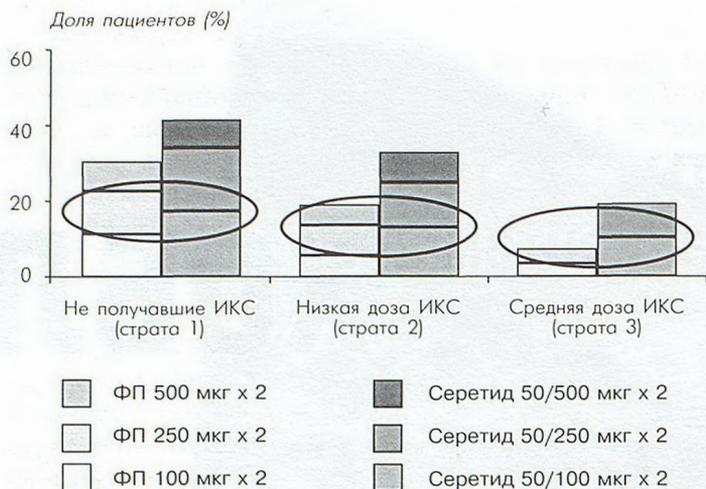


Рис. 6. Дозы исследуемых препаратов, при использовании которых был достигнут полный контроль над БА в фазу I [19, 20]

нии *GOAL* определялись отдельные традиционные показатели эффективности. Серетид оказался значительно эффективнее ФП по всем составляющим контроля астмы.

При стремлении к достижению полного контроля и сохранении терапии в объеме, предусмотренном исследованием, удалось значительно снизить частоту обострений (рис. 7), количество которых еще больше уменьшилось в фазу II. Например, пациенты из страты 2, у которых был достигнут полный контроль при применении Серетид, имели на протяжении фазы II частоту обострений, равную всего 0,08 случаев в год, что соответствует примерно 1 обострению за 13 лет.

По сравнению с монотерапией ФП, комбинация ФП/С более эффективно улучшала качество жизни, вероятно, благодаря своему большему потенциалу в достижении полного контроля над БА (рис. 8). Кроме того, при стремлении к полному контролю и сохранению терапии в объеме, предусмотренном ис-



Рис. 7. Среднее число обострений БА, требующих назначения ГКС внутрь (и/или антибиотиков, или госпитализации) до включения в исследование и в течение 52 нед. исследования [19, 20]

\* -  $p < 0,05$ .

следованием, качество жизни пациентов продолжало улучшаться на протяжении всего лечебного периода (52 нед.), и к концу исследования пациенты, получавшие Серетид, имели практически нормальные показатели качества жизни.

Очень важно, что лечение БА, направленное на достижение (в фазу I) и поддержание (в фазу II) полного контроля, не сопровождалось возрастанием риска нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией (табл. 6).

Насколько же в целом эффективен метод достижения контроля над БА, предложенный авторами проекта *GOAL*? По оценкам западных специалистов, критерии контроля над БА, предложенные *GINA*, в реальной клинической практике достигаются только у 5 % больных [21]. У пациентов в ранее выполненных клинических исследованиях (ФП/С 100/50 [22], будесонид + Формотерол 800/12 мкг [23], будесонид 800 мкг [24], Монтелукаст 10 мг [25]) полный контроль (соответствующий критериям *GOAL*) достигался в 3–17 %. По сравнению с этими данными, результаты исследования *GOAL* производят сильное впечатление: даже среди больных 3-й страты полный контроль был достигнут у 16 % больных, получавших ФП, и 29 % больных при приеме ФП/С. Для 1-й страты аналогичные показатели составили 40 % и 50 % соответственно (рис. 9).

Исследование *GOAL* убедительно доказало преимущества Серетид перед монотерапией и ГКС для достижения такой сложной задачи, как полный контроль над БА. Но основная ценность *GOAL* определяется научной значимостью этого исследования:

- впервые более или менее четко определены сроки оценки оптимального контроля над БА (около 12 нед. от начала приема) и продемонстрировано, что контроль астмы следует оценивать как комплексный показатель;
- впервые доказано, что полный контроль над астмой может быть достигнут, а также может и должен поддерживаться;

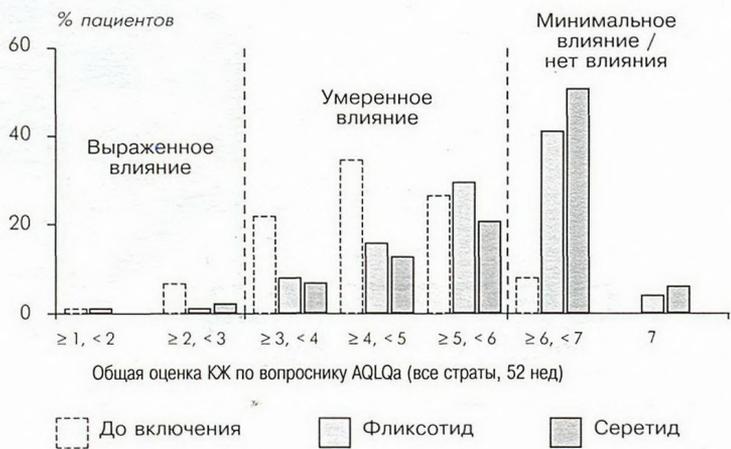


Рис. 8. Влияние исследуемых препаратов на качество жизни больных, по сравнению с качеством жизни на момент включения в исследование [19, 20]

Частота нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), зарегистрированных в исследовании GOAL (в % к общему числу больных) [19, 20]

Показатель	страта 1		страта 2		страта 3	
	Исследуемый препарат					
	ФП	ФП / С	ФП	ФП / С	ФП	ФП / С
НЯ	56	55	57	60	67	69
СНЯ	4	2	2	3	4	6
НЯ, которые, по мнению исследователей, могли быть связаны с приемом исследуемых препаратов	10	8	9	11	11	11

Примечание: НЯ — любое нежелательное явление, отмеченное больным в ходе исследования; СНЯ-НЯ — нежелательное явление, потенциально угрожающее жизни больного, повлекшее за собой госпитализацию или смерть больного; НЯ и СНЯ — необязательно связаны с приемом препарата; например, гибель пациента в автокатастрофе будет фиксироваться как СНЯ.

- продемонстрировано, что постановка в качестве цели лечения полного контроля над астмой позволяет достигнуть его приблизительно у 40 % пациентов без увеличения риска нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией;
- представлены преимущества пошагового увеличения объема базисной терапии;
- в очередной раз доказаны преимущества комбинированного приема иГКС и LABA для более быстрого и более эффективного контроля над БА с использованием более низких доз иГКС.

С другой стороны, можно считать доказанным, что максимального на сегодняшний день объема ингаляционной базисной терапии (ФП/С 1 000/100 мкг/сут.) недостаточно для полного контроля над БА у всех или у большинства больных. Назначение ГКС внутрь на фоне максимальных доз иГКС обеспечивает очень скромное увеличение числа больных, достигнувших полного контроля (рис. 4).

Подытоживая сказанное, на вопрос, вынесенный в заголовок статьи, можно ответить следующим образом. В ближайшие годы, вероятно, произойдут существенные изменения в наших представлениях о кон-

троле над БА. В первую очередь, это касается унификации подходов к определению оптимального контроля над БА. Не исключено, что предложенное в исследовании GOAL, понятие "полного контроля" широко войдет в медицинский обиход. Это также повлечет за собой несколько более новые схемы терапии БА, напоминающие схему *British Guideline on the Management of Asthma* или схему, использованную в программе GOAL. У нас уже сегодня существуют ресурсы значительного (в несколько раз!) увеличения числа больных, у которых симптомы БА будут полностью отсутствовать.

С другой стороны, более остро встает вопрос об одновременном поиске новых средств для базисной терапии БА, так как максимального на сегодняшний день объема ингаляционной базисной терапии (ФП/С 1 000/100 мкг/сут.) недостаточно для полного контроля над БА у всех или у большинства больных.

Наконец, следует ожидать появления новых методов оценки тяжести состояния больных и степени контроля над БА, опирающихся на иммунологические и биохимические маркеры уровня воспаления в нижних дыхательных путях.

Авторы выражают благодарность сотрудникам российского представительства *GlaxoSmithKline* за предоставленные материалы по проекту GOAL.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Первое издание на русском языке: Бронхиальная астма, глобальная стратегия. Основные направления лечения профилактики астмы: Всемирная организация здравоохранения, Национальный институт Сердца, Легких и Крови. Март 1993. Пульмонология 1996; Прил. 1: 1-165.
2. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: new developments. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (suppl.): S1-S53.
3. Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 941-955. *Asthma in America* — [www.asthmainamerica.com](http://www.asthmainamerica.com)



Рис. 9. Доля больных, у которых был достигнут полный контроль над БА при использовании исследуемых препаратов [19, 20]

4. Asthma insights reality in Europe — www.asthmaeurope.com
5. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt C.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur. Respir. J. 1999; 14: 902–907.
6. Цой А.Н., Демидова Г.В., Архипов В.В. Многоцентровое, сравнительное исследование эффективности и безопасности Симбикорта Турбухалер по сравнению с рутинной противовоспалительной терапией у больных со стабильным течением бронхиальной астмы. Пульмонология, 2004; 1: 83–88.
7. Gillissen A., Lecheler J. Corticophobia in asthma. Med. Klin. 2003; 98 (8): 417–422.
8. Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной терапии бронхиальной астмы у взрослых и подростков в г. Москве в 2003 г. Consilium medicum 2004; 6 (4): 248–254.
9. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). Br. Med. J. 2000; 320: 1368–1379.
10. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 1481–1488.
11. Primates P., Brookes M., Poulter N.R. Improved hypertension management and control: results from the health survey for England 1998. Hypertension 2001; 38: 827–832.
12. Brown M.J., Cruickshank J.K., Dominiczak A.F. et al. Executive Committee British Hypertension Society. Better blood pressure control: how to combine drugs. J. Hum. Hypertens. 2003; 17: 81–86.
13. Haahtela T., Jarvinnen M., Kava T. et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. N. Engl. J. Med. 1994; 331: 700–705.
14. Lemanske R.F. Jr., Sorkness C.A., Mauger E.A. et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomised controlled trial. J.A.M.A. 2001; 285: 2594–2603.
15. Hawkins G., McMahon A.D., Twaddle S. et al. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. Br. Med. J. 2003 326: 1115.
16. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Thorax 2003; 58 (suppl. 1): i1–i92.
17. Busse W., Baterman E., Boushey H. et al. Achieving GINA/NIH guidelines based asthma control with salmeterol/fluticasone compared with fluticasone alone: the results of the GOAL study. J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 113 (2, suppl. 1): S114.
18. Pauwels R., Baterman E., Boushey H. et al. Can total control of asthma be achieved?: the results of the GOAL study. J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 113 (2, suppl. 1): S114.
19. Canadian asthma consensus report, 1999. Can. Med. Assoc. J. 1999; 161 (11, suppl.): 1–62.
20. Rabe et al. Eur. Respir. J. 2000; 16: 802–807.
21. Kavuru et al. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 1108–1116.
22. Ringdal et al. Respir. Med. 2002; 96: 851–861.
23. Lundback et al. Respir. Med. 2000; 94: 724–732.
24. Nelson et al. J Allergy Clin. Immunol. 2000; 106: 1088–1095.
25. Pedersen S., Hansen O.R. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. J. Allergy Clin. Immunol. 1995; 95: 29–33.
26. Alving K., Lundberg J.O.N., Nordvall S.L. Dose-dependent reduction of exhaled nitric oxide in asthmatic children by inhaled steroids (abstract). Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: A129.
27. Основные положения отчета группы экспертов EPR-2: ведущие направления в диагностике и лечении бронхиальной астмы. Национальный институт Сердца, Легких и Крови. NIH publication № 97-4051A. Май 1997: Пер. под ред. проф. А.Н. Цой. М.: Грантъ; 1998.
28. Gaining optimal asthma control: introducing the GOAL study. GOAL study Backgrounder, Glaxo Wellcome Research & Development, nov. 2000.
29. NHLBI/WHO workshop report: global strategy for asthma management and prevention. NIH Publ. № 02-3659. Febr. 2002; 1–177.

Поступила 01.09.04

© АВДЕЕВ С.Н., 2004

УДК [616.26+616.745.6]-072.7

С.Н.Авдеев

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ ОЦЕНКИ СИЛЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

### Введение

Дыхательные мышцы (ДМ), наряду с дыхательным центром и проводящими нервными путями, составляют так называемую "респираторную помпу" — важнейшее звено респираторного аппарата, обеспечивающее движение воздуха в легкие и из легких, т. е. процесс альвеолярной вентиляции [1]. Нарушение функции ДМ приводит к развитию диспноэ, снижению переносимости физических нагрузок, ночной гиповентиляции, дыхательной недостаточности, гипер-

капнии и даже к необходимости проведения респираторной поддержки [2–4]. Несмотря на несомненную важность ДМ в патогенезе многих респираторных заболеваний, в т. ч. и наиболее распространенных (например, при обструктивных заболеваниях легких), методы оценки функции ДМ достаточно плохо известны большинству клиницистов и специалистов по функциональным методам исследования.

Настоящая статья посвящена основным методам оценки функции ДМ, которые могут быть использова-

ваны не только в специализированных лабораториях, но и в клинической практике, у постели больного.

### Анатомия и физиология ДМ

Все ДМ относятся к скелетным поперечно-полосатым мышцам и по своему гистологическому типу практически ничем не отличаются от других скелетных мышц, например, от мышц конечностей [5]. С практических позиций, ДМ можно разделить на инспираторные и экспираторные мышцы. Главной инспираторной мышцей является диафрагма, вклад которой в обеспечение вдоха у здорового человека составляет примерно 70 % [6]. Сокращение диафрагмы вызывает каудальное смещение ее центральной сухожильной части, что приводит к созданию положительного давления в брюшной полости и отрицательного — в грудной полости. К другим инспираторным ДМ относятся *mm sternocleidomastoidei*, *mm scalenii* и внешние *mm intercostalis*. Задачей данных мышц является экспансия (расширение) грудной клетки, что также вносит свой вклад в развитие отрицательного внутригрудного давления, а также препятствие коллапсу верхней части грудной клетки во время вдоха вследствие отрицательного давления, создаваемого диафрагмой [7].

К экспираторным ДМ относятся абдоминальные (прямые, косые, поперечные) мышцы. При спокойном дыхании у здорового человека они не участвуют в дыхании, однако при высокой минутной вентиляции или при большой нагрузке на аппарат дыхания, активное сокращение абдоминальных мышц ведет к краниальному смещению диафрагмы и уменьшению внутригрудного объема, т. е. создается "запас" эластичной энергии для облегчения последующего инспираторного усилия [8]. Кроме того, экспираторные ДМ играют важнейшую роль в таких физиологических процессах, как чихание, кашель, рвота, дефекация.

Сила, развиваемая ДМ во время их сокращения, зависит от числа активированных волокон, частоты стимуляции, длины мышц во время стимуляции и степени свободы движения мышц. Все эти закономерности описываются соотношениями, общими для всех скелетных мышц: сила—частота, сила—длина и сила—скорость, при этом в контексте рассмотрения ДМ соотношение сила—длина является наиболее важным. Так, длина волокон главной инспираторной мышцы — диафрагмы — тесно связана с изменением легочных объемов: при увеличении объемов диафрагма уплощается, длина мышечных волокон уменьшается, а сила сокращения диафрагмы падает [9–10]. Многие респираторные заболевания сопровождаются изменением легочных объемов, например, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, муковисцидоз приводят к развитию легочной гиперинфляции; некоторые медицинские манипуляции, например респираторная поддержка с использованием положительного давления в фазу выдоха (СРАР) также повышают объемы

легких. Наконец, легочные объемы должны приниматься во внимание и при оценке силы ДМ: сила инспираторных ДМ максимальна при выполнении инспираторного усилия от уровня остаточного объема (RV), а сила экспираторных ДМ — при выполнении экспираторного усилия от уровня общей емкости легких (TLC) [11].

Таблица 1  
Заболевания и состояния, ассоциированные со слабостью ДМ (по Gibson, 1995 [20], с дополнениями)

Группы заболевания	Заболевания
Заболевания ЦНС	Паркинсонизм Квадриплегия Рассеянный склероз Полиомиелит Боковой амиотрофический склероз
Периферические нейропатии	Синдром Гийена–Барре Наследственные моторные и сенсорные нейропатии (Шарко–Мари–Тута)
Патология нейромышечного синапса	Миастения Синдром Ламберта–Итона
Заболевания грудной клетки	Кифосколиоз Синдром ожирения–гиповентиляции (Пиквика)
Мышечные дистрофии	Дистрофия Дюшена Дистрофия плечевого пояса Миотоническая дистрофия
Нарушения питания	Общий дефицит питательного статуса (кахексия) Гипомагниемия Гипокалиемия
Эндокринные заболевания	Гипертиреозидизм Гипотиреозидизм Надпочечниковая недостаточность Сахарный диабет
Токсические миопатии	Алкогольная миопатия Стероидная миопатия
Системные заболевания	Системная красная волчанка соединительной ткани Полимиозит/дерматомиозит Системная склеродермия Ревматоидный артрит
Респираторные заболевания	ХОБЛ Фиброзирующие альвеолиты
Другие	Хроническая сердечная недостаточность Хроническая почечная недостаточность Острые вирусные респираторные инфекции

Примечание: ЦНС — центральная нервная система.

## Дисфункция ДМ

Нарушение функции ДМ (дисфункцию ДМ) условно подразделяют на утомление ДМ и слабость ДМ. Утомление ДМ — это состояние, при котором происходит снижение силы и скорости сокращения ДМ в результате их чрезмерной работы. Утомление — процесс обратимый, восстановление функции ДМ возможно после отдыха [12]. Причиной развития утомления ДМ является внезапное увеличение нагрузки на аппарат дыхания: повышение бронхиального сопротивления (резистивная нагрузка) или снижение комплаенса (податливости) легких или комплаенса грудной клетки (эластичная нагрузка) [3]. Утомление ДМ в клинике (вне условий эксперимента) практически всегда относится к критическим состояниям и при отсутствии своевременного обеспечения отдыха ДМ (респираторной поддержки) может привести к остановке дыхания и гибели больного [13]. В клинических условиях утомление ДМ было документировано у больных отделений интенсивной терапии либо у нуждающихся в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [14], либо при неудачном "отлучении" от респиратора [13, 15].

Под слабостью дыхательной мускулатуры понимают состояние, при котором сила ДМ снижена и в условиях "покоя" ДМ [12]. Спектр заболеваний и состояний, при которых встречается слабость ДМ, чрезвычайно широк. В большинстве случаев причиной слабости ДМ являются метаболические, воспалительные и дегенеративные изменения, приводящие к нарушению функции либо собственно мышц, либо нервов, либо нейромышечных соединений. Помимо очевидных причин слабости ДМ, например в контексте нейропатий, мышечных дистрофий, многие причины слабости ДМ, а, следовательно, и само патологическое состояние часто упускаются из виду: например, слабость ДМ развивается при приеме глюкокортикостероидов [16], при кахексии [17], при застойной сердечной недостаточности [18]. Особую проблему в настоящее время представляют "нейропатии/миопатии критических состояний", которые являются причиной генерализованной мышечной слабости (в т. ч. и слабости ДМ) у 25–33 % всех больных, получавших ИВЛ [19]. Далеко не полный перечень заболеваний, при которых документировано снижение силы ДМ, приведен в табл. 1.

При ХОБЛ и других обструктивных заболеваниях легких снижение силы ДМ связано с гиперинфляцией (воздушной ловушкой), которая ставит диафрагму в невыгодные условия. Во-первых, при гиперинфляции происходит укорочение длины волокон диафрагмы и их смещение в менее выгодную позицию на кривой сила–длина [21]. Во-вторых, гиперинфляция меняет геометрию диафрагмы: происходит ее уплощение, а, следовательно, и увеличение радиуса кривизны диафрагмы [22]. В-третьих, при гиперинфляции уменьшается или даже практически исчезает зона аппозиции — та область, в которой диафрагма

прилегает к внутренней поверхности грудной клетки, эта зона играет важную роль в экспансии диафрагмой нижних отделов грудной клетки во время вдоха [23, 24].

## — Основные тесты для оценки силы ДМ

Так как основной задачей ДМ является создание отрицательного (во время вдоха) и положительного (во время выдоха) давлений, то сила ДМ оценивается путем измерения этих давлений на уровне верхних дыхательных путей (рот, нос, носоглотка), в грудной клетке (при помощи пищеводного катетера) и в брюшной полости (при помощи желудочного катетера) [8, 25]. Измерение давлений может проводиться во время выполнения больным произвольных (*volitional*) и непроизвольных (*nonvolitional*) маневров. Во время произвольных маневров пациента просят сделать максимальное инспираторное или экспираторное усилие, а во время непроизвольных маневров проводится стимуляция диафрагмальных нервов (т. е. это более объективные тесты). Произвольные тесты, как правило, лучше переносятся пациентами, но требуют понимания больными сути маневра и их желания участвовать в исследовании.

### Максимальные инспираторное и экспираторное ротовые давления

Наиболее простым методом оценки силы ДМ является измерение максимальных статических уровней давления на уровне рта, которые пациент создает во время максимального вдоха (маневр Мюллера) и максимального выдоха (маневр Вальсальвы) при закрытых дыхательных путях — максимальное инспираторное давление ( $P_{I\max}$ ) и максимальное экспираторное ротовое давление ( $P_{E\max}$ ), соответственно [26]. Данный метод является одним из самых старых функциональных тестов, он был разработан английским терапевтом *John Hutchinson* (он же впервые ввел в практику измерение жизненной емкости легких) [27]. Однако, несмотря на то, что к данному методу периодически прибегали в последующие десятилетия [28], широкое распространение он начал приобретать лишь с 60-х гг. прошлого века [26, 29].

Во время данных тестов пациенты обычно находятся в сидячем положении, для предотвращения утечки воздуха используется носовой зажим (не всегда). При выполнении экспираторного маневра рекомендовано поддерживать щеки больного для уменьшения вклада сокращения буккальных мышц [30]. Маневр  $P_{I\max}$  выполняется пациентами от уровня RV (после максимального выдоха), а маневр  $P_{E\max}$  — от уровня TLC (после максимального вдоха). При таких условиях регистрируемое давление в дыхательных путях включает в себя не только давление, создаваемое ДМ, но и давление пассивной эластической отдачи респираторной системы ( $P_{rs}$ ), которое может достигать значений — 30 см  $H_2O$  во время

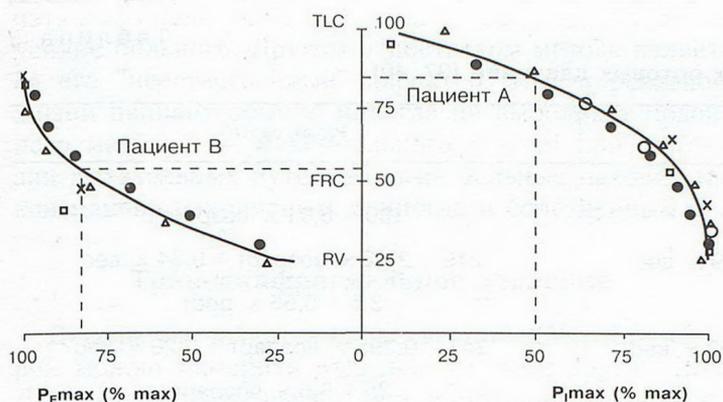


Рис. 1. Взаимоотношения между максимальными ротовыми давлениями и легочными объемами. (Давления представлены в % от максимальных значений, а объемы – в % от TLC.) Пациент А — с эмфиземой, у которого RV составляет 85 % от TLC, при этом  $P_{\text{max}}$  равен 50 %. Пациент В — с легочным фиброзом, у которого TLC равен 55 %, при этом  $P_{\text{max}}$  составляет 82 % от максимальных значений [31]

маневра  $P_{\text{Imax}}$  и + 40 см  $\text{H}_2\text{O}$  во время маневра  $P_{\text{Emax}}$  (рис. 1) [25, 31, 32]. Несмотря на такие зна-

чительные поправки, современные руководства по-прежнему рекомендуют измерять ротовые давления от уровней RV и TLC, т. к. такие маневры более просты для понимания больными, и поэтому техника их выполнения обычно более правильная [25]. Тем не менее в некоторых центрах измерение ротовых давлений проводят при выполнении инспираторных и экспираторных маневров от уровня функциональной остаточной емкости (FRC), что более правильно с позиций механики дыхания [33].

Как правило, при тестировании  $P_{\text{Imax}}$  и  $P_{\text{Emax}}$  выполняется не менее 5 маневров (часто и больше), при условии различий между тремя максимальными значениями менее 20 % пробы прекращаются и регистрируется максимальное значение ротового давления. Однако, к сожалению, хорошая воспроизводимость показателей давления не всегда гарантирует максимальное усилие пациента [34].

Условием регистрации максимальных инспираторного и экспираторного давлений является их поддержание не менее 1 с, и все современные нормативы учитывают это условие. Данное положение также

Таблица 2

Нормальные значения для  $P_{\text{Emax}}$  и  $P_{\text{Imax}}$

Исследование	Источник	Число больных	$P_{\text{Emax}}$ , см $\text{H}_2\text{O}$	$P_{\text{Imax}}$ , см $\text{H}_2\text{O}$	Тип мундштука
Мужчины					
Rinqvist, 1966	[29]	106	238 ± 46	129 ± 32	Трубка
Black & Hyatt, 1969	[26]	60	232 ± 42	123 ± 21	Трубка
Rochester & Arora, 1983	[35]	80	216 ± 45	126 ± 28	Трубка
Leech et al., 1983	[36]	325	154 ± 82	113 ± 36	Загубник
Wilson et al., 1984	[37]	80	148 ± 34	106 ± 31	Загубник
Vincken et al., 1987	[38]	46	140 ± 38	105 ± 25	Загубник
McElvaney et al., 1989	[39]	40	173 ± 41	108 ± 26	Трубка
Windisch et al., 2004	[33]	229	–	107 ± 35	Загубник
Женщины					
Rinqvist, 1966	[29]	40	164 ± 30	98 ± 24	Трубка
Black & Hyatt, 1969	[26]	26	152 ± 26	87 ± 15	Трубка
Rochester & Arora, 1983	[35]	41	138 ± 68	91 ± 24	Трубка
Leech et al., 1983	[36]	42	94 ± 33	71 ± 26	Загубник
Wilson et al., 1984	[37]	43	93 ± 16	73 ± 21	Загубник
Vincken et al., 1987	[38]	44	89 ± 23	70 ± 23	Загубник
McElvaney et al., 1989	[39]	64	115 ± 34	75 ± 24	Трубка
Windisch et al., 2004	[33]	304	–	74 ± 32	Загубник

Примечание: все данные представлены как *mean* ± *SD*; во всех исследованиях маневры  $P_{\text{Imax}}$  были выполнены от уровня RV, а маневры  $P_{\text{Emax}}$  — от уровня TLC.

## Нормативы максимальных инспираторных и экспираторных ротовых давлений [37, 40]

	$P_{I\max}$ , см H <sub>2</sub> O	$P_{E\max}$ , см H <sub>2</sub> O
Мужчины 18–65 лет	$142 - 1,03 \times \text{возраст}$	$180 - 0,91 \times \text{возраст}$
Мужчины 65–85 лет	$- 153 + 1,3 \times \text{возраст} - 0,29 \times \text{вес}$	$219 - 2,12 \times \text{возраст} + 0,34 \times \text{вес}$
Женщины 18–65 лет	$- 43 + 0,71 \times \text{рост}$	$3,5 + 0,55 \times \text{рост}$
Женщины 65–85 лет	$- 96 + 0,81 \times \text{возраст} - 0,29 \times \text{вес}$	$347 - 0,295 \times \text{возраст} + 0,26 \times \text{вес}$
Мальчики 7–17 лет	$44,5 + 0,75 \times \text{вес}$	$35 + 5,5 \times \text{возраст}$
Девочки 7–17 лет	$40 + 0,57 \times \text{вес}$	$24 + 4,8 \times \text{возраст}$

Примечание: в уравнения вводится возраст в гг., вес в кг, рост в см.

оспаривается, недавно были разработаны нормативы для пикового инспираторного ротового давления, в целом, уровень  $P_{I\max}$  составляет 82–86 % от пикового инспираторного давления [33].

Очень важным фактором, влияющим на получаемые результаты, является тип использованного мундштука. В более ранних исследованиях применялись широкие трубки, которые больной плотно прижимал к своим губам, а настоящее время большее распространение получили загубники. Как правило, при использовании трубок уровни давлений во время максимальных маневров несколько выше, чем при использовании загубников (табл. 2). Еще одной небольшой, но важной технической деталью при оценке ротовых давлений является использование небольшого отверстия "утечки" диаметром 1–2 мм, соединяющего загубник с атмосферой. Данное отверстие позволяет предотвратить закрытие глотки во время маневра  $P_{I\max}$  и уменьшить вклад буккальных мышц во время маневра  $P_{E\max}$  [25, 26].

Достоинствами тестов оценки ротовых давлений является их относительная простота, хорошая переносимость больными, возможность проведения исследований во всех возрастных группах, включая детей и пожилых, а также наличие принятых нормативов (табл. 3). Нормальные значения  $P_{I\max}$  и  $P_{E\max}$  для мужчин и женщин, полученные в 8 исследованиях в 1966–2004 гг., представлены в табл. 2. Измерение максимальных ротовых давлений может производиться в любых условиях: в лаборатории, в поликлинике, в стационаре, у постели больного, в т. ч. и в отделениях интенсивной терапии. Эти тесты не требуют сложного оборудования, а благодаря технологии с использованием микрочипов, все большее распространение получают простые портативные устройства [20, 41] (рис. 2).

На практике уровни  $P_{I\max}$  более 80 см H<sub>2</sub>O у мужчин и более 60 см H<sub>2</sub>O у женщин исключают наличие значимой слабости дыхательных мышц [7]. Серийные измерения  $P_{I\max}$  и  $P_{E\max}$  позволяют изучать прогрессирование или уменьшение слабости ДМ (на

пример, при синдроме Гийена–Барре, при отлучении больного от респиратора) или утомление ДМ. Больные с  $P_{I\max}$  менее 25 см H<sub>2</sub>O имеют очень высокий риск развития вентиляционной дыхательной недостаточности, а при  $P_{E\max}$  менее 30 см H<sub>2</sub>O эффективность кашля резко снижается, что ведет к задержке аккумуляции секрета в бронхиальном дереве, с последующим развитием ателектазов и пневмоний [8].

$P_{I\max}$  является полезным предсказательным индексом отлучения больных от респиратора (в данной ситуации его часто обозначают как NIF — *negative inspiratory force*). В ряде работ было показано, что больные с  $P_{I\max}/NIF$  менее 20 см H<sub>2</sub>O имеют плохие шансы отлучения от ИВЛ [42, 43]. Для оценки  $P_{I\max}/NIF$  у интубированных больных предложено использовать однонаправленный клапан, позволяющий производить только выдох, что приводит к тому, что больной в несколько приемов производит выдох до уровня RV, а затем осуществляет максимальный вдох [44].

Недостатком метода оценки ротовых давлений является его зависимость от мотивации и кооперации больного, т. е. низкие значения давлений могут озна-

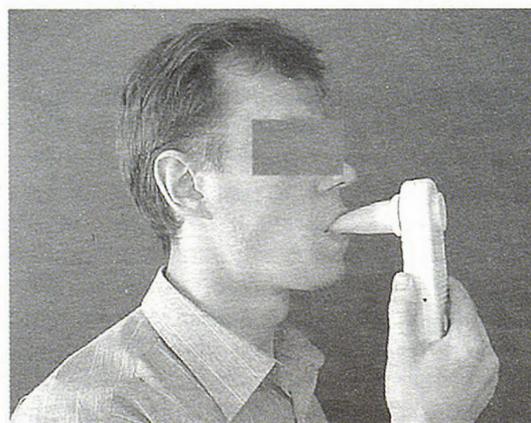


Рис. 2. Измерение максимальных ротовых давлений при помощи портативного аппарата MicroRPM (Micro Medical Ltd, Rochester, UK)

чать либо наличие слабости ДМ, либо недостаточное усилие больного. Другим недостатком метода является его "неестественный" характер, т. е. в реальной жизни пациент обычно никогда не выполняет подобного маневра — максимального усилия при окклюзии дыхательных путей. Многие больные находят такой маневр неприятным, а иногда и болезненным.

### Трансдиафрагмальное давление

Диафрагма является единственной ДМ, силу которой можно измерить отдельно от всех других ДМ. Данная задача решается при измерении трансдиафрагмального давления (Pdi), которое рассчитывается как разница желудочного (Pga) и эзофагеального (Pes) давлений:  $Pdi = Pga - Pes$  [45]. Для измерения Pdi требуется установка двух катетеров — в пищевод и желудок, поэтому тест является довольно инвазивным и чаще всего выполняется в специализированных лабораториях. Измерение Pdi производится обычно во время маневра Мюллера от уровня FRC [25]. Недостатком метода, кроме его инвазивности, является достаточно высокая вариабельность значений и отсутствие признанных нормативов. Значения Pdi более 100 см H<sub>2</sub>O, как правило, исключают наличие клинически значимой слабости ДМ [8].

### Sniff-тесты

Еще одним методом для оценки давлений в дыхательных путях, создаваемых при сокращении инспираторных ДМ, является так называемый "sniff-тест" [46, 47]. ("Sniff" в переводе с английского означает сопение, шмыганье носом, однако, т. к. сложно подобрать удачный перевод данного термина, то многие неанглоязычные специалисты (например, франкоговорящие) предпочитают оставлять данный термин без перевода [48, 49].) Маневр *sniff* заключается в очень быстром и мощном вдохе через нос при закрытом рте больного (т. е. как при шмыганье носом). Очень высокое сопротивление в полости носа во время такого маневра препятствует какому-либо значимому изменению легочных объемов. Измерение давлений во время *sniff*-теста практически всегда производится от уровня FRC. Достоинством данного маневра является то, что с ним знаком практически каждый пациент, благодаря чему *sniff*-тест является более простым и более физиологичным заданием для пациента, например, по сравнению с маневром P<sub>1max</sub> [50].

Впервые *sniff*-тест был предложен в 1927 г. в качестве метода для выявления паралича диафрагмы во время рентгеноскопии [51]. В середине 80-х гг. прошлого столетия маневр *sniff* был использован для оценки трансдиафрагмального давления, и оказалось, что Pdi во время *sniff* выше, чем при статическом инспираторном усилии, что, вероятно, связано с более быстрой и полной координацией инспираторных дыхательных мышц [50]. *Nava et al.* показали, что активация диафрагмы происходит в большей сте-

пени во время максимального маневра *sniff*: электромиографическая активность диафрагмы при максимальном статическом инспираторном усилии составляла 61 % от уровня активности во время *sniff*-теста [52]. Важным достоинством *sniff*-теста является его более высокая воспроизводимость (повторяемость) по сравнению с максимальными статическими тестами [50]. Коэффициент вариабельности уровней давлений, измеренных во время маневра *sniff*, составляет около 7 %, в то время как во время максимального статического усилия — около 13 % [46].

Показатель Pes, измеренный во время *sniff*-теста (*Pes sniff*), оказался более надежным и более чувствительным параметром, по сравнению с P<sub>1max</sub>, для оценки общей силы ДМ [50]. В дальнейшем *Koulouris et al.*, показали, что уровни давлений в носоглотке и во рту во время *sniff*-теста очень близки к значениям *Pes sniff*: корреляция между результатами составляла 0,94–0,99 [53]. Однако измерение давлений в носоглотке и во рту не требует установки катетеров в пищевод или желудок, что позволило значительно уменьшить инвазивность метода и сделать его более доступным для клинической практики.

Еще большим прогрессом в диагностике силы ДМ явилась разработка нового метода — измерение давления в полости носа во время *sniff*-теста (SNIP — *sniff nasal inspiratory pressure*) [54]. Во время данного теста в одну ноздрю пациента вводится катетер, который фиксируется при помощи плотно obtурирующей пробки (катетер проходит сквозь эту пробку). В качестве носовых пробок были предложены ушные obtураторы [54], резиновые подушечки от СРАР-маски [55], катетер Фоллея [49], и, наконец, совсем недавно появились носовые obtураторы разных размеров, специально разработанные для этой цели компанией *Micro Medical Ltd., UK* (рис. 3).

Во время измерения SNIP пациент обычно находится в сидячем положении, выполняется серия маневров от уровня FRC, с интервалами не менее 30 с между маневрами [56]. Обычно требуется около 5–10 маневров, до тех пор, пока не прекратится нарастание значений давлений (т. е. до достижения плато), регистрируется лучшая попытка пациента.

Значения SNIP обычно несколько ниже значений *Pes sniff* (в среднем, на 4,5 см H<sub>2</sub>O), их соотношение составляет 0,91–0,92, при этом между ними наблюдается отличная корреляция ( $r = 0,96$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 4) [54]. Данное различие между параметрами отражает небольшую потерю давления от альвеол к верхним дыхательным путям, данный градиент описывается постоянной времени, представляющей собой произведение сопротивления дыхательных путей на complaенс верхних дыхательных путей. У больных ХОБЛ из-за увеличения сопротивления, а, следовательно, и постоянной времени, соотношение SNIP/*Pes sniff* снижается и составляет около 0,8 [57]. При сравнении значений SNIP и P<sub>1max</sub> наблюдается обратная закономерность: SNIP, как правило, выше P<sub>1max</sub> на 6–9 см H<sub>2</sub>O, а соотношение



Рис. 3. Измерение SNIP при помощи портативного аппарата *Micro-RPM* (*Micro Medical Ltd., Rochester, UK*)

SNIP/ $P_{1\text{max}}$  составляет 1,08–1,17 [56]. Объяснением такого различия является большая комфортность больного во время *sniff*-теста, а также различные типы активации ДМ при выполнении маневров. В некоторых ситуациях, например, у больных с тяжелыми нейромышечными заболеваниями с жизненной емкостью легких менее 40 %, соотношение SNIP/ $P_{1\text{max}}$  может быть менее единицы [58].

Многие эксперты подчеркивают, что параметры SNIP и  $P_{1\text{max}}$  являются комплементарными, т. е. могут дополнять друг друга, так у ряда больных полной активации ДМ и получения надежного результата возможно лишь при использовании одного из данных методов (чаще во время *sniff*-маневра) [57, 59].

Ввиду простоты теста SNIP, его высокой надежности и воспроизводимости, тест получает все большее и большее признание в клинической практике. Метод, возможно, использовать для оценки силы ДМ у таких сложных пациентов, как больные с нейромышечными заболеваниями, в т. ч. и с бульбарными нарушениями [55, 58, 60, 61], больные с деформациями грудной клетки [61], с ХОБЛ [57], с обострением бронхиальной астмы [62].

К достоинствам метода SNIP также можно отнести наличие разработанных нормативов, как для взрослых [56], так и для детей [63] (табл. 4). Приня-

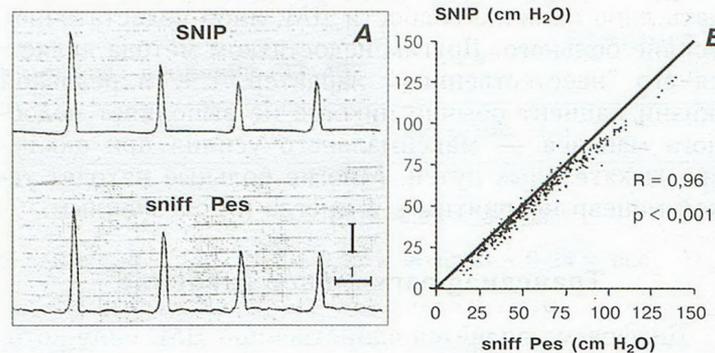


Рис. 4. А — кривые одновременной записи SNIP и *Pes sniff* у здорового добровольца. Б — корреляция между SNIP и *Pes sniff*, полученная во время 338 *sniff*-маневров у 10 здоровых добровольцев [54]

то считать, что значения SNIP более 70 см  $H_2O$  у мужчин и более 60 см  $H_2O$  у женщин позволяют исключить значимую дисфункцию ДМ [8].

Недостатками *sniff*-тестов, в т. ч. и SNIP, является их произвольный характер, т. е. зависимость результата от кооперации с пациентами. Данные тесты зависят от проходимости верхних дыхательных путей и практически невозможны при полной обструкции носа [54]. Кроме того, данные методы неприменимы у больных во время ИВЛ, т. к. данные больные не способны осуществить маневр *sniff* [23].

### Стимуляция диафрагмы

Наиболее надежными методами оценки силы ДМ являются стимуляционные тесты. Данные тесты проводятся у больных, неспособных выполнить статические или *sniff*-маневры, а также в тех ситуациях, когда нет полной уверенности в выполнении больными максимальных усилий во время произвольных тестов. Главным достоинством данных методов является их произвольный характер, т. е. результаты теста не зависят от кооперации с пациентом и могут быть выполнены даже у крайне тяжелых больных, например, находящихся на ИВЛ или в состоянии комы [25]. Данные тесты заключаются в нанесении

Таблица 4

#### Нормативы SNIP для взрослых [56] и детей [63]

	Среднее значение (Ref)	Нижний лимит нормы (95 % ДИ)
Мужчины 20–80 лет	$- 0,42 \times \text{возраст} + 126,8$	Ref – 39,0
Женщины 20–80 лет	$- 0,22 \times \text{возраст} + 94,9$	Ref – 28,0
Мальчики 6–17 лет	$0,30 \times \text{возраст} + 70,0$	Ref – 39,9
Девочки* 6–12 лет	$92 \pm 22$	–
13–16 лет	$97 \pm 26$	–

Примечание: \* — у девочек не выявлено корреляционной зависимости между значениями SNIP, возраста, роста и веса, поэтому регрессионного уравнения получено не было.

электрического или магнитного стимула над областью диафрагмальных нервов или шейного сплетения, в ответ на данные стимулы наступает сокращение только одной ДМ — диафрагмы, что может быть зарегистрировано при помощи эзофагеальных и желудочных катетеров. Стимуляционные методы позволяют оценить функцию не только всей диафрагмы, но и каждого из ее куполов [64], а также оценить время проведения нервного импульса по диафрагмальному нерву [65].

Самый ранний тип стимуляции диафрагмальных нервов — электрический [66]. Электрический стимул прямоугольной формы и продолжительностью 0,1 с наносят в области заднего края *m. sternocleidomastoideus* на уровне щитовидного хряща [67]. Однако такой метод целиком зависит от умения оператора найти нужную точку; иногда данная задача не может быть решена даже при участии самых опытных специалистов. Другим недостатком электрической стимуляции является ее болезненность, что также затрудняет широкое использование метода.

Более совершенным методом является шейная магнитная стимуляция, предложенная в 1988 г. *Similowski* [68]. Во время данного теста магнитное поле длительностью менее 100 мкс наносится при помощи кольца диаметром 9–10 см над задней областью шеи (позвонки  $C_5-C_7$ ) (рис. 5) [69]. Данный метод безболезненный, не зависит от опыта лаборанта в нахождении точки *n. phrenicus* (магнитное поле имеет большую площадь) и характеризуется лучшей воспроизводимостью [70]. Нормальными значениями трансдиафрагмальных давлений (*Pdi twitch*) при проведении электрической стимуляции считаются значения 25–35 см  $H_2O$ , а при проведении магнитной стимуляции — 30–35 см  $H_2O$  [8].

Кроме шейной, существуют и другие разновидности магнитной стимуляции — двусторонняя передняя (используется два магнитных электрода, каждый из которых накладываается спереди над точкой *n. phrenicus*) и передняя (используется один электрод, который накладываается на рукоятку грудины), данные методы могут использоваться у больных, находящихся в лежачем положении, например, в отделениях интенсивной терапии [71, 72]. Хотя при проведении магнитной стимуляции измерение *Pdi twitch* является "золотым стандартом", предложено измерять уровни давлений в эндотрахеальной трубке (*Pen twitch*) у больных во время ИВЛ (требуется кратковременная окклюзия трубки) [73] и в полости рта (*Pmo twitch*) [74, 75]. Такие модификации делают метод менее инвазивным.

Несмотря на многие достоинства магнитных стимуляционных тестов, необходимо обратить внимание и на их некоторые недостатки: аппаратура очень дорогая и доступна лишь в немногих специализированных центрах; кроме того, сложность и комплексность метода пока, за редким исключением, не позволяют вынести тесты за пределы функциональных лабораторий и приблизить их к постели больного.

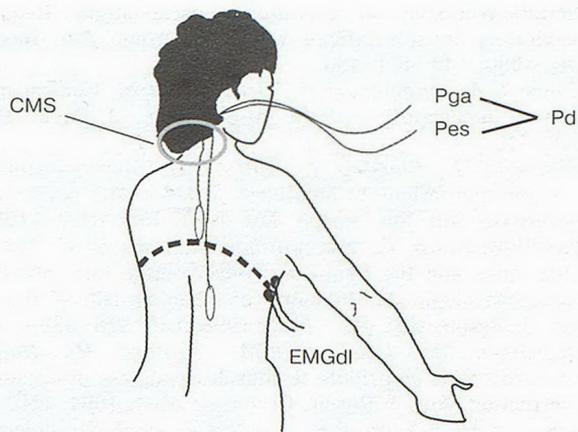


Рис. 5. Измерение трансдиафрагмального давления во время шейной магнитной стимуляции диафрагмы. CMS (cervical magnetic stimulation) — магнитный электрод в виде кольца, Pes — катетер для измерения пищевого давления, Pga — катетер для измерения желудочного давления, EMGdi — поверхностная электромиограмма диафрагмы.

## Заключение

ДМ являются важнейшим компонентом респираторного аппарата: нормальное дыхание возможно только при условии их сохранной силы и выносливости. В настоящее время достигнут определенный прогресс в функциональном исследовании силы ДМ. Использование простых тестов ( $P_{1max}$ ,  $P_{E1max}$ , SNIP) позволяет оценить функцию ДМ в реальных клинических условиях, у постели больного. В сложных случаях может потребоваться проведение более сложных и дорогих методов исследования, таких как магнитная стимуляция диафрагмы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Epstein S. An overview of respiratory muscle function. *Chest Clin. N. Am.* 1994; 15: 619–639.
2. Begin P., Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 905–912.
3. Roussos C. Respiratory muscle and ventilatory failure. *Chest* 1990; 97: 89S–96S.
4. Roussos C.H., Macklem P.T. The respiratory muscles. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 786–797.
5. Green M., Moxam J. The respiratory muscles. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 827–835.
6. Mead J., Loring S.H. Analysis of volume displacement and length changes of the diaphragm during breathing. *J. Appl. Physiol.* 1982; 53: 750–755.
7. Polkey M.I., Moxam J. Clinical aspects of respiratory muscle dysfunction in the critically ill. *Chest* 2001; 119: 926–939.
8. Flaminiano L.E., Celli B.R. Respiratory muscles testing. *Clin. Chest Med.* 2001; 22: 661–677.
9. Hamnegard C.-H., Wragg S., Mills G.H. et al. The effect of lung volume on transdiaphragmatic pressure. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1532–1536.
10. Similowski T., Yan S., Gauthier A.P. et al. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 917–923.
11. Rahn H., Otis A.B., Chadwick L.E. et al. The pressure-volume diagram of the thorax and lung. *Am. J. Physiol.* 1946; 146: 161–178.

12. NHLBI Workshop on respiratory muscle fatigue: Report of the respiratory muscle fatigue workshop group. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 474-480.
13. *Cohen C.A., Zigelbaum G., Gross D. et al.* Clinical manifestation of inspiratory muscle fatigue. *Am. J. Med.* 1982; 73: 308-316.
14. *Efthimiou J., Fleming J., Spiro S.G.* Sternomastoid muscle function and fatigue in breathless patients with severe respiratory disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1099-1105.
15. *Vassilakopoulos T., Zakynthinos S., Roussos C.* The tension-time index and the frequency/tidal volume ratio are the major pathophysiologic determinants of weaning failure and success. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 378-385.
16. *Decramer M., Lacquet L.M., Fagard R., Rogiers P.* Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 11-16.
17. *Schols A.M., Soeters P.B., Mostert R. et al.* Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a placebo-controlled randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1268-1274.
18. *McParland C., Krishnan B., Wang Y., Gallagher C.* Inspiratory muscle weakness and dyspnea in chronic heart failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 467-472.
19. *Deem S., Lee C.M., Curtis J.R.* Acquired neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 735-739.
20. *Gibson G.J.* Measurement of respiratory muscle strength. *Respir. Med.* 1995; 89: 529-535.
21. *De Troyer A.* Effect of hyperinflation on the diaphragm. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 708-712.
22. *Whitelaw W.A., Hajdo L.E., Wallace J.A.* Relationships among pressure, tension, and shape of the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 1983; 62: 180-186.
23. *Similowski T., Duguet A., Prodanovic H., Straus C.* Exploration du diaphragme en réanimation. *Reanimation* 2003; 12: 6-18.
24. *Tobin M.J.* The respiratory muscles in disease. *Clin. Chest Med.* 1988; 9: 263-286.
25. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 518-624.
26. *Black L., Hyatt R.* Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 99: 696-702.
27. *Hutchinson J.* On the capacity of the lung, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Med. Chir. Trans.* 1846; 29: 137-252.
28. *Плетнев Д.Д.* Исследование органов дыхания. В кн.: Левин А.М., Плетнев Д.Д. (ред.). Основы клинической диагностики. 4-е изд. М.: Гос. изд-во; 1928. 115-189.
29. *Rinqvist T.* The ventilatory capacity in healthy subjects: an analysis of causal factors with special reference to the respiratory forces. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1966; 18: 8-170.
30. *Clanton T.L., Diaz P.T.* Clinical assessment of the respiratory muscles. *Phys. Ther.* 1995; 75: 983-995.
31. *Rochester D.F.* Tests of respiratory muscle function. *Clin. Chest Med.* 1988; 9: 249-261.
32. *Polkey M., Moxam J.* Terminology and testing of respiratory muscles dysfunction. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1999; 6: 514-519.
33. *Windisch W., Hennings E., Sorichter S. et al.* Peak or plateau maximal inspiratory mouth pressure: which is best? *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 708-713.
34. *Aldrich T.K., Spiro P.* Maximal inspiratory pressure: does reproducibility indicate full effort? *Thorax* 1995; 50: 40-43.
35. *Rochester D.F., Arora N.S.* Respiratory muscle failure. *Med. Clin. N. Am.* 1983; 67: 573-598.
36. *Leech J.A., Ghezzi H., Stevens D., Becklake M.R.* Respiratory pressures and function in young adults. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128: 17-23.
37. *Wilson S.H., Cooke N.T., Edwards R.H.T., Spiro S.G.* Predicted normal values for maximal respiratory pressures in Caucasian adults and children. *Thorax* 1984; 39: 535-538.
38. *Vincken W., Ghezzi H., Cosio M.G.* Maximal static respiratory pressure in adults: normal values and their relationship to determinants of respiratory function. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987; 23: 435-439.
39. *McElvaney G., Blackie S., Morrison N.J. et al.* Maximal static respiratory pressures in the normal elderly. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 2772-2781.
40. *Enright P.L., Kronmal R.A., Monolio T.A. et al.* Respiratory muscle strength in the elderly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 430-438.
41. *Hamnegard C.H., Wragg S., Kyroussis D. et al.* Portable measurement of maximum mouth pressures. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 398-401.
42. *Sahn S.A., Lakshminarayan S.* Bedside criteria for discontinuation of mechanical ventilation. *Chest* 1973; 63: 1002-1005.
43. *Yang K.L., Tobin M.J.* A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1445-1450.
44. *Marini J.J., Smith T.C., Lamb V.* Estimation of inspiratory muscle strength in mechanically ventilated patients: the measurement of maximal inspiratory pressure. *J. Crit. Care* 1986; 1: 32-38.
45. *Laporta D., Grassino A.* Assessment of transdiaphragmatic pressure in humans. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58: 1469-1476.
46. *Miller J.M., Moxham J., Green M.* The maximal sniff in the assessment of diaphragm function in man. *Clin. Sci.* 1985; 69: 91-96.
47. *Verin E., Delafosse C., Straus C. et al.* Effects of muscle groups recruitment on sniff transdiaphragmatic pressure and its components. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2001; 85: 593-598.
48. *Fitting J.W., Heritier F., Uldry C.* Evaluation de la force musculaire inspiratoire par la pression nasale lors du sniff. *Rev. Mal. Respir.* 1996; 13: 479-484.
49. *Normand H., Straus C., Morelot-Panzini C. et al.* Variante pratique de la mesure de la pression nasale lors du "sniff-test". *Rev. Mal. Respir.*; 2001, 18: 450-452.
50. *Laroche C.M., Mier A.K., Moxham J., Green M.* The value of sniff esophageal pressures in the assessment of global inspiratory muscle strength. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 598-603.
51. *Hitzenberger K.* Das Zwerchfell in gedunden und beranben Zustand. Vienna Springer; 1927.
52. *Nava S.N., Ambrosino P., Crotti P. et al.* Recruitment of some respiratory muscles during three maximal inspiratory manoeuvres. *Thorax* 1993; 48: 702-707.
53. *Koulouris N., Vianna L.G., Mulvey D.A. et al.* Maximal relaxation rates of esophageal, nose, and mouth pressures during a sniff reflect inspiratory muscle fatigue. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1213-1217.
54. *Heritier F., Rahm F., Pasche P., Fitting J.W.* Sniff nasal pressure: a non-invasive assessment of inspiratory muscle strength. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1678-1683.
55. *Chaudri M.B., Liu C., Watson L. et al.* Sniff nasal inspiratory pressure as a marker of respiratory function in motor neuron disease. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 539-542.
56. *Uldry C., Fitting J.-W.* Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax* 1995; 50: 371-375.
57. *Uldry C., Janssens J.P., de Meralt B., Fitting J.W.* Sniff nasal inspiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1292-1296.
58. *Hart N., Polkey M.J., Sharshar T. et al.* Limitations of sniff nasal pressure in patients with severe neuromuscular weakness. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74: 1685-1687.
59. *Iandelli I., Gorini M., Misuri G. et al.* Assessing inspiratory muscle strength in patients with neurologic and neuromuscular diseases (comparative evaluation of two non invasive techniques). *Chest* 2001; 119: 1108-1113.
60. *Fitting J.W., Paillex R., Hirt L. et al.* Sniff nasal pressure: a sensitive respiratory test to assess progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 887-893.
61. *Stefanutti D., Benoist M.-R., Scheinmann P. et al.* Usefulness of sniff nasal pressure in patients with neuromuscular or skeletal disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1507-1511.

62. *Stell I.M., Polkey M.I., Rees P.J. et al.* Inspiratory muscle strength in acute asthma. *Chest* 2001; 120: 757–764.
63. *Stefanutti D., Fitting J.W.* Sniff nasal inspiratory pressure. Reference values in Caucasian children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 107–111.
64. *Mills G.H., Kyroussis D., Hamnegard C.H. et al.* Unilateral magnetic stimulation of the phrenic nerve. *Thorax* 1995; 50: 1162–1172.
65. *Markand O.N., Kincaid J.C., Pourmand R.A. et al.* Electrophysiologic evaluation of diaphragm by transcutaneous phrenic nerve stimulation. *Neurology* 1984; 34: 604–614.
66. *Sarnoff S.J., Hardenberg E., Whittenberger J.L.* Electrophrenic respiration. *Science* 1948; 108: 482.
67. *Similowski T., Derenne J.P.* Stimulation phrenique. *Rev. Mal. Respir.* 1995; 12: 503–504.
68. *Similowski T., Fleury B., Launois S. et al.* Stimulation magnetique cervicale (SMC). Une nouvelle methode de stimulation phrenique bilaterale utilisable en clinique. *Rev. Mal. Respir.* 1988; 5: 609–614.
69. *Similowski T., Fleury B., Launois S. et al.* Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J. Appl. Physiol.* 1989; 67:1311–1318.
70. *Wragg S., Aquilina R., Moran J. et al.* Comparison of cervical magnetic stimulation and bilateral percutaneous electrical stimulation of the phrenic nerves in normal subjects. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1788–1792.
71. *Mills G., Kyroussis D., Hamnegard C. et al.* Bilateral magnetic stimulation of the phrenic nerves from an anterolateral approach. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1099–1105.
72. *Polkey M.I., Duguet A., Luo Y. et al.* Anterior magnetic phrenic nerve stimulation: laboratory and clinical evaluation. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 1065–1075.
73. *Mills G.H., Ponte J., Hamnegard C.H. et al.* Tracheal tube pressure change during magnetic stimulation of the phrenic nerves as an indicator of diaphragm strength on the intensive care unit. *Br. J. Anesth.* 2001; 87: 876–880.
74. *Harnegard C.H., Wragg S., Kyroussis D. et al.* Mouth pressure in response to magnetic stimulation of the phrenic nerves. *Thorax* 1995; 50: 620–624.
75. *Hughes P.D., Polkey M.I., Kyroussis D. et al.* Measurement of sniff nasal and diaphragm twitch mouth pressure in patients. *Thorax* 1998; 53: 96–100.

Поступила 01.09.04

© ВОЛКОВ И.К., 2004

УДК 616.24-053.2-085.357

И.К.Волков

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОРНАЗЫ АЛЬФА (ПУЛЬМОЗИМ) В ДЕТСКОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

НИИ педиатрии, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Оптимальная вязкость биологических секретов является важной предпосылкой нормального функционирования организма. В респираторной системе секрет, покрывающий слизистую дыхательных путей, выполняет несколько функций. Среди них следующие: увлажнение слизистой, защита от ингалированных частиц и бактерий, обеспечение нормальной подвижности цилиарного эпителия — основного механизма защиты легких.

При различных патологических состояниях вязкость секрета, покрывающего слизистую дыхательных путей, может увеличиваться, что приводит к нарушению вентиляции периферических отделов легких, застою слизи; создаются благоприятные условия для персистенции патогенной микрофлоры. Воспалительный процесс, протекающий в бронхиальном дереве, усиливает вязкость секрета [1].

Вязкость бронхиального секрета обусловлена соотношением золовой и гелевой фаз и в, основном, содержанием двух макромолекул — мукоидных гликопротеидов и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Главным источником ДНК являются ядра распадающихся макрофагов, которые скапливаются в дыхательных путях, в ответ на бактериальную инфекцию [2].

Накопление чрезмерных количеств ДНК в дыхательных путях увеличивает вязкость слизи, существенно нарушая дренаж бронхов и еще больше благоприятствуя развитию инфекции. Это ведет к дальнейшему выбросу нейтрофилов и образованию еще больших количеств ДНК [3]. Расщепление ДНК способствует снижению вязкости мокроты.

ДНКазы человека — природный внеклеточный фермент-гидролаза, активно расщепляющий внеклеточную ДНК. ДНКазы вырабатываются поджелудочной железой и слюнными железами. Самые высокие концентрации фермента были найдены в пищеварительном тракте, где, прежде всего, происходит переваривание ДНК, присутствующей в пище. Попытки использования ДНКазы были начаты в 1950 г. в виде бычьей ДНКазы. В исследованиях *in vitro* было показано, что она может существенно снижать вязкость гнойного секрета легких [4].

Однако из-за выраженных побочных реакций от ее применения отказались. В 1988 г. фирмой "Дженентек, Лтд." США была клонирована и воспроизведена по рекомбинантной технологии точная копия природного человеческого фермента ДНКазы, который расщепляет внеклеточную ДНК — рекомбинантная человеческая ДНКазы, с 1992 г. начато ее производ-

ство. Этот препарат, дорназа альфа (Пульмозим®; фирма "Ф.Хоффманн-Ля Рош. Лтд.", Швейцария), представляет собой очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы, вырабатываемый поджелудочной железой и другими тканями. В исследованиях дорназа альфа вызывала гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных и значительно снижала ее вязкоэластические свойства и улучшала мукоцилиарный клиренс [4].

Основным показанием к использованию дорназы альфа является муковисцидоз. Хотя МВ — это полиорганная патология, главным признаком заболевания является накопление в бронхах вязкой густой слизи, которая нарушает функцию легких и способствует развитию рецидивирующей или хронической инфекции [5, 6]. Вязкость бронхиального секрета у больных муковисцидозом обусловлена, в значительной степени, повышенным содержанием ДНК. Главным источником ДНК являются ядра распадающихся полиморфноядерных нейтрофилов и, в меньшей степени, бактерии (стафилококки и синегнойная палочка), заселяющие дыхательные пути [4]. ДНК, выделяющаяся из гибнущих нейтрофилов, собирается в крупные нити, тем самым значительно увеличивая вязкость мокроты [7]. Высокая концентрация ДНК (а у больных МВ она достигает от 3 до 15 мг/мл мокроты) считается одним из основных факторов накопления патологически клейкого и вязкого инфицированного секрета бронхов, так как растворы ДНК в подобных концентрациях обладают высокой вязкостью [4].

С 1992 г. в мире проведен ряд клинических исследований оценки эффективности и безопасности этого фермента у больных муковисцидозом. Мультицентровые контролируемые исследования были проведены у более чем 2 000 больных в возрасте от 8 лет и старше. Выявлено существенное увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) (10–14 %) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (10–12 %) по сравнению с исходным уровнем уже на 10-й день от начала терапии, причем через 4 дня после прекращения лечения улучшение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) начинало уменьшаться. Отмечено улучшение качества жизни и более благоприятное течение болезни [6, 8, 9]. В этих исследованиях не было выявлено анафилаксии, лекарственной аллергии, появления антител к дорназе альфа ни у одного из больных, однако при назначении дорназы альфа по сравнению с плацебо отмечались учащение изменения голоса, фарингит, диспепсия, отек лица. В исследованиях изучался и прерывистый режим дозирования (2 нед. терапии дорназой альфа, 2 нед. — перерыв). Каждый раз, когда больной получал терапию при прерывистом режиме дозирования, показатели ФВД улучшались, однако через короткое время после отмены препарата они возвращались к прежнему уровню. Для оценки среднесрочных и долгосрочных эффектов назначения Пульмозима проводились исследования III фазы, которые охватывали 51 центр США.

968 больных МВ были включены в рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами, продолжавшееся 24 нед.

Исследование показало, что дорназа альфа значительно улучшает ОФВ<sub>1</sub>, по сравнению с плацебо, частота инфекций дыхательных путей уменьшалась даже у больных с минимальным улучшением функции легких, уменьшалась также длительность пребывания в стационаре или дома. У пациентов, получавших дорназу альфа, уменьшалась одышка, улучшалось самочувствие. Применение препарата не вызывало аллергии или анафилаксии; частота летальных исходов, основных осложнений со стороны дыхательных путей (пневмоторакс, кровохаркание), по сравнению с плацебо, не возрасла [10].

К концу исследования антитела к дорназе альфа определялись у 3–4% больных, причем это были антитела класса IgG, антител класса IgE не было выявлено, и это не сказывалось на эффективности лечения, что соответствует данным о других препаратах, содержащих рекомбинантные белки человека (гормон роста, инсулин) [11].

Таким образом, была показана высокая эффективность и безопасность лекарственного средства. Препарат был рекомендован для длительного лечения больных муковисцидозом. Высокая эффективность дорназы альфа, выявленная у больных муковисцидозом, и рекомендации по его длительному применению предоставили возможность клиницистам использовать дорназу альфа и при других заболеваниях, протекающих с обструкцией дыхательных путей вязкой мокротой и гнойными процессами другой локализации, например при хронических воспалительных заболеваниях легких (ХВЗЛ) другой этиологии. Применение препаратов, способствующих разжижению мокроты, является важным компонентом комплексного лечения детей с ХВЗЛ. Особенностью течения этих заболеваний в детском возрасте является то, что методы элиминации мокроты, такие как лечебная гимнастика, дренаж, массаж менее эффективны, чем у взрослых или подростков. Это связано со сложностями выполнения, особенно детьми младшего возраста, специальных дыхательных маневров. Скопление вязкого секрета в периферических бронхах приводит к их закупорке, нарушению вентиляции соответствующих субсегментов легких и длительному, несмотря на антибактериальную терапию, течению обострения бронхолегочного процесса. Проведение бронхоскопических санаций является необходимой процедурой для улучшения вентиляции легких. В связи с этим, повышение эффективности системы очищения бронхиального дерева играет важную роль. Применение эффективных муколитических средств в сочетании с энергичной кинезитерапией является одним из возможных решений данной проблемы [1, 12].

Сообщается об эффективном использовании дорназы альфа при лечении детей с хроническими воспали-

тельными заболеваниями легких (врожденные пороки развития легких, локальные пневмосклерозы с бронхоэктазами, первичной цилиарной дискинезией) [12]. Исследование вязкости мокроты, полученной от этих больных, после однократного воздействия Пульмозима *in vitro*, показало, что муколитический эффект препарата сохраняется в течение суток, что подтверждает ранее полученные данные в эксперименте [9]. Но при повторных исследованиях мокроты, полученной у больных после ингаляции лекарства, обнаружилось, что муколитический эффект достигает максимума к 4 ч после ингаляции и снижается к 8 ч, что авторы связывают с дополнительным поступлением вязкого секрета в просвет бронхов в течение 8 ч после ингаляции или элиминацией препарата из бронхиального дерева. Этот факт может служить основанием для рекомендации по 2–3-кратному применению препарата в течение суток (а не 1 раз в сутки), но требует дальнейшего подтверждения. В исследовании отмечено, что дорназа альфа является высокоэффективным муколитическим средством и может использоваться для муколитической терапии у детей с ХВЗЛ, сопровождающихся бронхореей с вязкой мокротой. Препарат может использоваться как в виде ингаляций, так и в виде эндобронхиальных инстилляций. Аллергических реакций отмечено не было. Побочный эффект в виде першения в горле отмечен у 1 больного. Положительный клинический эффект использования препарата сопровождался улучшением параметров функции внешнего дыхания.

О стимулирующем действии дорназы альфа на мукоцилиарный транспорт у больных хроническим бронхитом указывают *Puchelle E. et al.* [13]. Сообщается об эффективном применении дорназы альфа у больных с первичной цилиарной дискинезией [12, 14, 15]. Первичная цилиарная дискинезия, как и муковисцидоз, является хроническим легочным заболеванием, при котором повреждение ткани легких связано с задержкой мокроты. Нарушение мукоцилиарного транспорта приводит к развитию хронического синусита, хронического бронхита, и, в последующем, бронхоэктазов. Современные методы терапии синдрома включают в себя кинезитерапию, антибактериальные препараты, бронходилататоры и применение муколитических средств. Применение дорназы альфа позволило получить положительный эффект у больных с этим заболеванием.

Опубликован опыт авторов о применении дорназы альфа при РС-вирусном бронхиолите [16, 17]. Бронхиолит представляет собой инфекционное воспаление бронхиол [18]. Этот патологический процесс приводит к некрозу респираторного эпителия и сужению просвета воздухоносных путей. Развивается отек тканей, в просвете бронхиол формируются плотные слизистые пробки, которые полностью или частично закупоривают просвет, что ведет к задержке воздуха, или формированию ателектаза. Вследствие разрушения воспалительных клеток в слизистых пробках накапливается большое количество ДНК

(3–14 мг/мл) [2]. Рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование 75 больных с РС вирусным бронхиолитом показало, что дорназа альфа обеспечивает более выраженное улучшение показателей рентгенографии легких и улучшает состояние больных, по сравнению с плацебо [17]. В исследование были включены дети младше 2 лет, госпитализированные по поводу РС-вирусного бронхиолита. Препарат назначался в дозе 2,5 мг 1 раз в день в ингаляции в течение 5 дней. Побочных эффектов терапии авторами выявлено не было.

В последние годы появились публикации об эффективном использовании препарата при ателектазах, в том числе у недоношенных детей [19, 20]. Обструкция дыхательных путей слизистыми пробками часто встречается у пациентов неонатальных реанимационных отделений. При неэффективности стандартной терапии бронхоскопическое удаление мукозных пробок не всегда возможно у недоношенных детей грудного возраста в связи с малым размером их тела. [19, 20] использовали дорназу альфа для улучшения выведения мокроты и очищения просвета дыхательных путей в связи с неэффективностью стандартной терапии и невозможностью бронхоскопии из-за малого размера тела пациента. Препарат вводился в виде ингаляций. Побочных эффектов препарата выявлено не было, но авторы обращают внимание на необходимость эффективной аспирации секрета для предотвращения повторной обструкции дыхательных путей.

Сообщается также о клинических наблюдениях эффективности препарата при астматическом статусе [21] и пластическом бронхите [22].

Основной путь введения дорназы альфа — ингаляционный через небулайзер. Вместе с тем, сообщается о введении лекарства в виде инстилляций. Например, *Bush A.* [23] отмечает возможность использования препарата при проведении бронхоскопии детям по экстренным показаниям, как больным муковисцидозом, так и с другими заболеваниями, например, вентилятор-ассоциированной пневмонией и ателектазах. *Slattery DM. et al.* сообщают о положительном эффекте эндобронхиального введения препарата у больных муковисцидозом с ателектазами, резистентными к терапии в течение 2 нед., и также сообщает о возможности использования дорназы альфа при бронхоскопических санациях у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких и астматическом статусе [24]. *Волков И.К. с соавт.* [12] приводят данные об эффективном применении дорназы альфа у детей с хроническими заболеваниями легких (врожденные пороки, синдром цилиарной дискинезии, локальные пневмосклерозы с бронхоэктазами) в виде эндобронхиальных инстилляций в дозе 2,5–5 мг на процедуру. Препарат вводился эндобронхиально, в процессе бронхоскопии больным с гнойным эндобронхитом. Побочных эффектов от эндобронхиального введения препарата не отмечено. Эндоплевральное введение дорназы альфа использовано *Simpson G. et al.* [25].

Положительный терапевтический эффект отмечен у больной с гнойным плевритом, до этого получавшей терапию стрептокиназой без эффекта.

Препарат рекомендован для применения с 5-летнего возраста. Однако опубликованы клинические наблюдения по применению дорназы альфа у детей грудного возраста [16, 19, 20].

#### Побочные эффекты

Серьезных побочных эффектов терапии дорназой альфа отмечено не было. Сообщается о возможности появления фарингита, ларингита, ринореи, бронхоспазма и гипертермии. Частота побочных эффектов зависит от длительности терапии и колеблется от единичных случаев [12, 17, 27] до 3–16 % [6, 28, 29, 32]. Обычно побочные эффекты имеют преходящий характер и редко требуют отмены терапии [31, 32].

Таким образом, дорназа альфа является эффективным муколитическим средством, может использоваться как в виде ингаляций, так и инстилляций. Эффективность препарата детально исследована у больных муковисцидозом и в меньшей степени при другой патологии, но предварительные данные и результаты клинических наблюдений открывают возможности использования препарата и при других заболеваниях легких.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Таточенко В.К.* (ред.). Практическая пульмонология детского возраста. М; 2001.
2. *Picot R., Das I., Reid L.* Pus desoxyribonucleic acid and sputum viscosity. *Thorax* 1978; 33: 235–242.
3. *Christopher F., Chase D., Steink K., Milne R.* rhDNase therapy for the treatment of cystic fibrosis patients with mild to moderate lung disease. *J. Clin. Pharmacol. Ther* 1999; 24: 415–426.
4. *Stutts M.J., Canessa C.M., Olsen J.C. et al.* CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. *Science* 1995; 269: 847–850.
5. *Капранов Н.И., Волков И.К., Зоирова Р.* Исследование вязкости мокроты для оценки эффективности муколитической терапии детей больных муковисцидозом. *Вопр. охр. мат.* 1985; 2: 35–39.
6. *Капранов Н.И., Гембицкая Т.Е., Симонова О.И. и др.* Опыт длительного применения нового муколитического препарата "Пульмозим" у больных муковисцидозом. *Тер. арх.* 2001; 1: 55–58.
7. *Potter J.L., Spector S., Mattheus L.W., Lemni J.* Studies on pulmonary secretions. 3. The nucleic acids in whole pulmonary secretions from patients with cystic fibrosis, bronchoectasis, and laryngectomy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 99: 909–916.
8. *Shah P.L., Conway S., Scott S.F. et al.* A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. *Respiration* 2001; 68: 160–164.
9. *Hodson M.E., McKenzie S., Harms H.K. et al.* Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003; 36 (5): 427–432.
10. *Hodson M.E., Shah P.L.* Dnase trials in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1786–1791.
11. *Fuchs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al.* Effect of aerosolized recombinant human Dnase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary functions in patients with cystic fibrosis: the Pulmozyme study group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 637–642.
12. *Волков И.К., Давыдова И.В., Куличихин В.Г., Симонова О.И. и др.* Эффективность дорназы альфа (Пульмозим) у детей с хроническими заболеваниями легких. *Пульмонология* 2003; 3: 79–82.
13. *Puchelle E., Zahm J.M., de Bentzmann S. et al.* Effects of rhDNase on purulent airway secretions in chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (4): 765–769.
14. *Berge M., Brinkhorst G., Kroon A.A., Jongste J.C.* DNase treatment in primary ciliary dyskinesia—assessment by nocturnal pulse oximetry. *Pediatr. Pulmonol.* 1999; 27: 59–61.
15. *Yoo Y., Koh Y.Y.* Current treatment for primary ciliary dyskinesia conditions. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2004; 5 (2): 369–377.
16. *Merkus P.J., de Hoog M., van Gent R., de Jongste J.C.* DNase treatment for atelectasis in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (4): 734–737.
17. *Nasr S.Z., Strouse P.J., Soskolne E. et al.* Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2001; 120: 203–208.
18. *Spencer H.* Pathology of the lung. Oxford: Pergamon Press; 1985. 131–165.
19. *Kupeli S., Teksam O., Dogru D., Yurdakok M.* Use of recombinant human DNase in a premature infant with recurrent atelectasis. *Pediatr. Int.* 2003; 45: 584–586.
20. *El Hassan N.O., Chess P.R., Huysman M. et al.* Rescue use of DNase in critical lung atelectasis and mucus retention in premature neonates. *Pediatrics* 2001; 108: 468–471.
21. *Durward A., Forte V., Shemie S.D.* Resolution of mucus plugging and atelectasis after intratracheal rhDNase therapy in a mechanically ventilated child with refractory status asthmaticus. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (2): 560–562.
22. *Manna S.S., Shaw J., Tibby S.M., Durward A.* Treatment of plastic bronchitis in acute chest syndrome of sickle cell disease with intratracheal rhDNase. *Arch. Dis. Childh.* 2003; 88: 626–627.
23. *Bush A.* Bronchoscopy in pediatric intensive care. *Pediatr. Respir. Rev.* 2003; 4 (1): 67–73.
24. *Slattery D.M., Waltz D.A., Denham B. et al.* Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 1 (5): 383–388.
25. *Simpson G., Roomes D., Reeves B.* Successful treatment of empyema thoracis with human recombinant deoxyribonuclease. *Thorax* 2003; 58: 363–366.
26. *Christopher F., Chase D., Steink K., Milne R.* rhDNase therapy for the treatment of cystic fibrosis patients with mild to moderate lung disease. *J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 24: 415–426.
27. *Conway S.P.* Evidence-based medicine in cystic fibrosis: how should practice change? *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34: 242–247.
28. *Quan J.M., Tiddens H.A., Sy J.P. et al.* A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J. Pediatr.* 2001; 139 (6): 813–820.
29. *Sun F., Tai S., Lim T. et al.* Additive effect of dornase alfa and Nacystelyn on transportability and viscoelasticity of cystic fibrosis sputum. *Can. Respir. J.* 2002; 9 (6): 401–406.
30. *Robinson P.J.* Dornase alfa in early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (3): 237–241.
31. *Ramsey B.W., Dorkin H.L.* Practical applications of Pulmozyme. *Pediatr. Pulmonol.* 1994; 17: 404–408.
32. *Капранов Н.И., Воронкова А.Ю., Шабалова Л.А. и др.* Клиническое значение рекомбинантной человеческой ДНКазы (Пульмозим) в комплексной терапии больных муковисцидозом. *Рос. педиатр. журн.* 2001; 3: 26–31.

Поступила 20.09.04

Л.И.Дворецкий, А.Ю.Стрекачев

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА.  
КАКОЙ АНТИБИОТИК ЯВЛЯЕТСЯ ОПТИМАЛЬНЫМ?**

ММА им. И.М.Сеченова

Дискуссии о пользе и оправданности антибактериальной терапии (АТ) при обострениях хронического бронхита (ХБ) трансформировались в проблему выбора оптимального антибактериального препарата (АП) среди широкого арсенала современных антимикробных средств, эффективность которых имеет различную степень доказательности. После получения убедительных доказательств о преимуществах АТ у больных обострением ХБ по сравнению с плацебо [1] появились многочисленные публикации результатов исследований сравнительной эффективности различных АП у данной категории пациентов.

**Принятие решения о назначении антибактериальной терапии**

В клинической практике важно уметь определять показания к назначению АП больному обострением ХБ. Основанием для назначения АТ данной категории пациентов является диагностика инфекционного характера обострения, отвечающего критериям *Anthonesen N.R. et al.* [2] — наличие 3 основных признаков: увеличение объема мокроты, увеличение ее "гнойности" и усиление одышки (I тип обострения). Показанием для назначения АП может быть также наличие двух из вышеприведенных признаков (II тип обострения), но обязательным признаком при этом должна быть гнойная мокрота. Действительно, у амбулаторных больных ХБ имеется тесная корреляция между гнойностью мокроты и наличием в ней микроорганизмов [3].

При принятии решения о назначении АП больным обострением ХБ принципиально важным следует считать цель АТ, которая должна заключаться в эрадикации возбудителя [4].

Такой подход отвечает количественной концепции "падения и подъема" [5], согласно которой инфекционное обострение ХБ представляет собой воспалительный процесс нижних дыхательных путей, вызываемый микроорганизмами, концентрация которых превышает определенный количественный порог. При достижении порогового количества микроорганизмов происходит клиническая манифестация обострения. У больных с наличием многих модифицирующих факторов количество бактерий, вызывающих обострение, может быть невелико и не достигает критического порога (низкая бактериальная нагрузка).

Такие обострения с невысокой бактериальной нагрузкой обозначаются как слизистые с низкой вероятностью инфекционной природы. С другой стороны, при отсутствии модифицирующих факторов для появления клинических симптомов обострения требуется значительно большее количество микроорганизмов (высокая бактериальная нагрузка). В этих ситуациях обычно наблюдаются очевидные клинические и лабораторные признаки бактериальной инфекции (гнойная мокрота, большое число микроорганизмов в мокроте, высокая концентрация маркеров воспаления), что позволяет обозначать их как гнойные или инфекционные обострения. С позиций практикующего врача разграничение этих 2 типов обострения представляется важным, поскольку позволяет обосновать терапевтическую тактику. При наличии многих модифицирующих факторов и низкой микробной нагрузке АП могут зачастую оказываться неэффективными, но приобретают значительные преимущества у больных с отсутствием модифицирующих факторов и высокой бактериальной нагрузкой.

Появление у больного гнойной мокроты или усиление ее "гнойности" наряду с увеличением объема экспекторации свидетельствует о высокой бактериальной нагрузке, превышающей порог клинической манифестации обострения, и позволяет расценивать данную ситуацию как инфекционное обострение ХБ.

Количественная гипотеза "падения и подъема" позволяет объяснить клиническое значение бактериальной инфекции в частоте и характере обострений, различном ответе на АТ у больных, продолжительности и качестве ремиссии, риске возникновения рецидивов.

Согласно обсуждаемой гипотезе, при полной эрадикации возбудителя время, требующееся для достижения в последующем количества микроорганизмов выше порога клинической манифестации, оказывается более длительным, что обеспечивает более продолжительную ремиссию и длительный безрецидивный период. В случаях неполной эрадикации микроорганизмов назначение АП лишь уменьшает микробную нагрузку ниже порога клинической манифестации, однако ремиссии в этих случаях нестойкие и непродолжительные (рис. 1). С учетом вышеизложенного, назначение адекватного АП следует расценивать не только как способ купирования текущего, но и как профилактику последующих обострений ХБ.

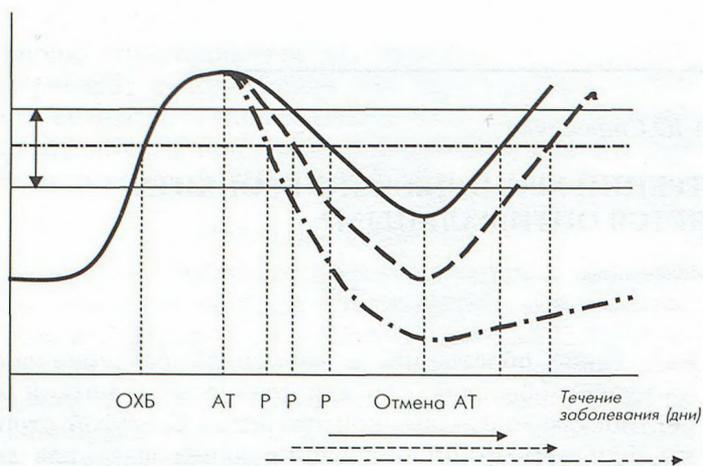


Рис. 1. Гипотеза "падения" и "подъема" обострений хронического бронхита (Miravittles M., 2003, с некоторыми модификациями)

ОХБ — обострение хронического бронхита; АТ — антибактериальная терапия; Р — ремиссия; горизонтальные стрелки — время наступления обострения в зависимости от степени эрадикации микроорганизма на фоне АТ; вертикальная двойная стрелка — порог клинической манифестации обострений хронического бронхита, изменяющийся под влиянием различных факторов.

### Выбор антибактериального препарата для лечения обострения ХБ

Проблема выбора адекватного АП имеет не только медико-социальное значение в связи с высокой заболеваемостью ХБ, частыми обострениями, трудопотерями и инвалидизацией, но приобретает также и фармакоэкономические аспекты с учетом довольно высокой стоимости современных АП, а следовательно, с необходимостью их обоснованного и рационального использования на основании доказательных рекомендаций.

При выборе оптимального АП основными ориентирами для практического врача являются:

- спектр антимикробной активности препарата;
- фармакокинетика/фармакодинамика;
- уровень региональной резистентности микроорганизмов;
- тяжесть обострения ХБ;
- данные об эффективности различных АП с позиций доказательной медицины и адекватной оценки.

#### Активность АП против этиологически значимых микроорганизмов при обострениях ХБ

Одним из основных критериев выбора первоначального АП у больных обострением ХБ является знание спектра микроорганизмов, в основном вызывающих развитие обострений, и вероятность этиологической роли того или иного микробного патогена в конкретной клинической ситуации.

По современным представлениям, инфекция является причиной обострения ХБ приблизительно у 80 % больных, причем бактериальная инфекция лежит в основе обострений ХБ в 40–50 % [6]. Основ-

ными возбудителями при некоторых географических вариациях являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. К более редким этиологически значимым бактериальным агентам относятся *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosae*. Около 40 % всех случаев обострений ХБ вызываются вирусами, среди которых основное значение имеют вирусы гриппа А и В, риновирусы, коронавирусы.

В последнее время опубликованы результаты целого ряда исследований, посвященных этиологической роли *C. pneumoniae* в развитии обострений ХБ. Частота выявления *C. pneumoniae* с помощью использования различных методов у больных обострениями ХБ колеблется в широких пределах — от 4–5 % до 30 % и более, что обусловлено, по-видимому, различной чувствительностью и специфичностью используемых методов исследования [7, 8, 9].

Имеются доказательства, полученные с помощью РСР персистирующей колонизации *C. pneumoniae* респираторных слизистых, что сопровождается ухудшением функциональных показателей [8]. Частота хламидийной инфекции у больных ХОБЛ выше, чем в сопоставимых по возрасту контрольных лиц [7]. Полагают, что хроническая хламидийная инфекция вносит свой вклад в развитие бронхиального воспаления, вызываемого табачным дымом и другими патогенными факторами внешней среды с последующим формированием необратимых патологических изменений бронхов с развитием бронхиальной обструкции. Кроме того, хламидийная инфекция может predispose к колонизации респираторных слизистых другими микроорганизмами, играющими важную роль в развитии обострений и прогрессировании ХБ (Blasi, 1997).

По данным нашего исследования, проведенного совместно с Н.В.Дубровской и соавт., среди 30 больных обострением ХБ выделена группа пациентов (10 чел.) с наличием антихламидийных IgM-антител, у которых выявлены некоторые клинические особенности течения заболевания. Так, больные с наличием IgM-антител были более старшего возраста, у них отмечались более высокие показатели температуры тела, большая продолжительность обострения и менее быстрый ответ на АТ.

Частота обнаружения *C. pneumoniae* у больных обострением ХБ и некоторые особенности течения обострения у данной категории пациентов дает основание включать в эмпирическую терапию АП с антихламидийной активностью. В то же время при отсутствии эффекта от АТ обострений ХБ β-лактамами следует учитывать вероятность клинического значения *C. pneumoniae* при обострениях ХБ.

Таким образом, этиологически значимые микроорганизмы при обострении ХБ требуют назначения АП, максимально перекрывающих весь возможный этиологический спектр, в т. ч. и атипичных возбудителей.

С этих позиций оптимальными препаратами следует считать макролиды и респираторные фторино-

лоны нового поколения (моксифлоксацин, левофлоксацин).

У большинства больных ХБ эффективны макролиды, несмотря на регистрируемую к ним резистентность *S. pneumoniae* и низкую природную чувствительность *H. influenzae*. Высказывается предположение, что данный эффект может быть частично обусловлен противовоспалительной активностью макролидов. Среди макролидов используются главным образом азитромицин и кларитромицин, обладающих наибольшей активностью по отношению к *H. influenzae* — основного этиологически значимого микроорганизма при обострениях ХБ. Наибольшей антигемофильной активностью среди всех макролидов обладает азитромицин, в то время как активность кларитромицина в отношении *H. influenzae* возрастает вследствие синергизма с его метаболитом 14-гидроксикларитромицином.

#### Фармакокинетика и фармакодинамика АП

Основными требованиями к АП для лечения обострений ХБ являются концентрация препарата в бронхиальном содержимом, период полувыведения, отсутствие взаимодействия с другими медикаментами. Поскольку реальная этиологическая роль *S. pneumoniae* — внутриклеточный микроорганизм, при обострениях ХБ важным свойством препарата следует считать концентрацию его внутри клетки. Способностью накапливаться в высокой концентрации в клетках обладают макролиды и фторхинолоны. Концентрация макролидов в моноцитах, нейтрофилах, макрофагах и фибробластах превышает таковую в сыворотке в десятки (а для азитромицина — в сотни) раз.

Респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин) характеризуются оптимальными фармакокинетическими свойствами — практически полной биодоступностью при приеме внутрь, высокой концентрацией внутри клеток и в бронхиальном содержимом, длительным периодом элиминации, обеспечивающем удобное дозирование препарата, отсутствием клинически значимого лекарственного взаимодействия.

#### Тяжесть обострения ХБ

Поскольку АТ обострений ХБ носит эмпирический характер, при выборе оптимального АП целесообразна стратификация пациентов в зависимости от тяжести обострения. При легком обострении наиболее частыми клинически значимыми микроорганизмами являются *H. influenzae* (нетипируемые и некапсулированные формы), *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. При более тяжелых обострениях (выраженная дыхательная недостаточность, декомпенсация сопутствующей патологии и др.), требующих нередко госпитализации в отделения интенсивной терапии, удельный вес вышеназванных микроорганизмов снижается и увеличивается доля *H. influenzae*, продуцирующих β-лактамазы, грам-негативных бактерий, в частности различных видов *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*.

Факторы риска колонизации *P. aeruginosa* при обострении ХБ включают частые назначения АП (не менее 4 раз за последний год), тяжесть обострений (ОФВ<sub>1</sub> ниже 30 % от должного), выделение данного микроорганизма при предыдущих обострениях или колонизация в стабильном периоде заболевания.

Препаратами первого ряда у больных нетяжелыми обострениями ХБ являются амоксициллин или амоксициллин/клавулановая кислота, макролиды новых поколений (азитромицин, кларитромицин). При тяжелых обострениях предпочтительнее цефалоспорины 2-го поколения (цефуроксим) или 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон в/в), респираторные фторхинолоны. Наличие и учет факторов риска инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, позволяет обосновать назначение АП с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, цефтазидим, цефипим) [10].

#### Антибиотикорезистентность

Важным свойством АП, назначаемого больным обострением ХБ, является минимальный уровень резистентности к нему основных этиологически значимых микроорганизмов. Особое значение имеет резистентность приобретает у больных с факторами риска (пожилой возраст, предшествующая терапия АП, наличие тяжелой сопутствующей патологии и др.). Наиболее реальна резистентность *S. pneumoniae* к пенициллинам и макролидам (перекрестная резистентность), а также рост частоты штаммов *H. influenzae*, продуцирующих β-лактамазу.

В одном из исследований [11] у больных обострением ХБ, леченных АП (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины, ципрофлоксацин, макролиды), отмечена более низкая частота рецидивов на протяжении 14 дней после стихания обострения, по сравнению с больными, не получавшими АП. В то же время оказалось, что среди пациентов, леченных амоксициллином, частота рецидивов выше, чем у больных, не получавших АП, что, по мнению исследователей, может быть связано с высоким риском развития устойчивости возбудителей к β-лактамам, которая составляет для *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* 34, 30 и 32 % соответственно. К другим назначаемым в исследовании АП резистентность *S. pneumoniae* была ниже 10 %, за исключением эритромицина (уровень резистентности 12 %) и триметоприм-сульфаметоксазола (уровень резистентности 18 %).

По данным *M. Niederman* [12], до 40 % *S. pneumoniae* оказываются пенициллинорезистентными, причем в 26,5 % отмечается промежуточная резистентность, а в 17,5 % — высокий уровень резистентности. Наряду с этим, продукция β-лактамаз *H. influenzae* была выявлена в 37 % изолированных штаммов, а *M. catarrhalis* достигала 95 %.

Если действие β-лактамаз, продуцируемых *H. influenzae*, может быть преодолено назначением защищенных пенициллинов (амоксициллин/клавулановая кислота), то резистентные *S. pneumoniae*

оказываются нечувствительными к защищенным пенициллинам. Имеются, однако, данные, что амоксициллин/клавуланат оказывается эффективным в отношении *S. pneumoniae* с низкой чувствительностью к пенициллину. Такая активность обусловлена оптимальными фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами препарата, позволяющими создавать высокую МПК для резистентного *S. pneumoniae*. Особенно данный эффект выражен при использовании амоксициллин/клавуланата в дозе 875/125 мг.

В настоящее время регистрируется невысокий уровень резистентности к респираторным фторхинолонам (моксифлоксацин, левофлоксацин), в связи с чем назначение этих препаратов следует считать оправданным при обострениях ХБ, особенно в ситуациях с высокой вероятностью антибиотикорезистентности.

Вместе с тем следует помнить и об опасности развития резистентности к респираторным фторхинолонам в случаях их частого, нерационального использования у больных обострением ХБ. Так, уже сообщалось о выделении 10 резистентных к левофлоксацину штаммов *S. pneumoniae* у больных обострением ХБ [12]. Основными причинами формирования лекарственной резистентности к фторхинолонам является их нерациональное назначение. Среди 100 больных, леченных в стационаре фторхинолонами, у 81 не было должных показаний к их назначению (отсутствие инфекции, возможность назначения других АП). Среди 19 больных, у которых имелись показания к назначению фторхинолонов, только в одном случае использовались адекватные дозы и длительность терапии [12].

#### Данные сравнительных исследований эффективности АП при лечении обострений ХБ

При выборе оптимального АП у больных обострением ХБ следует учитывать результаты сравнительных исследований на основании адекватной оценки эффективности и учета различных факторов, влияющих на эффективность АП. Оценка эффективности АП приобретает важное методологическое значение при проведении многоцентровых клинических исследований, целью которых является изучение антибактериальной активности, последующей регистрации АП и обоснованных доказательных рекомендаций к дальнейшему использованию его в клинической практике. От того, насколько клиническое исследование будет соответствовать современным требованиям, в частности используемым критериям оценки эффективности, будет зависеть обоснованность рекомендаций к назначению исследуемого АП больным обострением ХБ и использования соответствующих методов оценки эффективности назначенного АП в клинической практике.

С позиции значения микробной эрадикации при АТ, оценка эффективности назначенного АП должна основываться не столько на купировании клинических симптомов обострения, сколько на обеспечении

длительного безрецидивного периода и качества достигнутой ремиссии. Такой подход представляется важным для клинициста, поскольку эффективность назначенного АП, а, следовательно, и рекомендации относительно дальнейшего его применения в соответствующих ситуациях определяется главным образом отдаленными результатами.

На результаты эффективности АП при обострении ХБ могут оказывать влияние различные факторы, отражающие некоторые особенности клинической ситуации. Такими факторами, негативно влияющими на результаты АТ обострений ХБ, являются следующие:

- возраст больных старше 65 лет;
- длительность течения ХБ более 10 лет;
- наличие более 2 обострений ХБ в течение предшествующего обострению года;
- наличие бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub> менее 60 % от должного);
- сопутствующая сердечная патология;
- предшествующая терапия глюкокортикоидами.

Учет вышеуказанных факторов при выборе АП у больных обострением ХБ позволяет назначить препарат, более адекватный данной ситуации, особенно если были получены доказательные данные не только о его непосредственных, но и об отдаленных эффектах.

В многочисленных исследованиях сравнительной эффективности АП наиболее многообещающими оказались респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин), обладающие улучшенной фармакокинетикой, широким спектром активности, включающим в себя основные этиологически значимые микроорганизмы при инфекционных обострениях ХБ, низким уровнем резистентности к ним микроорганизмов. Среди респираторных фторхинолонов в нашей стране зарегистрированы моксифлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин.

У 401 больного обострением ХБ проведено сравнительное исследование эффективности 5-дневного курса моксифлоксацина (400 мг в день) и азитромицина (500 мг в 1-й день и 250 мг в течение 4 дней). Эффективность и безопасность назначаемых антибиотиков была одинаковой, однако в группе больных, получавших моксифлоксацин, отмечалось более быстрое разрешение симптомов заболевания и возвращение к повседневной активности. На 3-й день лечения большее количество больных отмечало значительное улучшение и возвращение к трудовой деятельности [13]. В другом исследовании [14], в котором также изучалась сравнительная клиническая и бактериологическая эффективность моксифлоксацина и азитромицина, эрадикация этиологически значимых микроорганизмов на 3-й день лечения была выше в группе больных, получавших моксифлоксацин.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании [15] изучалась клиническая и бактериологическая эффективность моксифлоксацина (400 мг однократно в сутки в течение 5 дней) и кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки в течение

7 дней) у больных обострением ХБ [8]. Основными патогенами, выделенными из мокроты, были *H. influenzae* (37 %), *S. pneumoniae* (31 %), *M. catarrhalis* (18 %). При одинаковой клинической эффективности обеих препаратов бактериологическая эффективность при назначении моксифлоксацина и кларитромицина достигалась у 77 % и 62 % больных соответственно. В приведенном исследовании показано, что динамика клинических симптомов обострения оказывается менее чувствительным признаком при сравнительной оценке эффективности АП, чем бактериологическое исследование мокроты.

Немаловажным фактором, определяющим преимущество нового АП при прочих равных условиях, следует считать стоимость лечения обострения. При этом следует учитывать, что стоимость АП не всегда эквивалентна стоимости лечения, поскольку фармакоэкономические показатели оцениваются с точки зрения стоимость/эффективность.

При фармакоэкономической оценке обострений ХБ показано, что неэффективность АТ с необходимостью последующей госпитализации больных значительно увеличивает стоимость лечения. В то же время при снижении частоты неэффективности на 50 % стоимость лечения обострения снижается на 33 % [13].

В одном из исследований [16], в котором впервые сравнивали эффективность моксифлоксацина (400 мг/сут 5 дней) с парентеральными цефалоспоридами (цефтриаксон в/м 1 г/сут 7 дней) были показаны фармакоэкономические преимущества моксифлоксацина при сопоставимой клинической и бактериологической эффективности обоих АП. Клинический эффект при лечении моксифлоксацином и цефтриаксоном наблюдался у 90,6 % и 89,0 %, а бактериологический — у 94,1 % и 90,7 % больных соответственно. Частота микробной эрадикации составляла 91,7 % и 93,3 % соответственно. При дальнейшем наблюдении за больными в течение 6 мес. рецидив в группе больных, получавших моксифлоксацин, зарегистрирован в 23,3 %, в то время как при лечении цефтриаксоном — у 28,3 % ( $p > 0,05$ ). Отмечена также более низкая стоимость лечения при лечении моксифлоксацином (из-за менее частых госпитализаций). Стоимость лечения включала в себя стоимость препарата, госпитализации обследований, визитов больных, сопутствующей терапии. Непрямые расходы на лечение заключались в днях потери трудоспособности. Лечение моксифлоксацином позволило уменьшить затраты на лечение на 226,57 евро и на 448,23 евро на больного.

В другом исследовании 7 223 больных обострением ХБ лечили моксифлоксацином в течение 5 дней (67 %) или 6–7 дней (20,7 %). Результаты сравнивали с эффективностью предшествующего лечения макролидами. По данным врачебной оценки, у 75,9 % больных отмечалось излечение, а у 22,3 % — улучшение. У 75 % больных наблюдалось улучшение состояния в течение первых 3 дней лечения, а у 94,9 % больных — в течение 5 дней. Средний срок наступле-

ния ремиссии на фоне лечения моксифлоксацином составлял 6,2 дня. Свыше 70 % врачей отметили более быстрое наступление ремиссии при лечении моксифлоксацином, чем при предшествующей терапии макролидами. 97,8 % больных расценивали переносимость моксифлоксацина как "очень хорошую" или "хорошую" [17]. Несмотря на большое число наблюдаемых больных, дизайн данного исследования полностью отвечает требованиям доказательной медицины и, кроме того, оценивался лишь ближайший клинический эффект (темпы регресса клинической симптоматики, сроки наступления ремиссии). Тем не менее исследователям удалось продемонстрировать эффективность 5-дневных курсов моксифлоксацина и его хорошую переносимость, что существенно для амбулаторного лечения больных обострением ХБ с точки зрения высокой комплайентности.

В многоцентровом исследовании IMPAC сравнивалось время наступления ремиссии у больных обострением ХБ на фоне лечения моксифлоксацином и другими АП (амоксциллин/клавуланат, цефуросим, кларитромицин, азитромицин). Моксифлоксацин вызывал регресс клинических симптомов обострения быстрее, чем препараты сравнения. Следует подчеркнуть, что в данном исследовании моксифлоксацин впервые использовался при лечении среднетяжелых и тяжелых обострений ХБ [18].

В течение 2001–2002 г. 252 испанских врача общей практики оценивали темпы регрессии основных симптомов обострения ХБ (увеличение объема мокроты, ее гнойности и усиление одышки). При эмпирическом назначении моксифлоксацина (400 мг/сут в течение 5 дней), амоксициллин/клавуланата (625 мг 3 раза в сутки 10 дней) и кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки 10 дней). В исследование, обозначенное как EFEMAP-исследование, было включено 1 456 больных. К 3-му дню после назначения АТ моксифлоксацина, амоксициллин/клавуланата и кларитромицина исчезновение клинических симптомов обострения наблюдалось у 20, 9,6 и 6,5 %, а через 5 дней — у 49, 26,5 и 30 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Через 10 дней от начала АТ число больных с ремиссией было одинаковым в исследованных группах [19].

В большом постмаркетинговом исследовании эффективности и переносимости моксифлоксацина (400 мг/сут 5 дней) у 7 936 больных обострением ХБ [20]. Участвующие в исследовании врачи представили следующие результаты: излечение — 75,9 %, улучшение — 21,0 %, отсутствие эффекта — 1,2 %, отсутствие оценки — 1,8 %.

Недостатком большинства представленных исследований, касающихся оценки эффективности АП, в т. ч. и респираторных фторхинолонов при обострении ХБ является отсутствие или недостаточная длительность наблюдения за больными после ликвидации обострения. Между тем АП не может считаться оптимальным, если его эффективность оценивается только на основании непосредственного клинического эффек-

та без учета продолжительности и качества ремиссии. Именно длительность ремиссии, частота и сроки наступления очередных обострений, необходимость последующих назначений антибиотиков, госпитализация больных по поводу основного заболевания отражают качество жизни больных, достигнутое на фоне лечения, а, следовательно, и эффективность использованного АП.

Поэтому истинная эффективность антибиотиков при обострении ХБ должна определяться на основании длительного мониторинга больных после купирования обострения. Основными критериями эффективности АП следует считать:

- сроки наступления и частоту последующих обострений ХБ;
- тяжесть последующих обострений (декомпенсация сопутствующей патологии, дыхательная недостаточность, необходимость госпитализации и т. д.);
- потребность в назначении АП;
- качество жизни больных после купирования обострения ХБ;
- затраты на лечение, связанное с наступившим обострением.

Недавно проведено многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование в двух параллельных группах исследование сравнительной эффективности моксифлоксацина (400 мг/сут. в течение 5 дней) и стандартных АП (амоксциллин — 500 мг 3 раза в сут. 7 дней, цефуроксим аксетил — 250 мг дважды в сут. 7 дней и кларитромицин — 500 мг дважды в сут. 7 дней) при обострении ХБ (*MOSAIC*-исследование) — [21]. В исследовании *MOSAIC* были получены следующие результаты:

- 5-дневный курс лечения моксифлоксацином способствовал более быстрому наступлению ремиссии по сравнению с 7-дневным курсом стандартной терапии;
- преимущества моксифлоксацина были выявлены у больных с различными неблагоприятными прогностическими факторами (число предшествовавших обострений ХБ в предыдущий год, возраст больных, наличие и выраженность бронхиальной обструкции, длительность заболевания ХБ, наличие сопутствующей легочной и сердечной патологии);
- моксифлоксацин способствовал более эффективной бактериологической эрадикации, по сравнению с препаратами сравнения;
- потребность в назначении антибиотиков при обострениях ХБ в последующем была больше у больных в группах сравнения;
- интервалы между очередным обострением ХБ были больше в группе больных, леченных моксифлоксацином, чем при лечении стандартными АП.

В данном исследовании моксифлоксацин оказывал более выраженный непосредственный клинический эффект, в том числе у больных с неблагоприятными прогностическими факторами, а также бактериологический эффект (более эффективная микробная эрадикация). Существенным оказалось большая продол-

жительность и качество ремиссии после лечения моксифлоксацином по сравнению с препаратами сравнения.

Дизайн *MOSAIC*-исследования, использованные критерии оценки эффективности с учетом различных факторов, влияющих на результаты лечения, длительный период наблюдения за больными позволяет считать полученные результаты наиболее достоверными.

Нами было проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности моксифлоксацина и макролидов с акцентом на оценку продолжительности и качества ремиссии у больных обострением ХБ [22]. 29 больных получали моксифлоксацин однократно в суточной дозе 400 мг внутрь в течение 5 дней. 31 больной получали различные макролиды (азитромицин, кларитромицин, спирамицин) — (МР) в течение 7 дней. Средний возраст больных в обеих группах составлял 58,1 и 57,3 года, длительность ХБ — 10,8 и 11,8 лет соответственно. Число обострений ХБ в предыдущие годы было одинаковым в исследованных группах больных. После окончания лечения больные наблюдались на протяжении 12 мес.

Скорость снижения основных симптомов заболевания была значительно выше у пациентов, получавших моксифлоксацин. Ремиссия была получена в группе моксифлоксацина и МР у 96,6 % и 93,5 % больных соответственно. Минимальный срок очередного обострения ХБ после окончания лечения в группе моксифлоксацина был 107 дней, в то время как среди больных, получавших МР — 14 дней. При последующем наблюдении за больными обострения ХБ через 6 и 12 мес., требующие назначения АП, зарегистрированы у 3,6 % и 15,4 % в группе, леченной моксифлоксацином. В то же время среди больных, получавших различные МР частота обострений ХБ, потребовавших назначения АП, через 6 и 12 мес. составляла 17,2 % и 44,0 % соответственно. Средняя продолжительность безрецидивного периода у больных, леченных МР была на 49 дней выше, чем после лечения МР (рис. 2).

Следует также отметить, что скорость снижения основных симптомов заболевания была значительно выше у пациентов, получавших моксифлоксацин, в сравнении с группой макролидов (рис. 3).

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день результаты рандомизированных многоцентровых исследований сравнительной эффективности АП при лечении обострений ХБ, в т. ч. и собственные наблюдения свидетельствуют о целом ряде преимуществ респираторного фторхинолона моксифлоксацина, которые могут быть сведены к следующим:

- высокая активность против основных этиологически значимых микроорганизмов, в т. ч. и атипичных возбудителей при обострениях ХБ;
- активность против штаммов, резистентных к β-лактамам и макролидам;
- эффективность у больных с высоким риском плохого ответа на АТ;



Рис. 2. Частота инфекционных обострений хронического бронхита через 6 и 12 мес. после окончания лечения моксифлоксацином или макролидами

- сравнимая эффективность коротких (5-дневных) курсов АТ;
- удобство применения (прием внутрь, короткие курсы) и хорошая переносимость;
- длительность безрецидивного периода;
- фармакоэкономические преимущества.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Saint S., Bent S., Vittinghoff E., Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *J.A.M.A.* 1995; 273: 957–960.
2. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
3. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., Hill S.L. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638–1645.
4. Dagan R., Rlugman K.P., Craig W.A., Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in the respiratory tract is an important aim of antimicrobial therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 47: 129–140.
5. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease when are bacteria important? *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (suppl. 36): 9–19.
6. Anzueto A.R., Schaberg N. Acute exacerbations of chronic bronchitis. Science Press Ltd.; 2003.
7. Blasi F. Atypical pathogens in respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 171–181.
8. Blas F. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis. *Thorax* 2002; 57: 672–676.
9. Erkan L., Uzun O., Katar D. et al. Infective etiology of acute exacerbation of COPD (AECOPD). *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): P3200.
10. Balter M.S., LaForge G., Low D.E. et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can. Respir. J.* 2003; 10 (suppl. B): 3B–32B.
11. Adams S.G., Melo J., Luther M., Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345–1352.

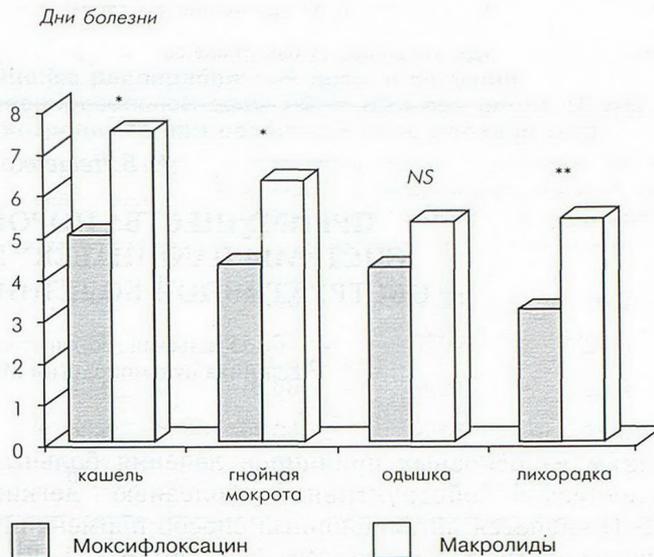


Рис. 3. Скорость снижения основных симптомов заболевания на фоне лечения моксифлоксацином и макролидами

\* —  $P < 0.01$ ; \*\* —  $P < 0.001$ ; NS — статистически недостоверно

12. Kreis S.R., Herrera N., Golzar N., Fuller H.D. et al. A comparison of moxifloxacin and azithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *JCOM* 2000; 7 (12): 33–37.
13. DeAbate C.A., Mathew C.P., Warner J.H. et al. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin versus azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir. Med.* 2000; 94: 1029–1034.
14. Wilson R., Kubin R., Ballin I. et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44: 501–513.
15. Grassi C., Casali L., Curti E. et al. Efficacy and safety of short course (5-day) moxifloxacin vs 7-day ceftriaxone in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). *J. Chemother.* 2002; 14: 597–608.
16. Bauer T., Landen H. Rapid resolution of symptoms with moxifloxacin therapy in 7223 patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Comparison with prior macrolid treatment. *Clin. Drug Invest.* 2002; 22: 641–651.
17. Miravittles M., Murio C., Guerro T. et al. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 123: 784–791.
18. Miravittles M., Ilor C., Naberan K. et al. Effect of various antimicrobial regimens on the clinical course of exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Clin. Drug Invest.* 2004; 24: 63–72.
19. Landen H., Bauer T. Efficacy, onset of action and tolerability of moxifloxacin in patients with community-acquired pneumonia: results of postmarketing surveillance study. *Clin. Drug Invest.* 2001; 21: 801–811.
20. Wilson R., Allegra L., Huchon G. et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004; 125: 953–964.
21. Yakovlev S., Dvoretzky L., Nonikov V. et al. Comparative assessment of moxifloxacin and macrolides in acute exacerbation of chronic bronchitis: clinical efficacy and influence on the long-term prognosis. *ECCMID*; 2004.

Поступила 24.09.04

И.В.Лещенко<sup>1</sup>, И.И.Баранова<sup>2</sup>**ПРЕИМУЩЕСТВА ПОРОШКОВОЙ ИНГАЛЯЦИОННОЙ СИСТЕМЫ HANDHALER® ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ**<sup>1</sup> Уральская государственная медицинская академия;<sup>2</sup> Клиника пульмонологии МО "Новая больница", Екатеринбург

Одним из основных принципов лечения больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является ингаляционный способ применения бронхоактивных лекарственных средств (ЛС) [1, 2].

Основными устройствами для доставки ингаляционных ЛС являются дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ). Они достаточно эффективны и часто используются в лечении бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ [3, 4]. Однако при использовании ДАИ часто возникают ошибки в технике применения из-за неправильных объяснений врача или непонимания пациента [5–7].

В течение последнего 10-летия созданы различные системы доставки для порошкообразных ЛС, как альтернатива ДАИ. Устройства для порошкообразных лекарств разработаны с учетом ошибок и трудностей в использовании ДАИ. Эти ЛС имеют различные формы хранения и выпускаются в капсулах, блистерах, существуют также ингаляционные системы с резервуарами для порошка. Исследования показали, что большинство пациентов способны правильно использовать порошковые ингаляторы (ПИ) и оценивать их применение положительно [8–10]. ПИ относятся к управляемому дыханием, поскольку ЛС может высвободиться из ингалятора только во время активного вдоха больного. Они имеют более высокую воспроизводимость дозы, широкий возрастной диапазон, более высокий, чем в ДАИ, объем респираторной фракции. ПИ активируются вдохом и при ингаляции не требуют координации вдоха и нажатия ингалятора, в отличие от ДАИ, применение которых вызывает затруднение у многих больных из-за не выполнения необходимой техники. Ограничения в их использовании в некоторых случаях связаны с отсутствием достаточной силы вдоха для обеспечения поступления в бронхи действенной дозы ЛС. Минимальная сила вдоха, которая требуется для эффективного действия доставляемого в нижние дыхательные пути препарата, зависит от типа ПИ. Одной из проблем ПИ является необходимость достаточно мощного вдоха для получения адекватной лекарственной дозы.

В настоящее время широко известны несколько видов ПИ, которые применяются в практической деятельности, а именно *Diskhaler*®, *Turbuhaler*®,

*Diskus*®. Способ упаковки лекарства и характеристики устройства влияют на требования к проведению процедуры и на необходимую мощность вдоха. Для характеристики эффективности ингаляторов различают 3 дозы: доза, отмеряемая ингалятором (*metered dose*), фабрично расфасованная в капсулы или блистеры; доза, доставленная пациенту (*delivered dose*) или выходящая из ингалятора (*emitted dose*), и респираторная доза (*respirable dose, fine particles dose*), определяющая количество активного компонента, достигающего органа-мишени, т. е. бронхов.

При использовании мультидозового капсульного ПИ (*Diskhaler*®), вводимая пациенту доза лекарства после прокола одного из четырех или восьми блистеров с ЛС, расположена на диске из металлической фольги. В широкомасштабных клинических испытаниях показано, что большинство пациентов хорошо справлялись с данным устройством и предпочитали его предыдущим средствам доставки  $\beta_2$ -агонистов [9]. Установлено, что при применении *Diskhaler*® снижение пиковой скорости вдоха (ПСВ) с 60 до 30 л/мин сопровождается уменьшением поступления в бронхиальное дерево респираторной дозы  $\beta_2$ -агониста с 40 до 26 % [11].

*Turbuhaler*® относится к мультидозовым ПИ и имеет резервуар для порошка, содержащий большое количество доз ЛС, например 200 доз Будесонида. В исследованиях показано, что ПСВ при применении *Turbuhaler*® влияет на количество вдыхаемого лекарства из ингалятора [12, 13]. При обследовании 10 здоровых волонтеров установлено, что при ингаляции *Turbuhaler*® уменьшение ПСВ с 58 до 36 л/мин приводит к снижению депозиции лекарства с 28 до 15 % и его лечебного эффекта [12]. На основании проведенных исследований, выявивших нижний предел ПСВ для *Turbuhaler*® от 28,3 до 60,0 л/мин, можно предположить, что некоторые пациенты с ХОБЛ при использовании данного ПИ не смогут достичь достаточной ПСВ для доставки препарата в дистальные отделы бронхов [12]. Установлено, что 17 % больных из 100 обследованных с ХОБЛ со средними значениями объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) 0,7 л, и ПСВ 53 л/мин при применении *Turbuhaler*® не смогли достигнуть необходимой ПСВ — 40 л/мин — для

получения адекватной дозы ЛС. Наиболее низкая величина ПСВ у обследованных больных составила 28 л/мин [14].

*Diskus*<sup>®</sup> является мультидозовым блистерным ПИ. При применении *Diskus*<sup>®</sup> доза ЛС, вводимая пациенту, остается постоянной при потоке 30–90 л/мин [15]. Установлено, что респираторная фракция ЛС, определяемая как доля респираторной дозы по отношению к "отмеряемой", снижается с 21 % (при 60,0 л/мин) до 16 % (при 28,3 л/мин) [15].

*HandiHaler*<sup>®</sup> относится к новым ПИ. Ингалятор *HandiHaler*<sup>®</sup> создан для доставки во время вдоха порошкообразного М-холинолитика длительного действия (тиотропиума) из капсулы в бронхи, назначаемого по одной дозе один раз в день [16]. Сопротивление воздушному потоку при наличии капсулы с тиотропиумом составляет приблизительно 4 кПа, уровень воздушного потока — 39 л/мин.

Одной из проблем ПИ является необходимость достаточно мощного вдоха для получения адекватной лекарственной дозы. Эффективное поступление лекарства зависит от мощности вдоха пациента.

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что больные различной степени тяжести ХОБЛ способны генерировать необходимую ПСВ при помощи *HandiHaler*<sup>®</sup>, что обеспечивает эффективное действие ЛС.

### Лабораторная оценка респираторной дозы и респираторной фракции

Для оценки величины респираторной фракции ЛС *in vitro*, применялся каскадный импактор Андерсена (*Andersen cascade impactor* МК II) [17].

В исследование включали больных с диагнозом ХОБЛ, с ОФВ<sub>1</sub> ≥ 15 % и ≤ 65 % от должного при отношении ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — форсированной жизненной емкости легких — ≤ 70 %. Другими критериями включения были возраст старше 40 лет и стаж курения не менее 10 пачко-лет. В исследование не включали больных с инфекциями верхних дыхательных путей в течение последней недели, с наличием в анамнезе БА, аллергического ринита и атопических реакций. В зависимости от исходного значения ОФВ<sub>1</sub> больных по тяжести заболевания разделяли на 3 группы: ≥ 27 %, 28–45 % и 46–65 % от должного. В каждую группу входили 6–8 человек.

После первичного обследования и включения в исследование больных обучали пользоваться *HandiHaler*<sup>®</sup>. Скорость потока измеряли с *HandiHaler*<sup>®</sup> и без него.

Вначале ПСВ измеряли без *HandiHaler*<sup>®</sup>. Эту пробу повторяли дважды с интервалом примерно в 2 мин. Затем больные пробовали пользоваться *HandiHaler*<sup>®</sup> без подключения к пневмотахометру, после чего пневмотахометром измеряли скорость воздушного потока, проходящего через *HandiHaler*<sup>®</sup>.

Лабораторная оценка отражала поступление лекарственного препарата при скорости вдоха не менее

Таблица 1

### Оценка респираторной дозы и фракции респираторной дозы ЛС *in vitro* при входе 18 мкг тиотропиума при различной силе вдоха *in vitro*

ПСВ (л / мин)	Вводимая доза (мкг)	Респираторная доза (мкг)	Респираторная фракция (%)
20,0	10,06	2,94	16,3
28,3	10,31	3,92	21,8
40,0	10,66	4,21	23,4
50,0	11,04	4,56	25,3
60,0	10,78	4,37	24,3

20 л/мин (табл. 1). Коэффициент вариации составил 6 %.

Исследования *in vitro* показали, что даже при уровне ПСВ 20 л/мин лекарство в необходимой дозе поступает в бронхиальное дерево. Коэффициент вариаторности составил 6 %. Вводимая пациенту доза ЛС являлась постоянной и не зависела от дыхательного потока пациентов при величине ПСВ от 20 до 60 л/мин. Респираторная доза ЛС и ее фракция были постоянными при ПСВ от 28,3 до 60 л/мин. При уменьшении ПСВ с 28,3 до 20,0 л/мин респираторная доза ЛС снижалась примерно на 20 %.

В исследование были включены 26 больных ХОБЛ мужского пола. Средний возраст составил 66,9 ± 10,9 лет, средний ОФВ<sub>1</sub> — 1,02 ± 0,45 л)

Таблица 2

### Демографическая характеристика больных в зависимости от тяжести заболевания (по данным спирометрии)

Показатель	Категория ОФВ <sub>1</sub> (% от должного)			
	≥ 27 %	28–45 %	46–65 %	Все больные
Всего больных	8	10	8	26
Возраст (лет)	66,4	68,9	64,9	66,9
Стаж курения (пачко-лет)	75,5	69,9	61,8	69,2
Длительность ХОБЛ (лет)	23,8	22,4	17,4	21,3
ОФВ <sub>1</sub> (л)	0,64	1,91	1,54	1,02
ФЖЕЛ (л)	2,71	2,75	3,37	2,92
ОФВ <sub>1</sub> (% от должного)	23,1	34,5	56,0	37,6
Пределы ОФВ <sub>1</sub> (% от должного)	16–27	28–42	48–65	16–65

(37,6 ± 14,5 % от должного). В 3 группах исходная характеристика была сопоставимой (табл. 2). Во время проведения проб нежелательных явлений отмечено не было.

#### Скорость вдоха

Медиана ПСВ, полученная при вдохе через *HandiHaler*<sup>®</sup>, в категориях больных с легким ( $n = 8$ ), умеренным ( $n = 10$ ) и тяжелым ( $n = 8$ ) течением заболевания составили 32,7, 30,3 и 26,7 л/мин соответственно (табл. 3).

ПСВ в 3 группах составила 28,2, 21,6 и 20,4 л/мин соответственно. Наивысшая медиана ПСВ без *HandiHaler*<sup>®</sup> отмечена в группе с легким течением заболевания, однако вариабельность в этой группе была высокой (табл. 4).

Выявлена связь между ОФВ<sub>1</sub> (в % от должного) и скоростью вдоха через устройство (коэффициент корреляции Спирмена  $r = 0,47$ ;  $p = 0,01$ ). Корреляционная связь выявлена между скоростью вдоха через *HandiHaler*<sup>®</sup> и ФЖЕЛ (в % от должного;  $r = 0,46$ ,  $p = 0,02$ ), а также ОФВ<sub>1</sub> в литрах ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,01$ ). При этом не выявлено статистически значимой связи между ПСВ и ОФВ<sub>1</sub> (в % от должного;  $r = 0,09$ ,  $p = 0,70$ ), а также ОФВ<sub>1</sub> в литрах ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,09$ ) при вдохе без *HandiHaler*<sup>®</sup>.

Полученные данные позволили установить, что применение *HandiHaler*<sup>®</sup> обеспечивает поступление постоянной респираторной дозы ЛС и респираторной фракции в нижние отделы дыхательных путей у большинства пациентов с дыхательными нарушениями. Снижение респираторной дозы ЛС происходит при уменьшении ПСВ до 20 л/мин. При скорости вдоха от 60 до 28,3 л/мин изменения респираторной дозы ЛС небольшие. По данным литературы, у других порошковых ингаляционных систем не было достигнуто аналогичных эффектов при таком низком значении ПСВ (ПСВ = 20 л/мин) [8, 12–15].

В сущности, все активируемые вдохом устройства имеют сопротивление для создания градиента давления между мундштуком и резервуаром для порошка. Величина сопротивления зависит от конструкции устройства. Конструкция ингалятора влияет на уровень давления и достигаемую скорость вдоха [11, 18].

Таблица 3

#### Пиковая скорость вдоха (л/мин) при использовании *HandiHaler*<sup>®</sup>

ОФВ <sub>1</sub> (% от должного)	$n$	Минимум	Максимум	Медиана
ОФВ <sub>1</sub> ≤ 27 %	8	20,4	35,4	26,7
28 % < ОФВ <sub>1</sub> ≤ 45 %	10	21,6	45,6	30,3
46 % < ОФВ <sub>1</sub> ≤ 65 %	8	28,2	45,0	32,7
Все больные	26	20,4	45,6	30,0

Таблица 4

#### Пиковая скорость вдоха (л/мин) без *HandiHaler*<sup>®</sup>

ОФВ <sub>1</sub> (% от должного)	$n$	Минимум	Максимум	Медиана
ОФВ <sub>1</sub> ≤ 27 %	5	209,4	297,6	264,0
28 % < ОФВ <sub>1</sub> ≤ 45 %	10	154,2	372,6	216,3
46 % < ОФВ <sub>1</sub> ≤ 65 %	8	144,0	463,8	285,9
Все больные	23	144,0	463,8	264,0

Clark A.R. и Hollingworth A.M. [18] в своей работе установили различия в сопротивлении и давлении при разных уровнях дыхательного потока для различных ингаляционных устройств. Максимальное сопротивление для создания необходимого градиента давления между мундштуком и резервуаром для порошкообразного ЛС установлено у *Ingelheim Inhalator*<sup>TM</sup>, устройства, подобного *HandiHaler*<sup>®</sup>. Авторы определили, что создаваемое при вдохе сопротивление в *Turbuhaler*<sup>®</sup> больше, чем в *Diskhaler*<sup>®</sup>. Эти сведения подтверждены и другими исследователями [19]. Средняя величина ПСВ у 55 астматиков при вдохе через *Turbuhaler*<sup>®</sup> была ниже, чем при применении *Diskhaler*<sup>®</sup> (соответственно 82 и 117 л/мин), вероятно, из-за более высокого сопротивления (обратно пропорциональная зависимость).

На первый взгляд, применение ПИ с более высоким сопротивлением требует больших усилий больного при вдохе, однако в этом случае меньшее количество ЛС оседает в орофарингеальной области, что обеспечивает более высокую респираторную фракцию препарата и его лечебный эффект. Также, по полученным данным, можно предположить, что высокое сопротивление для обеспечения необходимого градиента давления между мундштуком и резервуаром для порошка создает более постоянную максимальную силу вдоха [18, 20]. Опубликованные данные свидетельствуют, что большинство пациентов с тяжелыми дыхательными расстройствами при помощи *HandiHaler*<sup>®</sup> могут достичь необходимой ПСВ для эффективной доставки выходящей дозы ЛС в дистальные отделы дыхательных путей (ПСВ до 28,3 л/мин).

Эффективность лечения при применении ингаляционных устройств зависит не только от его физических характеристик, но и от техники ингаляции. R. Dahl et al. [21] провели исследование, где сравнивалась способность пациентов правильно пользоваться *HandiHaler*<sup>®</sup> и ДАИ в течение 4 нед. после получения инструкции по их применению с демонстрацией техники ингаляции. Все пациенты получали 1 капсулу плацебо через *HandiHaler*<sup>®</sup> ежедневно и ипратропиум (20 мкг) 2 раза в день через ДАИ. Средняя величина ОФВ<sub>1</sub> для всех пациентов составила 1,25 ± 0,54 (46 %). Правильность использования *HandiHaler*<sup>®</sup> и ДАИ оценивалась по 12 параметрам.

Общее количество пациентов ( $n = 139$ ) подразделялось на тех, кто до исследования не пользовался ДАИ в течение 12 мес. ("начинающие",  $n = 74$ ), и тех, кто пользовался ДАИ ("продолжающие",  $n = 65$ ). Через 4 нед. после обучения установлено, что среди всех больных не совершили ошибок в технике ингаляции 35,5 % пациентов при применении *HandiHaler*<sup>®</sup> и 15,1 % больных при применении ДАИ ( $p < 0,01$ ). Подобные результаты получены в группе пациентов, впервые пользующихся ингаляторами ("начинающие"). Среди них не совершили ошибок в технике ингаляции 42 % больных, применявших *HandiHaler*<sup>®</sup> и 11 % больных, которым рекомендован ДАИ ( $p < 0,01$ ). Незначительное преимущество в подгруппах среди тех, кто пользовался ДАИ ("продолжающие"), установлено при применении *HandiHaler*<sup>®</sup>, по сравнению с ДАИ (соответственно 29,7 % и 18,9 %,  $p < 0,096$ ). Идентичные результаты, свидетельствующие о преимуществе техники применения *HandiHaler*<sup>®</sup>, по сравнению с ДАИ, получены у пациентов различного пола и возраста.

### Заключение

В течение многих лет ДАИ были стандартом ингаляционной терапии. За последние годы выяснилось, что у пациентов часто возникают трудности при применении различных ингаляционных устройств. Это приводит к уменьшению поступления респираторной дозы ЛС в бронхиальное дерево. Устройства для порошкообразных лекарств были разработаны с учетом ошибок и трудностей в использовании ДАИ. Поскольку ПИ различаются по дизайну и требуемой ПСВ для доставки ЛС в бронхи, знание этих характеристик может помочь врачу и больному в выборе ЛС или системы доставки.

Результаты проведенных исследований позволили выявить ряд технических преимуществ *HandiHaler*<sup>®</sup>, которые обеспечивают более эффективную доставку ЛС в респираторный тракт по сравнению с другими типами ПИ (*Diskhaler*<sup>®</sup>, *Turbuhaler*<sup>®</sup>, *Diskus*<sup>®</sup>). Доказано, что больных ХОБЛ значительно проще обучить пользованию *HandiHaler*<sup>®</sup>, по сравнению с ДАИ. В процессе изучения нового ПИ установлено, что пациенты с различной степенью тяжести ХОБЛ, в т. ч. и с тяжелым течением, смогли при помощи *HandiHaler*<sup>®</sup> достичь ПСВ, необходимой для эффективной доставки респираторной дозы ЛС в нижние отделы дыхательных путей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report. Publ. № 2701. April 2001.

2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute. April 2001; Update of the management sections, GOLD web-site ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)). Date update: 1 July 2003.
3. Witek T.J., Schachter E.N. Delivery of drugs by aerosol. In Pharmacology and therapeutics in respiratory care. Philadelphia: Saunders; 1994: 31–55.
4. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. International consensus reports on diagnosis and treatment of asthma. Eur. Respir. J. 1992; 5: 601–641.
5. Larsen J.S., Hahn M., Ekholm B., Wick K.A. Evaluation of conventional press-and-breathe metered-dose inhaler technique in 501 patients. J. Asthma 1994; 31: 193–199.
6. Thomson J., Irvine T.N., Grathwohl K., Roth B. Misuse of metered-dose inhalers in hospitalized patients. Chest 1994; 105: 715–717.
7. Hanania N.A., Wittman R., Kesten S., Chapman K.R. Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices: metered-dose inhalers, spacer chambers and breath-actuated dry powder inhalers. Chest 1994; 105: 111–117.
8. Kallen. Bricanyl Turbuhaler<sup>®</sup> in the treatment of asthma: a six week multi-centre study carried out in Sweden, the United Kingdom, Denmark, Norway and Finland. Eur. Respir. J. 1991; 4: 175–179.
9. Kesten S., Elias M., Girling W. et al. Patient handling of a multi-dose dry powder inhalation device for albuterol. Chest 1994; 105: 1077–1081.
10. Chrystyn H. The discus inhaler. A review of its pharmaceutical and clinical performance. Clin. Drug Invest. 1999; 18: 403–412.
11. Srichana T., Martin G.P., Marriot C. Dry powder inhalers: the influence of device resistance and powder formulation on drug and lactose deposition in vitro. Eur. J. Pharm. Sci. 1998; 7: 73–80.
12. Borgstrom L.E., Bondesson F., Moren E. et al. Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subject. Eur. Respir. J. 1994; 7: 69–73.
13. Malton A., Sumbly B.S., Dandiker Y. A comparison of in vitro drug delivery from salbutamol Diskus and terbutaline Turbuhale inhalers. J. Pharm. Med. 1996; 6: 35–48.
14. Dewar M.H., Jamieson A., McLean A., Crompton G.K. Peak inspiratory flow through Turbuhaler in chronic obstructive airway disease. Respir. Med. 1999; 93: 342–344.
15. Hill L.S., Slater A.L. A comparison of the performance of two modern multidose dry powder asthma inhalers. Respir. Med. 1998; 92: 105–110.
16. Barnes P.J. The pharmacological properties of tiotropium Chest 2000; 117: 63S–66S.
17. Chodosh S., Flanders J. S., Kesten S. et al. Effective delivery of particles with the HandiHaler dry powder inhalation system over a range of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity. J. Aerosol Med. 2001; 14 (3): 309–315.
18. Clark A.R., Hollingworth A.M. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers — implication for in vitro testing. J. Aerosol Med. 1993; 6: 99–110.
19. Richards R., Saunders M. Need for a comparative performance standard for dry powder inhalers. Thorax 1993; 48: 1186–1187.
20. Svartengren K., Lindstad P.-A., Svartengren M. et al. Added external resistance reduces oropharyngeal deposition and increases lung deposition of aerosol particles in asthmatics. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 32–37.
21. Dahl R., Backer V., Ollgaard B. et al. Assessment of patient performance of the HandiHaler compared with the metered dose inhaler four weeks after instruction. Respir. Med. 2003; 97: 1126–1133.

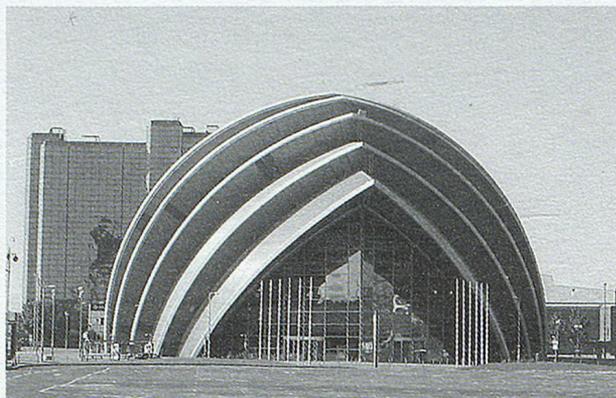
Поступила 24.08.04



С 4 по 8 сентября 2004 г. в одном из красивейших городов Великобритании — Глазго состоялся 14-й конгресс Европейского респираторного общества (ERS). Этот ежегодный форум привлек внимание научной общественности всего мира. В нем приняли участие свыше 10 тысяч специалистов, работающих в различных областях респираторной медицины. В рамках конгресса были представлены научные исследования в области ХОБЛ, бронхиальной астмы, муковисцидоза, интерстициальных легочных заболеваний, освещались вопросы морфологии и тонкие молекулярно-биологические механизмы легочных заболеваний, большое внимание было уделено генетике в пульмонологии. Научная программа включала в себя свыше 50 основных симпозиумов, 80 научных сессий, 35 тематических постерных сессий, 22 школы постдипломного образования, более 20 симпозиумов, организованных ведущими фармацевтическими компаниями мира. На выставке, проходившей в рамках конгресса, участники имели возможность познакомиться с самыми современными разработками в области лекарственных препаратов. Свои стенды представили не только крупнейшие фармацевтические компании мира, но и ряд общественных организаций, занимающихся респираторной медициной, в частности, Американское торакальное общество, которое в 2005 г. отметит свой 100-летний юбилей, а также торакальное общество *Chest*. Заслуживал внимания стенд общества, разрабатывающего образовательные программы для врачей, в т. ч. всемирно известную обучающую программу *UpToDate*. На стенде предлагалось воспользоваться месячным бесплатным доступом к базе данных *UpToDate* в сети Интернет.

В 2004 г. ERS выпустило в свет новый журнал — *Breathe*, который также был представлен на конгрессе. Данное издание выходит в рамках программы продолженного медицинского образования и включает в себя статьи по наиболее важным вопросам респираторной медицины (педиатрическая пульмонология, профессиональные заболевания легких, реабилитация в пульмонологии, подходы к диагностике и лечению интерстициальных легочных заболеваний, интересные случаи из практики и клинические задачи).

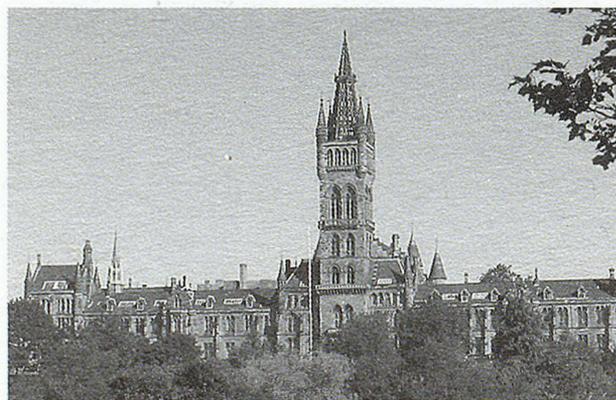
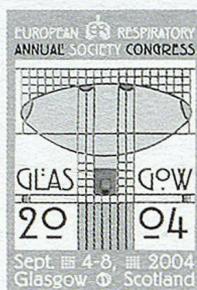
Конгресс — мероприятие, поддерживающее принцип непрерывного образования врачей и ученых. Это особенно важно для молодых иссле-

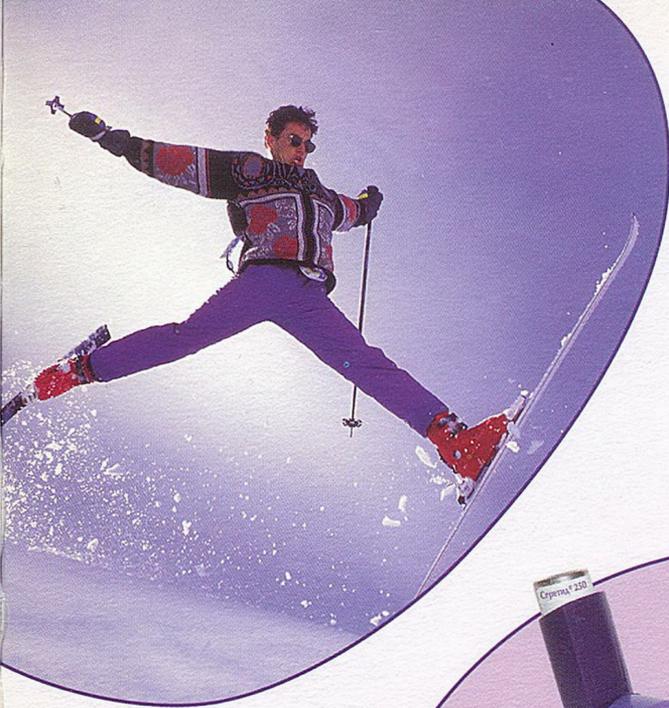


дователей, которые в рамках данного форума имеют широчайший доступ к самой современной информации. Ежегодно ERS и ряд европейских организаций учреждают гранты с целью поддержки молодых ученых при посещении международных научных мероприятий и проведении исследований в различных областях респираторной медицины. В частности, одна из таких программ организована

фармацевтической компанией *Boehringer Ingelheim* для исследователей, работающих в области ХОБЛ. Главный грант включает в себя две премии: 30 и 20 тысяч евро, которые присуждаются за наиболее интересные работы в области ХОБЛ. Программа предполагает также поддержку 15 исследователей, приславших на ежегодный конгресс наиболее интересные постерные работы. Награда в размере 1 тысячи евро призвана компенсировать расходы, связанные с участием исследователя в работе форума. Кроме того, существуют премии за работы в области молекулярной биологии, педиатрической пульмонологии, неинвазивной вентиляции легких, а также за исследование роли инфекции в развитии легочных заболеваний. В 2004 г. ряд российских ученых были премированы некоторыми из перечисленных грантов. Грант в области молекулярной биологии получила *Ольга Строткина* (Санкт-Петербург), которая представила на конгрессе работу, посвященную полиморфизму гена протромбина при развитии ТЭЛА у маленьких пациентов, а также *Екатерина Макарова* (Нижний Новгород), занимающаяся вопросами внебольничной пневмонии. В рамках европейской программы поддержки исследований в области ХОБЛ был награжден *Ярослав Марченков* (Москва), представивший постерный доклад, посвященный диагностике динамической нестабильности трахеи у пациентов с ХОБЛ.

Немаловажную роль в посещении конгресса занимает культурная программа, позволяющая познакомиться с обычаями и достопримечательностями города, принимающего форум. На сей раз организаторами была предложена обширная культурная программа, позволившая гостям в свободное время насладиться удивительной культурой и природой Шотландии. Ежегодный 14-й конгресс ERS останется в памяти участников как яркое научное и образовательное событие, предоставившее возможность прикоснуться к самым последним достижениям мировой пульмонологии.

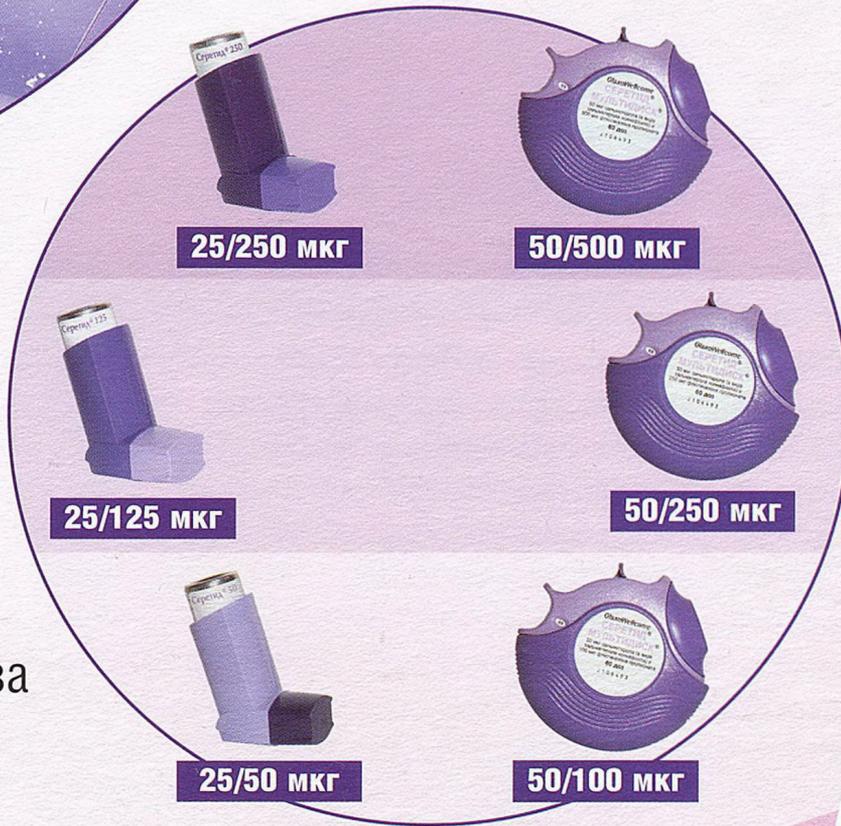




**СЕРЕТИД™**  
сальметерол/флутиказона пропионат

**Теперь и в бесфреоновом дозированном аэрозоле для ингаляций!**

**2**  
ИНГАЛЯЦИИ  
**2**  
в день **2** раза



**1**  
ИНГАЛЯЦИЯ  
**2**  
в день **2** раза

Две системы доставки и широкий выбор доз помогут Вам найти решение в любой ситуации

**120 доз!**



РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР П №015235/01

**gsk** GlaxoSmithKline

Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство GlaxoSmithKline по адресу: Россия, 117418 Москва, ул. Новочеремушкинская, 61; тел. (095) 777 8900, факс (095) 777 8901

Новый мир возможностей лечения  
хронической обструктивной болезни легких

# Открой дыхание!



Подписной индекс – 73322  
Для организаций – 80642

## СПИРИВА® (тиотропия бромид)

- ▲ Превосходный и стойкий контроль симптомов ХОБЛ любой степени тяжести 24 часа в сутки.<sup>1</sup>
- ▲ Значительное улучшение функции легких.<sup>2-4</sup>
- ▲ Значительное снижение частоты обострений и улучшение качества жизни больных ХОБЛ.<sup>2,3</sup>
- ▲ Хорошая переносимость и высокая безопасность.<sup>1-3</sup>

ЛИТЕРАТУРА: 1. Data on file. Ingelheim, Germany: Boehringer Ingelheim, 2001. 2. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2002 Feb; 19(2): 217-24. 3. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur Respir J. 2002 Feb; 19(2): 209-16. 4. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. Chest. 2002 Jul; 122(1): 47-55.

Одна ингаляция в день  
**SPIRIVA®**  
(tiotropium)  
ОТКРОЙ ДЫХАНИЕ

СПИРИВА® (тиотропия бромид) – первый антихолинергический препарат (селективный блокатор М<sub>3</sub>-рецепторов) продолжительного действия для поддерживающей терапии ХОБЛ любой степени тяжести с помощью 1 ингаляции (18 мкг) в сутки. Капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг по 30 штук в комплекте с современным карманным ингалятором ХандиХалер® (HandyHaler®) или без ингалятора. Регистрационный номер П №014410/01-2002 от 04.10.2002.

СПИРИВА® – зарегистрированная торговая марка компании Берингер Ингельхайм. Совместное продвижение Спиривы® осуществляют компании Берингер Ингельхайм и Пфайзер. За дополнительной информацией о препарате обращайтесь в представительства компаний.



Московское представительство  
Пфайзер Интернэшнл Инк.  
109004 Москва, Таганская ул., 21  
Телефон (095) 258-5535



Московское представительство  
Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ  
119049 Москва, Донская ул., 29/9, стр.1  
Телефон (095) 411-7801