

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

2'2004

3
1755210



2004, 2

Aventis Pharma



www.tavanic.ru

главное — победа, а

НИК
й
ТИК.
ВНОСТЬ
дена
ПИОНОВ

ТАВАНИК
(левофлоксацин)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



2'2004

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), МАРАЧЕВ А.Г. (Москва), 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), ШУЛУТКО М.Л. (Ека-
теринбург), 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

<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 10.06.04. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет.

Тираж 2000 (1 завод 1—1100). Заказ 636.

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

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

- Рачина С.А., Козлов С.Н., Иделевич Е.А., Боцкарев Д.Н., Кузин В.Б., Лихачева Р.Я., Недогода С.В., Романовских А.Г., Страчунский Л.С. Представления врачей поликлиники об этиологии и тактике лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях 6

Оригинальные исследования

- Придвизкина Т.С., Кондратов И.А., Орлов А.В. Компьютерная томография в оценке легочных проявлений муковисцидоза у детей 13
- Старовойтова Э.В., Романюк Ф.П., Орлов А.В. Особенности микопатологии при муковисцидозе у детей 18
- Гембицкая Т.Е., Желенина Л.А., Ковалева Л.Ф., Молодцова А.В. Особенности организации помощи и диспансерное наблюдение взрослых, больных муковисцидозом 24
- Ефимова Н.С., Желенина Л.А., Орлов А.В., Гембицкая Т.Е., Зайцева М.А. Гиперреактивность бронхов у детей, больных муковисцидозом 27
- Козырев А.Г., Доценко Е.К., Гончарова В.А., Жданов В.Ф. Экскреция легкими катехоламинов у больных бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью 31
- Рагозин О.Н., Балькин М.В., Чарикова Е.И. Механизмы реагирования ритмической структуры внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой на прерывистую нормобарическую гипокситерапию 35
- Провоторов В.М., Львович Я.Е., Кузнецов В.В., Полевой Н.Ю. Применение нейросетевой модели для оптимизации схемы лечения больных бронхиальной астмой различного возраста 39
- Белялов Ф.И., Лесина Н.С. Исследование вариабельности сердечного ритма во время приступов бронхиальной астмы 46
- Чучалин А.Г., Белевский А.С., Смоленов И.В., Черняк Б.А., Алексеева Я.Г., Смирнов Н.А. Можно ли улучшить качество жизни больных астмой? (Результаты многоцентрового проспективного исследования эффективности беклометазона дипропионата и флутиказонапропионата/сальметерола у больных астмой) 50
- Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакоэкономический анализ терапии больных бронхиальной астмой комбинированным препаратом Симбикорт Турбухалер (в суточных дозах 320/9 и 640/18 мкг) 59
- Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Тишенина Р.С., Стоцкая Т.В., Дорофеева Е.Ф., Ракитская В.В. Эффективность и безопасность Бенакорта (раствор будесонида) при купировании обострения бронхиальной астмы 63
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких 70
- Волкова Л.И., Букреева Е.Б., Боярко В.В., Польща Н.Г., Дементьева Е.А., Нестерович С.В., Акбашева О.Е. Характеристика клеточного и биохимического профиля индуцированной мокроты и крови у курящих и некурящих здоровых людей 78
- Сюрин С.А. Влияние длительного табакокурения на процессы перекисного окисления липидов и иммунную систему больных хроническим бронхитом 83
- Яковлева Н.Г., Кузнецова В.К., Александрова Н.И., Александров А.Л. Динамика показателей механики дыхания и легочного газообмена в результате лечения обострения хронического обструктивного бронхита 86
- Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Чучалин А.Г. Эффективность и безопасность ингаляционного оксида азота при острой легочной гипертензии у больных с обострением ХОБЛ 89

CONTENTS

Editorial column

Editorial

- Rachina S.A., Kozlov S.N., Idelevich E.A., Bochkarev D.N., Kuzin V.B., Likhacheva R.Ya., Nedogoda S.V., Romanovskikh A.G., Strachunsky L.S. Knowledge of out-patient doctors on etiology and out-patient management of community-acquired pneumonia 6

Original studies

- Pridvishkina T.S., Kondratiev I.A., Orlov A.V. Computed tomography in assessment of pulmonary features of cystic fibrosis in children 13
- Starovoitova E.V., Romanyuk F.P., Orlov A.V. Features of mycotic pathology in cystic fibrosis children 18
- Gembitskaya T.E., Zhelenina L.A., Kovaleva L.F., Molodtsova A.V. Particularities of organizing medical care and surveillance of adult cystic fibrosis patients 24
- Efimova N.S., Zhelenina L.A., Orlov A.V., Gembitskaya T.E., Zaitseva M.A. Bronchial airway hyperreactivity in cystic fibrosis children 27
- Kozyrev A.G., Dotsenko E.K., Goncharova V.A., Zhdanov V.F. Catecholamine lung excretion in patients with bronchial asthma and essential hypertension 31
- Ragozin O.N., Balykin M.V., Charikova E.I. Response of the respiratory regular structure to intermittent normobaric hypoxic therapy in bronchial asthma patients 35
- Provotorov V.M., Lvovitch Ya.E., Kuznetsov V.V., Polevoy N.Yu. Neural network modeling in treatment of various-age patients with asthma 39
- Belyalov F.I., Lesina N.S. Monitoring autonomic activity in asthma 46
- Chuchalin A.G., Belevski A.S., Smolenov I.V., Chernyak B.A., Alekseeva Ya.G., Smirnov N.A. Can we improve quality of life in asthmatic patients? (The results of a multi-center prospective trial of beclomethasone and fluticasone/salmeterol efficacy in asthmatic patients) 50
- Tsoy A.N., Arkhipov V.V. Pharmacoeconomic analysis of treatment of asthma patients with Symbicort Turbuhaler 59
- Paleev N.R., Chereiskaya N.K., Tishenina R.S., Stotskaya T.V., Dorofeeva E.F., Rakitskaya V.V. Efficacy and safety of Benacort (budesonide solution) in therapy of asthma exacerbation 63
- Karoli N.A., Rebrov A.P. Influence of smoking on endothelial dysfunction in COPD patients 70
- Volkova L.I., Bukreyeva E.B., Boyarko V.V., Polscha N.G., Dementieva E.A., Nesterovich S.V., Akbasheva O.E. Characterization of cell and biochemical profile of induced sputum and blood in smokers and healthy nonsmokers 78
- Syurin S.A. Effect of long-term tobacco smoking on lipid peroxidation and immune system in chronic bronchitis patients 83
- Yakovleva N.G., Kuznetsova V.K., Alexandrova N.I., Alexandrov A.L. Dynamics of parameters of the lung mechanics and gas exchange as a result of treatment of an exacerbation of chronic obstructive bronchitis 86
- Avdeev S.N., Tsareva N.A., Nekludova G.V., Chuchalin A.G. Efficacy and safety of inhaled nitric oxide in patients with acute pulmonary hypertension due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 89

Хмелькова М.А., Гринева З.О., Задюонченко В.С., Шмелев Е.И. Влияние бронходилататоров на легочную гипертензию у больных хронической обструктивной болезнью легких 97

Букреева Е.Б., Нестерович С.В., Деметтьева Е.А., Плешко Р.И., Акбашева О.Е., Суханова Г.А., Мельник Т.Г., Сеитова Г.Н., Березко И.В. Применение Эреспала у больных хронической обструктивной болезнью легких . . 102

Убайдуллаев А.М., Мирзахамидова С.С., Исмаилова Ф.У. Состояние газообмена при физической нагрузке в прогнозе развития диастолической дисфункции желудочков сердца 108

Лекции

Чучалин А.Г. Система оксиданты—антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции 111

Обзоры

Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В., Вершинина М.В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты 116

Заметки из практики

Сметанина М.П. Случай благополучного родоразрешения пациентки с муковисцидозом 121

Четин М.В. Трудности диагностики инородных тел, длительно находящихся в бронхах у детей 123

Информация для авторов

125

Новости ERS

Khmelkova M.A., Grineva Z.O., Zadionchenko V.S., Shmelev E.I. Effect of bronchodilators on pulmonary hypertension in COPD patients

Bukreeva E.B., Nesterovich S.V., Dementieva E.A., Pleshko R.I., Akbasheva O.E., Sukhanova G.A., Melnik T.G., Seitova G.N., Berezko I.V. Therapy with Erespal in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Ubaidullaev A.M., Mirzakhamidova S.S., Ismailova F.U. Gas exchange under exertion as a predictor of ventricular diastolic dysfunction

Lectures

Chuchalin A.G. Oxidant-antioxidant system and its drug correction

Reviews

Nechaeva G.I., Viktorova I.A., Druk I.V., Vershinina M.V. Displasia of connective tissue: pulmonological aspects

Practical notes

Smetanina M.P. Successfull delivery by patient with cystic fibrosis

Chetin M.V. Diagnostic difficulties of bronchial fore in bodies in children

Information for authors

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, теша 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 второй номер журнала "Пульмонология" за 2004 год. Значительная часть материалов номера посвящена актуальной проблеме — роли наследственных факторов в развитии легочной патологии. Помимо работ, описывающих диагностику (*Т.С.Придвижкина и соавт.*), клинические особенности (*Э.В.Старовойтова и соавт.*; *Н.С.Ефимова и соавт.*) муковисцидоза у детей, хотелось бы привлечь внимание к статье *Т.Е.Гембицкой и соавт.*, в которой поднимаются вопросы организации помощи и диспансерного наблюдения взрослых больных с этой патологией. Разработка новых методов диагностики и лечения больных муковисцидозом за последние два десятилетия способствовала улучшению качества жизни данной категории пациентов, а также привела к значительному увеличению продолжительности их жизни в экономически развитых странах. Так, медиана выживаемости больных муковисцидозом в Великобритании составляет в настоящее время 27 лет, в США — 31 год, а в Дании превысила 40 лет. В России продолжительность жизни таких больных не превышает 16 лет. Лишь отдельные больные достигают детородного возраста. В данном номере приводится интересное клиническое наблюдение *М.П.Сметаниной* — случай благополучного родоразрешения пациентки с муковисцидозом.

Статья *Г.И.Нечаевой и соавт.* посвящена описанию другой наследственной патологии — дисплазиям соединительной ткани. Различные клиничко-генетические варианты нарушений синтеза и распада коллагена широко распространены, однако редко диагностируются в клинической практике. Как известно, коллагены являются семейством внеклеточных матриксных белков, играющих важную роль в поддержании целостности органов и тканей, водно-солевого равновесия, участвующих в процессах иммунологической защиты организма, агрегации тромбоцитов и др. Мутации в генах, отвечающих за синтез этих белков, приводят к дефициту активности посттрансляционных ферментов синтеза коллагенов и возникновению таких наследственных болезней, как несовершенный остеогенез, различные типы синдромов Элерса-Данлоса и Марфана, синдром Альпорта, дистрофические формы буллезного эпидермолиза, различные виды хондродисплазий.

Сходные мутации обнаружены также при остеоартрозе, врожденных пороках сердца, аневризмах аорты и сосудов головного мозга, различных вариантах остеопороза и пр.

Другой серьезной проблемой практической медицины считаются болезни, сопровождающиеся избыточным синтезом коллагена, что приводит к развитию склеротических изменений (фиброзирование) внутренних органов. В основе этих заболеваний лежат генетические дефекты, сопровождающиеся снижением активности ферментов, принимающих участие в распаде коллагеновых белков. *Г.И.Нечаева и соавт.* уделяют внимание недостаточно освещенным в нашей литературе пульмонологическим аспектам данной проблемы.

В этом номере журнала представлены также материалы, посвященные важным аспектам клинической пульмонологии, в частности влиянию табакокурения на развитие болезней органов дыхания, и ряд других публикаций.

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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.24-002-02-08

*С.А.Рачина¹, С.Н.Козлов¹, Е.А.Иделеви¹, Д.Н.Бочкарев², В.Б.Кузин³,
Р.Я.Лихачева⁴, С.В.Недогода², А.Г.Романовских⁵, Л.С.Страчунский¹*

ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ВРАЧЕЙ ПОЛИКЛИНИК ОБ ЭТИОЛОГИИ И ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

¹ НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии;

² Волгоградский государственный медицинский университет; ³ Нижегородская государственная медицинская академия; ⁴ Городская поликлиника № 7, Москва;

⁵ Кафедра пульмонологии с курсом фтизиатрии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва

Введение

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, внебольничная пневмония (ВП) по-прежнему остается ведущей причиной заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в развитых странах.

Распространенность пневмоний среди взрослого населения России составляет 5–8 на 1 000 человек [1]. В США ежегодно регистрируется 2–4 млн случаев ВП, по поводу которых совершается около 10 млн врачебных визитов в год [2]. Смертность от ВП у амбулаторных пациентов составляет 1–5 % [3], однако у некоторых категорий пациентов она может достигать 25 % [4]. Общие затраты, обусловленные ВП, составляют в США около 10 млрд долл. в год [5].

Изданные в последние годы многочисленные международные и национальные рекомендации рассматриваются в качестве важного этапа на пути улучшения качества фармакотерапии ВП, так как следование им позволяет достигать оптимального результата лечения при наименьших затратах. В то же время, наличие самых современных рекомендаций не гарантирует их реального изучения врачами и использования в практическом здравоохранении.

Согласно современным данным, в большинстве случаев ВП имеет нетяжелое течение и не требует стационарного лечения [6, 7], при этом основная роль в лечении таких пациентов принадлежит врачам амбулаторной практики.

Цель настоящего исследования заключалась в том, чтобы изучить представления врачей амбулаторно-поликлинической службы об этиологии и тактике лечения нетяжелой ВП, оценить уровень их знаний с точки зрения современных стандартов, проанализировать влияние на уровень знаний таких факторов, как изучение клинической фармакологии (КФ)

в вузе, времени, прошедшего с момента окончания медицинского вуза, а также определить региональные различия в уровне знаний.

Материалы и методы

В 5 городах — Волгограде, Екатеринбурге, Москве, Нижнем Новгороде и Смоленске — в 2000 г. было проведено анкетирование участковых терапевтов и пульмонологов городских поликлиник.

В ходе опроса каждому из врачей предлагалось заполнить специально разработанную анкету, включающую в себя вопросы по этиологии и тактике амбулаторного лечения ВП (табл. 1). Участие врачей в анкетировании было добровольным и анонимным.

Оценка уровня знаний проводилась в соответствии с национальными рекомендациями по лечению ВП у взрослых: приложение к Приказу № 300 Минздрава РФ "Об утверждении стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких" [8], учебно-методическим пособием для врачей "Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых" Комиссии по антибиотической политике при Минздраве РФ [9].

В ходе исследования оценивались знания врачей по 2 показателям:

- уровень знаний этиологии ВП. При оценке этого показателя анализировались ответы респондентов на вопрос 4 анкеты;
- уровень знаний тактики антибактериальной терапии ВП. При анализе этого показателя для каждого респондента подсчитывалось количество баллов, полученных при ответах на вопросы 5, 6, 7, 8, 10, 12. Исходя из суммы баллов, которая могла варьироваться от 0 до 12, по уровню знаний респонденты делились на 3 группы: < 6 баллов — низкий

Анкета

1. Специальность, по которой Вы работаете.
2. Как давно Вы закончили медицинский вуз?
3. Изучали ли Вы клиническую фармакологию в вузе?
4. Укажите наиболее частых возбудителей ВП.
5. Укажите три антибиотика выбора для амбулаторного лечения ВП.
6. Основной критерий прекращения антибактериальной терапии ВП.
7. Какова, по Вашему мнению, средняя длительность антибактериальной терапии ВП?
8. Какой путь введения антибиотиков при амбулаторном лечении пневмонии Вы предпочитаете?
9. При назначении каких АБП у взрослых доза должна рассчитываться на массу тела?
10. Меняете ли Вы антибиотики в процессе лечения ВП? Если да, уточните причину (причины).
11. На какой день приема АБП проводится первичная оценка его эффективности?
12. Назначаете ли Вы комбинацию АБП при лечении ВП? Если да, укажите комбинации антибиотиков, которые Вы считаете целесообразными, а также цель (цели) назначения комбинаций.
13. Расположите в порядке убывания значимости критерии выбора АБП для лечения ВП.
14. Какие группы препаратов, по Вашему мнению, должны назначаться одновременно с антибиотиками при лечении ВП?

уровень знаний, 6–9 баллов — средний уровень знаний, ≥ 10 баллов — высокий уровень знаний.

Данные обрабатывались с использованием компьютерной программы *LRTI Treatment Evaluation*, разработанной на основе базы управления данными *Microsoft Access* для *Windows 2000*. Статистический анализ выполнялся в системе *SAS* (программный пакет *SAS Institute*, США, версия 8.2). Описательная статистика, включающая в себя количество наблюдений, частоту и долю (в %) от общего числа случаев, была произведена для всех анализируемых показателей.

Для анализа ряда параметров респонденты были распределены на подгруппы в соответствии со следующими характеристиками: время, прошедшее с мо-

мента окончания медицинского вуза (менее 5 лет назад, 5–10 лет назад, более 10 лет назад), изучения КФ в вузе (изучали или не изучали), номер центра. Оценка влияния указанных факторов на уровень знаний этиологии и тактики лечения ВП проводилась с использованием логистической регрессионной модели.

Результаты исследования

В опросе приняли участие 250 врачей из 19 поликлиник. Почти все опрошенные — по специальности участковые терапевты (98,8 %), большинство из них (74,0 %) изучали КФ в вузе. Во всех центрах преобладали врачи, завершившие обучение в медицинском

Таблица 2

Характеристика респондентов (% от общего числа)

Центр	Специальность		Изучение КФ в вузе		Время, прошедшее с момента окончания вуза		
	Участковый терапевт	Пульмонолог	Изучали	Не изучали	Менее 5 лет	5–10 лет	Более 10 лет
Волгоград ($n = 50$)	100,0	—	80,0	20,0	20,0	8,0	72,0
Екатеринбург ($n = 41$)	97,6	2,4	85,4	14,6	26,8	24,4	48,8
Москва ($n = 22$)	9,1	90,9	59,1	40,9	9,1	18,2	72,7
Нижний Новгород ($n = 64$)	100,0	—	78,1	21,9	7,8	34,4	57,8
Смоленск ($n = 73$)	100,0	—	64,4	35,6	16,4	9,6	74,0
Всего ($n = 250$)	98,8	1,2	74,0	26,0	16,0	18,8	65,2

Таблица 3

Наиболее частые возбудители ВП (% от числа респондентов)

Возбудитель	Волгоград (n = 50)	Екатеринбург (n = 41)	Москва (n = 22)	Нижний Новгород (n = 64)	Смоленск (n = 73)	Всего (n = 250)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	86,0	95,1	81,8	92,2	95,9	91,6
Вирусы	52,0	34,1	31,8	29,7	30,1	38,4
Атипичные микро- организмы (микоплазмы, хламидии и др.)	64,0	26,8	45,5	37,5	26,0	35,2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2,0	12,2	50,0	39,1	24,7	24,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	14,0	12,2	27,3	25,0	15,1	18,4
Анаэробы	4,0	14,6	13,6	21,9	1,4	10,4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	8,0	7,3	18,2	1,6	2,7	5,6

вузе более 10 лет назад — от 48,8 % опрошенных (Екатеринбург) до 74,0 % (Смоленск) (табл. 2).

Среди возбудителей ВП респонденты всех центров наиболее часто указывали пневмококк — 91,6 %, реже назывались атипичные микроорганизмы — от 26,0 % (Смоленск) до 64,0 % (Волгоград). Значение вирусов как основных возбудителей ВП отмечали 38,4 % опрошенных, чаще всего их указывали в Волгограде и Екатеринбурге (табл. 3). В 24,4 % случаев в числе наиболее частых возбудителей ВП называлась гемофильная палочка, в 18,4 % — золотистый стафилококк.

В качестве антибиотика выбора при амбулаторном лечении ВП чаще всего указывались Азитромицин и Амоксициллин — 63,2 % и 57,6 %; реже отмечался Эритромицин (табл. 4). Выбор антибактериальных препаратов (АБП) в центрах имел ряд особенностей. Так, в Смоленске и Нижнем Новгороде в числе пре-

паратов выбора также указывали Бензил-пенициллин, в Москве и Екатеринбурге — Амоксициллин/клавуланат. Гентамицин в качестве препарата выбора для лечения ВП в амбулаторных условиях был отмечен 32,4 % врачей.

Комбинированную антибактериальную терапию при лечении ВП обычно назначают 52,4 % опрошенных, чаще всего в Екатеринбурге и Смоленске (68,3 % и 58,9 %). Среди используемых комбинаций АБП наиболее часто указывались Ампициллин с Гентамицином и Амоксициллин с Эритромицином — 45,8 % и 34,4 % (табл. 5). Врачами Волгограда и Москвы также часто упоминалась комбинация Ампициллина и Ко-тримоксазола, медиками Нижнего Новгорода — Гентамицина и Ципрофлоксацина.

Отвечая на вопрос о предпочтительном пути введения антибиотиков при лечении ВП в амбулаторных условиях, 53,2 % респондентов отметили перо-

Таблица 4

Антибиотики выбора для амбулаторного лечения ВП (% от числа респондентов)

АБП	Волгоград (n = 50)	Екатеринбург (n = 41)	Москва (n = 22)	Нижний Новгород (n = 64)	Смоленск (n = 73)	Всего (n = 250)
Азитромицин	56,0	46,3	59,1	65,6	76,7	63,2
Амоксициллин	72,0	65,9	45,5	56,3	47,9	57,6
Эритромицин	70,0	46,3	27,3	45,3	60,3	53,2
Бензилпенициллин	18,0	24,4	36,4	42,2	54,8	37,6
Гентамицин	32,0	34,1	36,4	31,3	31,5	32,4
Амоксициллин/клавуланат	28,0	56,1	45,5	25,0	15,1	29,6
Линкомицин	24,0	12,2	22,7	28,1	9,6	19,2
Ко-тримоксазол	—	14,6	27,3	4,7	2,7	7,2

Таблица 5

Комбинации антибиотиков для амбулаторного лечения ВП (% от числа респондентов, назначающих комбинированную терапию)

АБП	Волгоград (n = 21)	Екатеринбург (n = 28)	Москва (n = 11)	Нижний Новгород (n = 28)	Смоленск (n = 43)	Всего (n = 131)
Ампициллин + Гентамицин	19,0	64,3	63,6	25,0	55,8	45,8
Амоксициллин + Эритромицин	23,8	39,3	18,2	50,0	30,2	19,8
Гентамицин + Ципрофлоксацин	23,8	7,1	9,1	28,6	23,3	19,8
Ампициллин + Ко-тримоксазол	33,3	10,7	36,4	17,9	16,3	19,8
Доксициклин + Ко-тримоксазол	19,0	17,9	18,2	17,9	14,0	16,8
Линкомицин + Амоксициллин	—	—	—	3,6	—	0,8
Пенициллин + Гентамицин	—	—	—	—	1,4	0,8

ральный, 46,8 % — внутримышечный путь введения, при этом в Нижнем Новгороде большинство респондентов отдали предпочтение последнему.

Смену одного АБП на другой при лечении ВП обычно производят 94,4 % опрошенных. При этом в качестве основной причины смены антибиотиков 95,3 % врачей указали неэффективность предшествующей антибактериальной терапии. В то же время, в Екатеринбурге, Москве и Смоленске частым поводом для смены АБП был риск развития "привыкания" микроорганизмов к антибиотикам в процессе лечения (что отметили 39,5, 22,7 и 13,0 % респондентов соответственно).

В качестве основного критерия завершения антибактериальной терапии ВП большинство врачей указали "рентгенологическое разрешение пневмонии" (рис. 1). Ориентироваться на динамику клинических симптомов для определения целесообразности завер-

шения антибактериальной терапии (АБТ) будут 42,0 % опрошенных — от 30,1 % (Смоленск) до 66,0 % (Волгоград); 6,0 % респондентов рассматривают в качестве критерия отмены АБП нормализацию лабораторных параметров, таких как СОЭ.

В качестве основного критерия выбора АБП для лечения ВП чаще всего указывались действие на основных возбудителей и стоимость антибиотика (рис. 2). При этом стоимость имела наибольшее значение в Волгограде, Нижнем Новгороде и Смоленске; 18,0 % респондентов при выборе АБП в первую очередь ориентируются на возможность перорального приема препарата, для 16,0 % врачей определяющим фактором является доступность антибиотика.

Отвечая на вопрос о других группах лекарственных средств (ЛС) для лечения пациентов с ВП, более половины врачей считают целесообразным назначение одновременно с антибиотиками витаминов и антигис-

Таблица 6

Группы ЛС, которые должны назначаться при ВП одновременно с антибиотиками (% от числа респондентов)

Группа ЛС	Волгоград (n = 50)	Екатеринбург (n = 41)	Москва (n = 22)	Нижний Новгород (n = 64)	Смоленск (n = 73)	Всего (n = 250)
Витамины	40,0	63,4	45,5	70,3	64,4	59,2
Антигистаминные препараты	38,0	39,0	54,5	79,7	58,9	56,4
Нистатин	28,0	53,7	68,2	65,6	35,6	47,6
Иммуномодуляторы	18,0	46,3	27,3	48,4	28,8	34,4
НПВС	8,0	9,8	4,5	15,6	12,3	11,2
Бронхолитики	2,0	2,4	—	1,6	2,7	2,0
Отхаркивающие средства и муколитики	4,0	—	—	1,6	4,1	2,4
Ни одна из перечисленных групп	30,0	4,9	—	—	5,5	8,4



Рис. 1. Основной критерий завершения антибактериальной терапии ВП (% от числа респондентов)

таминных препаратов (табл. 6); 47,6 % будут назначать противогрибковые ЛС, такие как Нистатин, 34,4 % — иммуномодуляторы, 11,2 % — нестероидные противовоспалительные средства. При этом антигистаминные ЛС наиболее часто упоминались в Нижнем Новгороде и Смоленске, противогрибковые ЛС — в Москве и Нижнем Новгороде, иммуномодуляторы — в Нижнем Новгороде и Екатеринбурге.

При оценке уровня знаний респондентов оказалось, что правильные ответы на вопросы, касающиеся этиологии ВП, дали 16,4 % опрошенных, частично правильно отвечали 68,0 % респондентов, неправильно — 15,6 % (рис. 3).

Высокий уровень знаний о тактике антибактериальной терапии был характерен для 17,2 % опрошенных, в то же время у 47,6 % отмечался средний, а у 35,2 % — низкий уровень знаний (рис. 4).

Обсуждение результатов

Результаты исследования показали, что большинство респондентов не имели четкого представления

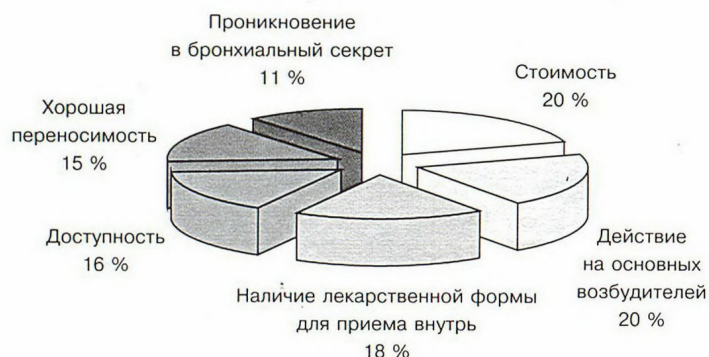


Рис. 2. Основной критерий выбора антибактериальных препаратов при ВП (% от числа респондентов)



Рис. 3. Уровень знаний этиологии ВП (% от числа респондентов)

об этиологии ВП. Наряду с пневмококком и атипичными микроорганизмами достаточно часто среди ведущих возбудителей ВП упоминались золотистый стафилококк и анаэробы (табл. 3). Как свидетельствуют данные многих исследований, роль *Staphylococcus aureus* в этиологии нетяжелой ВП является незначительной [2, 10]. Анаэробы также встречаются редко, преимущественно у пациентов с факторами риска аспирации, при плохой гигиене и заболеваниях полости рта, в случае осложненного течения заболевания [11–14]. Отмечалась переоценка значимости вирусов в этиологии ВП, особенно в Волгограде (52,0 % респондентов). Как известно, первично вирусные поражения легких встречаются достаточно редко [15]. Чаще респираторные вирусы, повреждая слизистую дыхательных путей, нарушая мукоцилиарный клиренс и функции клеток иммунной системы, способствуют присоединению бактериальной инфекции и развитию вторичных бактериальных пневмоний [16].

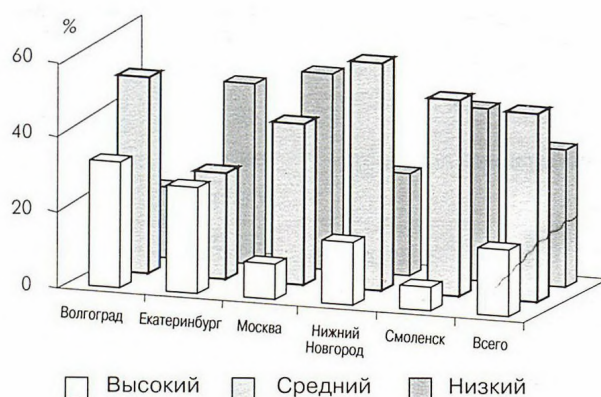


Рис. 4. Уровень знаний тактики антибактериальной терапии ВП (% от числа респондентов)

Среди антибиотиков выбора для амбулаторного лечения ВП большинство врачей указывали азитромицин и амоксициллин (табл. 4), что соответствует современным рекомендациям. В то же время, 32 % рассматривали в качестве препарата выбора гентамицин, который характеризуется низкой активностью в отношении основных возбудителей ВП, может вызывать серьезные нежелательные лекарственные реакции (НЛР), а также не имеет лекарственной формы для приема внутрь [17], что обуславливает его непригодность для применения в амбулаторной практике.

Существенная часть врачей (37,6 %) считала препаратом выбора Бензилпенициллин, который сохраняет активность в отношении *Streptococcus pneumoniae* — только одного из ключевых возбудителей ВП, причем отсутствие пероральной лекарственной формы создает неудобства для его применения в амбулаторной практике [18, 19].

Как показали результаты анкетирования, комбинации антибиотиков при лечении ВП в амбулаторной практике назначали более половины опрошенных. При этом большинство из указываемых врачами комбинаций АБП (табл. 5) являются нерациональными с точки зрения фармакодинамики препаратов и не встречаются в современных рекомендациях [9, 10, 20, 21]. Кроме того, такое сочетание антибиотиков не соответствует задачам, которые ставят перед собой врачи при использовании комбинированной АБТ (как указывалось в анкетах, расширение спектра активности антибиотиков, синергизм в отношении основных возбудителей ВП).

Несмотря на отсутствие достоверных данных о преимуществе парентеральных лекарственных форм антибиотиков по сравнению с пероральными при лечении нетяжелой ВП, на что обращается особое внимание в современных международных и российских рекомендациях [9, 12–14, 20], почти половина опрошенных врачей (46,8 %) считала парентеральный путь введения лекарств предпочтительным у амбулаторных пациентов.

Как показал опрос, замену одного АБП другим при лечении ВП производили 94,4 % врачей. При этом достаточно часто упоминался такой фактор, как "предупреждение привыкания микроорганизмов к антибиотикам". Несмотря на сложность проблемы селекции резистентных штаммов в процессе лечения, следует отметить, что замена эффективного АБП другим, имеющим сходный спектр активности и возможную перекрестную резистентность, не обязательно приведет к устранению селективного давления. К тому же выбранный альтернативный антибиотик может оказаться менее эффективным и более токсичным, что будет приводить к удлинению сроков антибактериальной терапии, повышению риска развития НЛР и может потребовать дополнительной коррекции проводимой терапии. Смена эмпирически выбранного антибиотика широкого спектра действия на препарат с более узким спектром может быть

обоснована только после получения результатов микробиологического исследования, демонстрирующих активность выбранного препарата в отношении выделенного возбудителя [22]. Однако такая тактика нецелесообразна при лечении нетяжелой ВП.

В качестве основного критерия завершения антибактериальной терапии ВП большинство врачей рассматривали рентгенологическое разрешение пневмонии (рис. 1). Как известно, сроки исчезновения рентгенологических симптомов пневмонии в значительной степени отстают от клинического выздоровления [23, 24]. Продолжение антибактериальной терапии до полного рентгенологического разрешения не улучшает исходы лечения пациентов с ВП и поэтому считается нецелесообразным.

При ответе на вопрос о группах ЛС, которые нужно назначать пациентам с ВП, только 8 % считали достаточным применение одних антибиотиков. Большинство врачей убеждены в необходимости назначения при ВП витаминов, антигистаминных ЛС, местных противогрибковых препаратов, иммуномодуляторов и др. (табл. 6). Следует отметить, что эффективность большинства из указанных групп препаратов не доказана контролируемыми клиническими исследованиями, а ряд из них может оказывать неблагоприятное влияние на течение пневмонии. Так, установлено, что антигистаминные препараты первого поколения (Дифенгидрамин и др.) могут усиливать бронхиальную обструкцию за счет увеличения вязкости мокроты, часто вызывают НЛР (седативный эффект, ухудшение когнитивных функций). Убедительно доказана неспособность антигистаминных препаратов предотвращать развитие аллергических реакций при использовании других ЛС, в частности антибиотиков [25].

Анализ представлений об этиологии ВП в целом показал достаточно низкий уровень знаний врачей, принимавших участие в исследовании (рис. 3). Примерно такая же ситуация наблюдалась при оценке представлений врачей о тактике антибактериальной терапии ВП (рис. 4).

В ходе анализа выявлены некоторые различия в уровне знаний врачей между центрами. Так, например, в Волгограде количество врачей с высоким уровнем знания этиологии ВП достоверно больше, чем в Нижнем Новгороде, а их представления о тактике АБТ существенно лучше, чем у врачей Москвы и Смоленска.

Однако в ходе регрессионного анализа значимого влияния времени, прошедшего с момента окончания медицинского вуза, изучения КФ в вузе и места работы на уровень знаний этиологии и тактики антибактериальной терапии ВП выявлено не было.

Выводы

1. Отмечен низкий уровень знаний врачей амбулаторно-поликлинической службы в отношении этиологии и тактики антибактериальной терапии вне

больничной пневмонии, переоценка значимости препаратов с недоказанной при ВП клинической эффективностью.

2. Обнаруженные недостатки указывают на необходимость активного внедрения национальных стандартов диагностики и лечения ВП в практику здравоохранения и разработки образовательных программ для врачей с учетом особенностей, выявленных в каждом регионе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Болезни органов дыхания. Мед. газета 2000; 43: 8–9.
2. Ewig S., Torres A. Community-acquired pneumonia: *Staphylococcus aureus* In: Marrie T.J., ed. Community-acquired pneumonia. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2001. 475–485.
3. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A. et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. J.A.M.A. 1996; 275: 134–141.
4. Baldwin D.R., Macfarlane J.T. Community-acquired pneumonia. In: Armstrong D., Cohen J., eds. Infectious diseases. London: Harcourt Publishers Ltd; 1999. 27.1–27.10.
5. Lave J.R., Lin C.J., Fine M.J., Hughes-Gromwick P. Cost of treating patients with community-acquired pneumonia. Semin. Respir. Crit. Care Med. 1999; 20: 189–197.
6. Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией. Клин. микробная и антимикроб. химиотер. 2001; 3: 54–68.
7. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia N. Engl. J. Med. 1997; 336: 243–250.
8. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных неспецифическими заболеваниями легких (взрослое население): Приложение к Приказу № 300 Минздрава РФ "Об утверждении стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких" от 09.10.98. М.; 1998.
9. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых: Учеб.-метод. пособие для врачей / Навашин С.М., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б. и др. М.: РМ-Вести; 1998.
10. Blanquer J., Blanquer R., Borrás R. et al. Aetiology of community acquired pneumonia in Valencia, Spain: a multicentre prospective study. Thorax 1991; 46: 508–511.
11. Bartlett J.G. Anaerobic bacterial infections in the lung and pleural space. Clin. Infect. Dis. 1993; 16 (suppl. 4): 443–445.
12. 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.
13. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1730–1754.
14. 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 the Canadian Thoracic Society. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 383–421.
15. Cate T.R. Viral pneumonia due to influenza and parainfluenza viruses and adenoviruses. In: Marrie T.J., ed. Community-acquired pneumonia. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2001. 593–616.
16. Cate T.R. Impact of influenza and other community-acquired viruses. Semin. Respir. Infect. 1998; 13: 17–33.
17. Gilbert D.N. Aminoglycosides. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. 307–336.
18. Сидоренко С.В., Козлов С.Н. Группа пенициллинов. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Боргес; 2002. 47–55.
19. Mandell G.L., Perti W.A., Jr. Penicillins, cephalosporins, and other β -lactam antibiotics. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. 1073–1102.
20. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. М.; 2003.
21. Medicare and medicaid statistical supplement, 1995. Hlth Care Financ. Rev. 1995; 16 (September).
22. Kollef M.H. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. Crit. Care 2001; 5: 189–195.
23. MacFarlane J.T., Miller A.C., Smith W.H.O. et al. Comparative radiographic features of community-acquired legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, Mycoplasma pneumoniae, and psittacosis. Thorax 1984; 39: 28–33.
24. Mittl R.L. Jr, Schwab R.J., Duchin J.S. et al. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 630–635.
25. Babe K.S., Serafin W.E. Histamine bradykinin, and their antagonists. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. 581–600.

Поступила 04.12.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.24-003.4-053.2-073.756.8

Т.С.Придвижкина, И.А.Кондратов, А.В.Орлов

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ЛЕГОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

COMPUTED TOMOGRAPHY IN ASSESSMENT OF PULMONARY FEATURES OF CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN

T.S.Pridvzhkina, I.A.Kondratiev, A.V.Orlov

Summary

The aim of our study was to assess the efficacy of high resolution computed tomography (HRCT) in detection of pulmonary signs of cystic fibrosis. We examined 55 CF children using CT.

The most frequent pulmonary findings were bronchiectasis — in 47 patients (85 %), bronchial wall thickening in 42 patients (76 %), mosaic perfusion in 39 patients (71 %), centrilobular nodules in 24 patients (38 %), mucous plugging in 23 patients (42 %). Less frequent findings were atelectasis in 15 (27 %), lymphatic nodules enlargement in 12 (22 %), bullae in 4 (7 %), pneumothorax in 2 (3.6 %) patients.

To evaluate reversibility of these disorders 9 patients were reassessed after the treatment, 13 patients were investigated repeatedly in 2 years. Serial CT scans allowed assessment of the evolution of pulmonary abnormalities.

The CT was found to be more accurate method than the routine chest X-ray examination when assessing spread, severity and dynamics of pulmonary lesions in cystic fibrosis patients.

Резюме

Целью исследования являлась оценка эффективности компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) в идентификации легочных проявлений муковисцидоза. КТ-исследование было проведено 55 пациентам с установленным диагнозом муковисцидоза. Наиболее частыми легочными проявлениями заболевания оказались бронхоэктазы, которые выявлены у 47 (85 %) детей, утолщение бронхиальной стенки — у 42 (76 %), мозаичная перфузия — у 39 (71 %), центрилобулярные узелки — у 24 (38 %), слизистые пробки — у 23 (42 %). Менее частыми патологическими проявлениями было увеличение лимфатических узлов в корнях легких — у 12 (22 %) детей, ателектазы — у 15 (27 %), буллы у 4 (7 %), пневмоторакс — у 2 (3,6 %).

Для оценки обратимости этих проявлений 9 пациентов были обследованы до и после стационарного лечения, 13 пациентов были обследованы повторно через 2 года. КТ позволила оценить эволюцию легочных изменений в течение этого периода.

КТ в результате исследования признана более точным методом, чем стандартная рентгенография в оценке распространенности, тяжести и динамики легочных проявлений у пациентов с муковисцидозом.

Муковисцидоз (МВ) — наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (трансмембранного регулятора МВ) и характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем. Заболевание наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу, протекает тяжело и имеет неблагоприятный прогноз [1–3]. Проявления МВ

многообразны, но в клинической картине доминируют бронхолегочные изменения, определяя его течение и прогноз у 95 % больных [2].

На сегодняшний день рентгенография органов грудной клетки остается важным и необходимым этапом в оценке состояния легких у больных МВ [1, 4, 5]. Это недорогое, повсеместно доступное исследо-

вание, которое позволяет выявить широкий спектр патологических изменений. Рентгенография обеспечивает достаточную информацию для постановки диагноза у части пациентов и определения тактики лечения. К сожалению, возможности традиционной рентгенографии имеют объективные пределы. Рентгенодиагностика МВ легких возможна лишь у больных с тяжелой и в некоторых случаях со среднетяжелой формами заболевания [4, 6].

Одним из фундаментальных методов лучевой диагностики заболеваний легких в настоящее время стала компьютерная томография. Особенно заметно улучшает передачу тонких морфологических элементов в легочной ткани и открывает новые возможности распознавания бронхоальвеолярной системы компьютерная томография высокого разрешения (*High Resolution CT*) — КТВР [7–11].

По данным многих исследований [5, 8, 12, 13], КТ, и особенно КТВР, помогает выявить и оценить большинство изменений легочной паренхимы и бронхов, характерных для МВ. Тонкослойная КТ дает возможность определять специфические и наиболее клинически значимые патологические изменения, такие как бронхоэктазы, перибронхиальные утолщения, слизистые пробки и эмфизема. Она также позволяет более точно оценивать распространенность и тяжесть поражения в связи с отсутствием наслоения структур, наибольшего недостатка рентгенографии грудной клетки [4, 7, 12]. Вместе с тем объективизация в определении ведущих признаков, характерных для легочных проявлений МВ, признана трудной задачей, а характеристика степени поражения легочной ткани определяется авторами по-разному [5, 10, 11, 13–15].

Целью настоящей работы явилась разработка компьютерно-томографических признаков МВ, оценка характера поражения легких в динамике и результатов лечения.

Материал и методы

С января 1998 г. по март 2001 г. мы наблюдали за состоянием 55 детей, страдающих МВ, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении детской городской больницы Св. Ольги. Диагноз МВ подтвержден потовыми пробами и генетически. Возраст больных от 3 до 16 лет (средний — 10,8 года). Для каждого пациента повторялись функциональные легочные тесты в течение 2 нед. после КТ, включающие в себя определения ЖЕЛ, форсированного объема выдоха за 1 с. Выполнено 84 компьютерно-томографических исследования органов грудной клетки.

КТ органов грудной клетки была сделана всем пациентам с впервые выявленным диагнозом, а также пациентам с ранее диагностированным МВ при плановых госпитализациях. У всех больных были найдены изменения в легких, причем у 8 (14,5 %) они не выявлялись прежде на рентгенограммах. Девяти пациентам проводилось повторное КТ-исследование

непосредственно после окончания интенсивной медикаментозной и физиотерапии в условиях стационара.

Исследование проводилось на компьютерном томографе *Somatom AR.SP* ("Сименс"). Методика исследования включала в себя непрерывное сканирование с применением спиральной программы, при этом толщина среза составляла 5 мм, а интервал восстановления — 4 мм, а также сканирование по программе КТВР с толщиной среза 1 мм и шагом томографии 10–20 мм. При повторном исследовании больного использовалась только высокоразрешающая программа.

При анализе данных КТ в расчет принимались следующие изменения:

- наличие/отсутствие инфильтративных изменений;
- увеличение лимфатических узлов средостения и корней легких;
- наличие, характер и распространенность бронхоэктазов (БЭ);
- характеристика перибронхиальных утолщений (ПБУ);
- наличие и распространенность слизистых пробок (СП);
- наличие/отсутствие буллезных изменений;
- центрилобулярные узелки (заполненные слизью расширенные терминальные бронхиолы);
- зоны мозаичной перфузии (МП);
- ограниченный пневмоторакс;
- плевральные изменения;
- ателектазы.

Результаты и обсуждение

По данным *Muller N.L.*, сравнение результатов биопсий легочной ткани с интерпретацией рентгенограмм показывает, что рентгеновская картина расценивается как нормальная у 10–15 % пациентов с инфильтративными поражениями, у 30–50 % — с бронхоэктазами и у 20–60 % больных с эмфизематозными изменениями [5]. В связи с тем, что бронхография больным с муковисцидозом не рекомендована, КТ остается единственным методом, позволяющим убедительно визуализировать бронхоэктазы.

Практическое использование КТ в оценке состояния легочной паренхимы, верификации бронхоэктазов (БЭ) и слизистых пробок было достаточно подробно описано в работах отечественных и зарубежных авторов [5, 8, 12–15]. В отличие от классической рентгенографии, КТВР зарекомендовала себя как более эффективный способ распознавания диффузных поражений легочной ткани. Причиной тому служит суперпозиционность изображения на рентгенограмме и невысокая контрастность мелких структур легких [14].

В нашем исследовании бронхоэктазы выявлены у 47 (85 %) детей. У всех пациентов определялась полисегментарная локализация поражения. Наиболее частая локализация — сегменты верхней доли правого легкого (40 детей — 85 %). В соответствии с классификацией *Webb W.R.* выделяли цилиндрические,

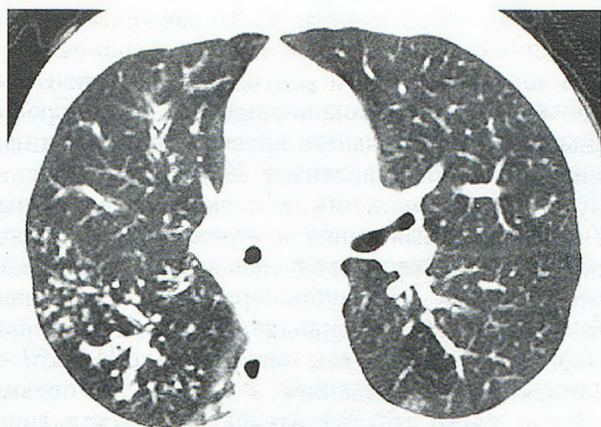


Рис. 1. Компьютерная томограмма больной Б. 9 лет. Начальные изменения периферических отделов бронхов S2 правого легкого: центрилобулярные узелки — расширенные и заполненные слизью терминальные бронхиолы, слизистые пробки в периферических бронхоэктазах



Рис. 2. Компьютерная томограмма больного Г. 13 лет. Распространенные бронхоэктазы в верхних долях обоих легких. Просветы бронхов частично заполнены слизью, стенки неравномерно утолщены. Ограниченный пневмоторакс справа. Субплевральная булла



Рис. 3. Компьютерная томограмма больной Т. 12 лет. Субсегментарный фиброателектаз S3 левого легкого, варикозные и кистозные бронхоэктазы. Цилиндрические бронхоэктазы в верхней доле правого легкого с неравномерно утолщенными стенками

варикозные или кистозные БЭ. Цилиндрические БЭ выявлены у 16 (34 %) детей, сочетание цилиндрических и кистозных — у 22 (47 %), сочетание цилиндрических, кистозных и варикозных — у 3 детей (6 %).

По данным *Padley et al.* [8], БЭ выявляются у большинства пациентов с тяжелой или среднетяжелой формами МВ, причем в одной трети случаев они ограничиваются вовлечением в процесс проксимальных бронхов — так называемые "центральные бронхоэктазы", а у двух третей пациентов расширены как центральные отделы бронхов, так и периферические, что полностью совпадает с данными нашего исследования. Центральные расположенные БЭ в нашем исследовании определялись у 11 (23 %) пациентов, у остальных 36 (76 %) — БЭ наблюдались и в более периферических генерациях бронхов (рис. 4, 5).

Перибронхиальные утолщения оценивались в периферических отделах легких. *Shan R.M. et al.* (1997) оценивали толщину стенки бронха в миллиметрах, выделяя 3 степени процесса: максимальную толщину стенки менее 2 мм, от 2 до 4 мм и более 4 мм. На наш взгляд, корректнее сравнивать толщину стенки бронха с диаметром рядом лежащего сосуда. У наших пациентов перибронхиальные утолщения выявлены у 76 % — у 42 пациентов. Утолщения легкой степени (не превышающие одного диаметра рядом лежащего сосуда) определялись у 26 больных — 47 %, средней и тяжелой степени (толщина стенки от 1 до 2 диаметров сосуда или более 2 диаметров) у 10 и 6 детей соответственно. 25 (45 %) детей имели ПБУ в 1–5 сегментах, у остальных — ПБУ выявлялись более чем в 5 сегментах (рис. 2, 3). Утолщение бронхиальной стенки отражает наличие хронического инфицирования и перибронхиального воспаления, а в дальнейшем — и фиброза. Эти изменения возможно обнаружить у пациентов на ранних этапах заболевания, причем независимо от наличия бронхоэктазов [13]. Утолщение стенок проксимальных бронхов верхней доли правого легкого может быть первым признаком патологического процесса в легких при МВ [8].

Заполненные содержимым бронхи, или так называемые слизистые пробки выявлены у 32 (58 %) детей (рис. 1, 6). В работе *Bhalla et al.* [14] подчеркивается крайняя важность обнаружения слизистых пробок, так как именно они играют ведущую роль в патогенезе легочных изменений при МВ. Найти слизистые пробки, особенно в незначительно расширенных бронхах, на обычных рентгенограммах достаточно затруднительно, так как возникают проблемы с дифференциацией их от кровеносных сосудов. Такой вопрос легко разрешим при КТ, если есть возможность проследить ход сосуда на рядом лежащих срезах [13].

КТВР дает возможность оценить наличие морфологических изменений на уровне терминальных бронхиол, выражающееся в появлении большого количества центрилобулярных узелков — ветвистых или узелковых уплотнений в периферических зонах



Рис. 4. Компьютерная томограмма больного Б. 14 лет. Кистозные бронхоэктазы в верхней доле правого легкого



Рис. 5. Компьютерная томограмма больного С. 10 лет. Центральные и периферические цилиндрические бронхоэктазы в верхней доле правого легкого, частично заполненные слизью



Рис. 6. Компьютерная томограмма больной Р. 12 лет. Варикозные бронхоэктазы S6 правого легкого. Слизистые пробки в просветах расширенных бронхов средней доли

легких [8]. Центрилобулярные узелки выявлялись у 24 (38 %) больных (рис. 1).

Для легочных проявлений МВ характерно выявление зон мозаичной перфузии (*mosaic perfusion*) — четко отграниченных участков пониженной плотности легочной ткани [10, 11]. Такие зоны относительно

повышенной прозрачности часто возникают вокруг заполненных слизью бронхов. Этот феномен возникает в зонах сниженной вентиляции легочной ткани из-за рефлекса вазоконстрикции, вызывающего уменьшение регионального кровотока [10]. Эти изменения нами были выявлены у 39 (71 %) детей.

Буллезные изменения в легких обнаружены у 4 (7 %) детей. Выявление и уточнение локализации тонкостенных булл имеет большое практическое значение, так как при субплевральной локализации (рис. 2) они могут приводить к развитию такого грозного осложнения, как пневмоторакс [14, 15].

Ателектазы наблюдались у 15 (27 %) больных. Наиболее часто (60 %) ателектазы выявлялись в околосердечных сегментах легких. У одного пациента был найден длительно существующий ателектаз всей верхней доли с уменьшением объема правого легкого и смещением средостения.

Ограниченный пневмоторакс был обнаружен у 2 (3,6 %) детей. Увеличения лимфатических узлов корней легких и средостения отмечено нами у 12 (22 %) пациентов.

При повторно проводимых исследованиях в 13 случаях оценивалась динамика изменений легких в течение двух лет. У всех пациентов отмечалось ухудшение КТ-картины в большей или меньшей степени. В 7 случаях выявлялось распространение БЭ на не пораженные ранее сегменты, в 5 случаях наблюдалось увеличение просвета расширенных бронхов — трансформация цилиндрических БЭ в варикозные у 4 человек и появление кистозных БЭ у 1 человека. У 2 пациентов были найдены ранее не определявшиеся буллы.

Количество зон мозаичной перфузии увеличивалось в динамике у пациентов с ухудшением состояния бронхиального дерева — при появлении новых бронхоэктазов, особенно заполненных слизью или заполнении слизью ранее имевшихся бронхоэктазов.

При наблюдении за состоянием здоровья наших пациентов было отмечено, что субсегментарные ателектазы, расположенные в передних, прилежащих к сердцу сегментах, не имеют тенденции расправляться. У 3 детей мы прослеживали такие ателектазы с одной, а у 1 — с обеих сторон в течение полугода и более. Это дало возможность предположить присоединение фиброзных изменений в зонах длительно существующих ателектазов (рис. 3). У 2 детей были выявлены ранее не определявшиеся субсегментарные ателектазы.

9 раз повторное исследование проводилось через 4–6 нед. после окончания стационарного лечения пациента с использованием интенсивной медикаментозной терапии и различных методов физиотерапии. В этих случаях можно было говорить об относительном улучшении КТ-картины: у 8 пациентов выявлялось уменьшение количества слизистых пробок в просвете бронхов, у 5 — уменьшение толщины стенок бронхов, у 7 — уменьшение количества центрилобулярных узелков — заполненных секретом мелких

бронхиол. У всех 9 пациентов было обнаружено уменьшение размеров лимфатических узлов средостения и корней легких.

Улучшение КТ-картины после госпитализации пациента объясняется тем, что массивность перибронхиальных утолщений, распространенность слизистых пробок, увеличение лимфатических узлов отражает активность воспалительного процесса в момент исследования и, следовательно, может значительно меняться под воздействием лечения. Наличие центрилобулярных узелков отражает вовлечение в патологический процесс периферических отделов легких — дилатацию бронхиол, заполнение их просвета слизью, перибронхиальное воспаление. При отсутствии фиброзных изменений на уровне вторичной доли количество и выраженность центрилобулярных узелков также может уменьшаться.

В то же время, такие изменения, как БЭ, фиброателектазы, участки эмфиземы легочной ткани, буллы являются органическими изменениями и характеризуют общую тяжесть длительно существующего патологического процесса.

Таким образом, при динамическом исследовании пациентов появляется необходимость разграничить абсолютно необратимые изменения легких, встречающиеся при муковисцидозе (БЭ, буллы и зоны мозаичной перфузии), и изменения, обратимые или частично обратимые при проведении лечения (значительные перибронхиальные утолщения, распространенные слизистые пробки, большое количество центрилобулярных узелков, увеличенные лимфатические узлы).

Выводы

КТ дает возможность выявлять, а также определять выраженность и распространенность таких изменений легочной паренхимы, как бронхоэктазы, перибронхиальные уплотнения, слизистые пробки в просветах бронхов, центрилобулярные узелки (заполненные слизью расширенные терминальные бронхиолы), зоны мозаичной перфузии, ателектазы, буллы, ограниченный пневмоторакс, увеличение лимфатических узлов.

Несмотря на тенденцию заболевания прогрессировать с годами, КТ дает возможность выявлять временные улучшения и оценивать адекватность терапии, а также помогает клиницистам в правильной оценке тяжести течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз. М.; 1995.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза. Педиатрия 1997; 4: 7–16.
3. Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Муковисцидоз: современный подход к диагностике и лечению. Рус. мед. журн. 1997; 5 (17): 1137–1142.
4. Кевеш О.Л. Клинико-рентгенологическая диагностика и дифференциальная диагностика муковисцидоза у детей и взрослых: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1990.
5. Muller N.L. Clinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. Am. J. Roentgenol. 1991; 157 (6): 1163–1170.
6. Ruzal-Shapiro C. Cystic fibrosis. Radiol. Clin. N. Am. 1998; 36: 143–160.
7. Тюрин И.Е. КТ высокого разрешения в диагностике заболеваний органов дыхания. Мед. визуализация 1999; 3: 36–44.
8. Helbich T.H., Heinz-Peer G., Eichler I. Cystic Fibrosis: CT Assessment of lung involvement in children and adults. Radiology 1999; 213: 537–544.
9. Santamaria F., Grille G., Guidi G. Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? Pediatrics 1998; 101 (5): 908–913.
10. Webb W.R., Mueller N.L., Naidich D.P. High-resolution CT of the lung. New York: Raven Press; 1992.
11. Webb W.R., Mueller N.L., Naidich D.P. Standardized terms for high-resolution computed tomography of the lung: a proposed glossary. J. Thorac. Imag. 1993; 8: 167–185.
12. Brasfield D., Hicks G., Soong S. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: A new scoring system. Pediatrics 1979; 63: 24–29.
13. Maffessanti M., Candusso M., Brizzi F. et al. Cystic fibrosis in children: HRCT findings and distribution of disease. J. Thorac. Imag. 1996; 11: 27–38.
14. Bhalla M., Turcios N., Aponte V. Cystic fibrosis: Scoring system with thin-section CT. Radiology 1991; 179: 783–788.
15. Brody A.S., Molina P.L., Klein J.S., Rothman B.S. High-resolution computed tomography of the chest in children with cystic fibrosis: support for use as an outcome surrogate. Pediatr. Radiol. 1999; 29: 731–735.

Поступила 25.06.01

Э.В.Старовойтова, Ф.П.Романюк, А.В.Орлов

ОСОБЕННОСТИ МИКОПАТОЛОГИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

FEATURES OF MYCOTIC PATHOLOGY IN CYSTIC FIBROSIS CHILDREN

E.V.Starovoitova, F.P.Romanyuk, A.V.Orlov

Summary

Fifty-two children with cystic fibrosis (CF) were examined. An association between risk factors for mycosis and mycoallergosis occurrence in CF children was found. Clinical features of this pathology were reviewed. A relation between systemic mycosis prevalence and CF severity was shown. Diagnosis criteria and management of mycotic infections and allergic complications in CF were developed.

Резюме

Обследованы 52 ребенка с муковисцидозом (МВ). Установлена ассоциация факторов риска развития микозов и микоаллергозов при МВ у детей. Представлены клинические особенности этой патологии. Выявлена зависимость частоты системных форм микозов от степени тяжести МВ. Разработаны критерии диагностики и тактика лечения инфекционных и аллергических осложнений при МВ.

Введение

Одну из серьезных проблем современной пульмонологии представляют хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ), в т. ч. наследственного характера [1], среди них муковисцидоз (МВ) является наиболее распространенным [2] — от 1 : 2 500 [3] до 1 : 5 465 [4].

Причины ХНЗЛ многообразны, но все более значимое место в их спектре в последние годы занимают грибковые заболевания [5]. Полученные данные свидетельствуют о повсеместном и неуклонном росте микопатологии, в т. ч. при МВ. Наиболее распространенными являются респираторные микозы и микоаллергозы, обусловленные грибами рода *Aspergillus spp.*, *Candida spp.* [6]. Многоцентровое, рандомизированное исследование зарубежных авторов показало, что в странах Европы ежегодно возрастает число плесневых микозов, включая пневмомикозы [5]. Ведущая роль среди микопатологии при МВ отводится аллергическому бронхолегочному аспергиллезу, частота которого варьируется, по данным отечественных и зарубежных авторов, от 0,9 до 15 % [7, 8].

A. fumigatus стоит на втором месте по встречаемости в бронхиальном секрете после *Ps. aeruginosae*. Он наряду с *Ps. aeruginosae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* также способен колонизировать нижние дыхательные пути при МВ, индуцируя микопатологию. Факторы патогенности (протеолитические, липолитические и др. ферменты) гриба повреждают эпителиальные барьеры слизистых оболочек органов дыха-

ния, значительно снижают активность ресничек респираторных отделов [9]. Таким образом, нарушается местная защита, что создает условия для активизации условно-патогенной и патогенной микрофлоры.

В то же время известно, что микотические осложнения утяжеляют течение МВ и приводят к его неблагоприятному исходу.

Отсутствие у больных с микопатологией при МВ строго патогномоничных симптомов заболевания, единых лабораторных или иных критериев [10, 11] приводит к поздней диагностике. Анализ данных литературы последних лет по терапии микотических осложнений при МВ показал, что в мире нет общепринятых разработок по диагностике, лечению и профилактике этой патологии. Более того, не разработаны критерии необходимости и сроки назначения антифунгальной терапии [12].

Материалы и методы

За период 1997–2001 гг. нами проанализированы клинико-иммунологические и микологические особенности заболевания течения заболевания у 52 больных (табл. 1).

Диагноз МВ верифицирован генетически (табл. 2) и данными потовых проб у 48 (92,3 %) больных.

С целью выявления микопатологии, уточнения ее этиологического спектра проводилось микологическое обследование: культуральное, микроскопическое, цитогистологическое, иммунологическое, в т. ч. серологическое (ИФА, РИГА) со специфическими диагностикумами.

Таблица 1

Общая характеристика больных МВ (n = 52)

Степень тяжести	Число больных		Пол		Возраст		
	абс.	%	м	ж	0,5-2	3-6	7-14
Легкая	20	38,46	16	4	1	8	11
Средняя	16	30,76	8	8	3	3	10
Тяжелая	16	30,76	8	8	1	3	12
Итого:	52	100,00	32	20	5	14	33

Результаты исследований и их обсуждение

Среди 37 больных с микопатологией у 13 (35,1 %) выявлена мутация F508 в гетерозиготном состоянии и у 12 (32,4 %) F508 — в гомозиготном. При наличии мутации F508 в гетерозиготном состоянии и/или при редкой мутации микопатология наблюдалась у 4 (10,8 %) больных. Среди пациентов с не обнаруженной во время исследования мутацией микопатология была выявлена у 6 (16,2 %). Таким образом, у большинства больных (78,4 %) с микопатологией выявлена мутация F508, которая характеризуется полисистемностью поражения при МВ, тяжестью течения с преобладанием респираторной патологии.

Развитию микопатологии при МВ способствовали многочисленные факторы, в т. ч. антибиотико- (АБ) и гормонотерапия (КС). Изучение частоты применения различных групп АБ выявило наибольшую значимость для больных со среднетяжелым и тяжелым течением МВ применения группы цефалоспоринов II–III поколения и аминогликозидов. При сравнении частоты применения цефалоспоринов и аминогликозидов установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами больных с легкой и тяжелой степенью течения.

Таблица 2

Частота и спектр мутантных генов у больных МВ

Мутантный ген	Число обследованных (n = 48)	
	абс.	%
F508 гомозигота	17	35,4
F508 гетерозигота	15	31,3
Редкие мутации	1	2,1
F508 (гетерозигота) и редкая мутация	4	8,3
Мутация не найдена	11	22,9

Наряду с АБ- и КС-терапией больные подвергались влиянию других ятрогенных факторов (бронхоскопия, фиброгастроскопия, постановка внутривенных катетеров и др.), что чаще встречалось у больных с тяжелым течением МВ. По данным опроса, у 27 (51,9 %) из 52 больных выявлены неблагоприятные бытовые условия (заплесневелые стены в жилых помещениях), которые приводят к развитию микопатологии. По-видимому, для ее развития имеет значение ассоциация факторов риска.

Изучение иммунных параметров показало, что при среднетяжелом и тяжелом течении МВ различий по ряду иммунологических показателей между ремиссией и обострением нет, что объяснимо постоянной активацией иммунной системы антигенами персистирующей микробиоты. Согласно данным литературы [6], известно: активация Т-клеточного звена связана с избыточным насыщением тканевых сред организма эндогенными иммуномодуляторами-цитокинами, и, возможно, это не позволяет проявиться генерализованной микотической инфекции.

У 2 больных МВ микопатология (аллергический бронхолегочный аспергиллез; глоссит и диагностически значимая (10^5 КОЕ/г) колонизация *C. albicans* в кишечнике) развивалась на фоне сопутствующей эндокринной патологии.

При анализе микробиоты у больных МВ установлено, что *Ps. aeruginosa* (в т. ч. *mucosa*, *Ps. cepacea*) значительно чаще наблюдались при среднетяжелом и тяжелом течении МВ, его смешанной форме, в возрасте от 7 до 14 лет. Это повышало риск микопатологии, так как утяжеляло течение МВ и за счет местного повреждения эпителия *Ps. aeruginosa*, тем самым создавая условия для колонизации дыхательных путей грибами, особенно *Aspergillus spp.*

Атопический фон (у 40 (76,9 %) больных) как фактор риска микосенсибилизации и микоаллергоза в последующем наблюдался независимо от степени тяжести МВ.

У 22 (75,9 %) из 29 обследованных больных с МВ были выявлены кистозные, варикозные, центральные бронхоэктазы. При тяжелом течении бронхоэктазы были обнаружены у всех больных.



Рис. 1. Частота высева грибов из биосубстратов дыхательных путей у больных МВ

* — *Fusarium spp.*, *Pseudallesheria boudii*, *Aspergillus spp.* и др.



Рис. 2. Частота выявления специфических антител к микобиоте у больных с МВ

Частота и спектр микобиоты в биосубстратах дыхательных путей, представленные на рис. 1, прямо коррелировали с тяжестью МВ.

Таким образом, у больных с тяжелым течением МВ достоверно чаще ($p < 0,05$) культурально выделялись *C. albicans*, *A. fumigatus* из биосубстратов дыхательных путей (мокрота, бронхиальный секрет).

При серологическом исследовании определяли диагностические титры (ИФА с *C. albicans*, *Penicillium* 1 : 800, *A. fumigatus* 1 : 400) и выше специфических антител, свидетельствующих об инфекционном процессе (рис. 2).

Установлены достоверные различия ($p < 0,05$) между группами больных по частоте обнаружения специфических антител в диагностическом титре. Эта частота нарастает прямо пропорционально тяжести МВ и коррелирует с частотой антигенемии и микопатологии.

У больных МВ помимо поливалентной сенсibilизации к бытовым, пищевым, пылевым и другим аллергенам нарастает частота микогенной сенсibilизации к дрожжеподобной и плесневой группе грибов. Выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) по частоте специфического IgE к грибам (рис. 3) особенно между больными с легким и тяжелым течением МВ. Анализ показателей (специфических IgE и IgG₄) микогенной сенсibilизации показал, что хотя бы к одному виду гриба имела сенсibilизация у

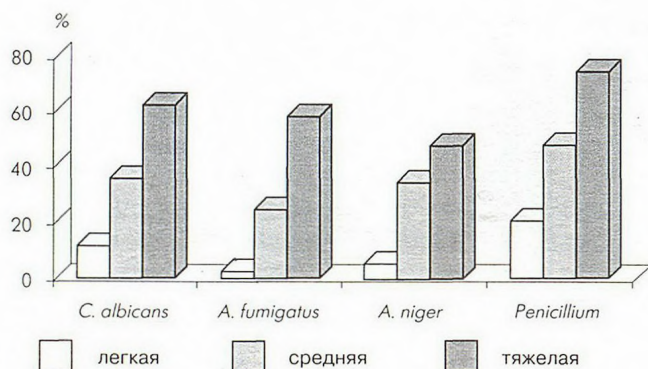


Рис. 3. Частота наличия специфических реагинов IgE у больных с МВ

всех больных с тяжелым течением МВ, у 75 % — со среднетяжелым и у 25 % — с легким.

Клинические проявления, при выявленной нами микопатологии, не имеют специфической патогномичной клинической картины. Среди клинических признаков при вторичном хроническом бронхите кандидо-бактериальной этиологии отмечали влажный кашель с серозной и серозно-гнойной мокротой с беловатыми комочками, физикально — влажные хрипы, рентгенологически — хлопьевидные тени (у 28,6 % — сливного характера) и преимущественно в верхних отделах легких. Бактериальные ассоциации были представлены *S. aureus* и/или *S. pneumoniae*, редко *Ps. aeruginosa*. У больных с кандидозом пищевода отмечали снижение аппетита, необъяснимую рвоту, а при фибро-гастроэзофагоскопии белые творожистые очагово-сливные налеты на гиперемированной, отечной слизистой оболочке с выраженной контактной кровоточивостью и цитогистологическим подтверждением наличия гриба.

Вторичный хронический бронхит бактериально-микст-микотической этиологии, в отличие от вышеуказанного, характеризовался наличием кровохарканья, бронхообструктивного синдрома (БОС), часто встречающейся фебрильной температурой, влажным кашлем, порой приступообразного, надсадного характера, одышкой, физикально-влажными хрипами, в т. ч. крепитирующими и мелкопузырчатыми. Рентгенологически определяли множественные хлопьевидные тени как в верхних, так и нижних отделах легких. У большинства больных с микст-микозами (у 12 из 13 обследованных) выявлены бронхоэктазы: проксимальные, кистозные, варикозные. Данные клинические особенности определялись спектром микобиоты присущей плесневой (*A. fumigatus*) группе. При этом бактериальные ассоциации были представлены *S. aureus* и/или *S. pneumoniae* и значимо чаще — различными видами синегнойной палочки, что наблюдалось значимо чаще, чем у больных с кандидозом бронхов. Одному больному (2,7 %) из 37, имеющих микопатологию, был поставлен диагноз аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА). Кроме того, у 2 больных МВ (табл. 3) установлена бронхиальная астма с ведущим микогенным компонентом (*A. fumigatus* и др.), представляющим риск по развитию в последующем АБЛА.

В результате комплекса специфического обследования микопатология выявлена у 37 (71,2 %) из 52 больных МВ. В табл. 3 и 4 приведен спектр нозологических форм микозов и микоаллергозов, которые выявлялись у больных с МВ на протяжении двух госпитализаций.

Таким образом, при первичном микологическом обследовании микопатология была установлена у 33 (63,5 %) из 52 обследованных, в т. ч. у 14 (87,5 %) из 16 больных с тяжелой степенью, у 13 (81,3 %) из 16 — со среднетяжелой, у 6 (30 %) из 20 — с легким течением МВ. Микст-микозы (*C. albicans*, *A. fumigatus*, *Penicillium*) выявлены у 16 (48,5 %) из 33 больных с микопатологией.

Таблица 3

Микопатология у больных МВ при первичном обследовании

Нозологическая форма	Степени тяжести МВ					
	Легкая (n = 20)		Средняя (n = 16)		Тяжелая (n = 16)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Глоссит	2	10	3	18,8	—	—
Бронхиты:						
(C*)	1	5	3	18,8	3	18,8
(C*, A**)	2	10	2	12,5	2	12,5
(C*, A**, P***)	—	—	—	—	4	25,0
Пневмония (C*)	—	—	—	—	1	6,3
Глоссит и бронхит (C*)	1	5	1	6,3	2	12,5
Глоссит и бронхит (C*) гайморит (A**, A [^] , P***)	—	—	1	6,3	—	—
Глоссит и бронхит (C*, P***)	—	—	1	6,3	—	—
Глоссит и бронхит (A**)	—	—	1	6,3	—	—
Глоссит и бронхит (C*, A**)	—	—	1	6,3	1	—
Пневмония (C*, A**, P***), глоссит и гайморит	—	—	—	—	1	6,3
Итого:	6	30	13	81,3	14	87,5

C* — *C. albicans*, A** — *A. fumigatus*, P*** — *Penicillium*, A[^] — *A. flavus*; n — число обследованных в данной группе.

По мере нарастания степени тяжести основного заболевания увеличивается частота микопатологии, возрастает количество системных форм, в т. ч. микст-микозов. Больные со среднетяжелым течением по частоте и клиническим проявлениям микопатологии существенно не отличаются от больных с тяжелым течением.

Также была выделена группа без микопатологии из 9 больных, но с наличием антигенемии в крови *C. albicans*, *A. fumigatus*. Среди них было 5 детей с легким течением МВ (у 3 больных — *C. albicans* и у 2 — *A. fumigatus*), 3 — со среднетяжелым течением (у 2 — *C. albicans*, у 1 — *A. fumigatus*), 1 (*C. albicans*) — с тяжелым течением МВ. Повышенная ($\geq 10^5$ КОЕ/г) колонизация грибами рода *Candida* кишечного содержимого наблюдалась у 27 (51,9 %) больных из 52 обследованных. Она отмечена у 11 больных с тяжелым течением МВ, у 7 — со среднетяжелым и у 9 — с легким. Следовательно, с нарастанием тяжести основного заболевания увеличивается колонизация кишечника грибами рода *Candida*, что может привести к развитию антигенемии, а далее — микоза.

В динамике с интервалом от 2 до 12 мес. было проведено повторное микологическое обследование у 29 больных, результаты которого представлены в табл. 4.

При повторном микологическом исследовании выявили микопатология у 21 (72,4 %) из 29 обследованных. Из табл. 4 следует, что, как и при первичном обследовании, увеличивается частота и расши-

ряется спектр микопатологии по мере нарастания тяжести МВ (АБЛА и др.). Микст-микозы (*C. albicans*, *A. fumigatus*, *Penicillium*) наблюдали у 16 (76,2 %) из 21 больных с микопатологией.

Таким образом, в динамике при повторном обследовании продолжает нарастать значимость микст-микотических поражений и системных форм микозов.

Повышенная ($\geq 10^5$ КОЕ/г) колонизация кишечника грибами рода *Candida* выявлена у 19 (65,5 %) из 29 обследованных, из них у 9 — с тяжелым течением, у 6 — со среднетяжелым и у 4 — с легким течением МВ. У 6 больных без микопатологии была выявлена антигенемия. Из них у 5 больных — легкое течение (*C. albicans* у 3, *A. fumigatus* у 2), у 1 (*C. albicans*, *A. fumigatus*) — среднетяжелое течение основного заболевания.

Анализ результатов обследования больных позволил разработать диагностический алгоритм микопатологии у больных с МВ (рис. 4), способствующий своевременной диагностике и определению тактики лечения.

Антифунгальная терапия показана при микотических инфекциях или сочетании микоза с микоаллергозом, но не при респираторном аллергозе. Помимо базисной терапии МВ больные получали антифунгальные препараты. Для лечения 5 больных на протяжении 8 госпитализаций (с кандидозом бронхов, эзофагитом, глосситом) применяли Дифлюкан в дозе 5 мг/кг в сутки или Медофлюкон в суточной дозе 8 мг/кг (не более 200 мг). У всех больных отмечали

Микопатология у больных МВ при повторном обследовании

Нозологическая форма	Степени тяжести МВ					
	Легкая (n = 9)		Средняя (n = 8)		Тяжелая (n = 12)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Глоссит	1	11,1	—	—	—	—
Бронхиты:						
(C*)	—	—	—	—	1	8,3
(C*, A**)	1	11,1	5	62,5	2	16,7
(C*, A**, P***)	—	—	—	—	1	8,3
(C*, P***)	—	—	—	—	1	8,3
Пневмония (C*, A**, P***)	—	—	—	—	1	8,3
Глоссит и бронхит (C*)	1	11,1	—	—	—	—
Глоссит и бронхит (C*, A**)	—	—	—	—	1	8,3
Глоссит и бронхит (C*, A**, P***)	—	—	—	—	1	8,3
Глоссит, эзофагит и бронхит (C*)	—	—	—	—	1	8,3
Глоссит, эзофагит и бронхит (C + A**)	—	—	—	—	1	8,3
Бронхит (C* + A**) и бронхиальная астма с сенсibilизацией (C* + A** + P***)	—	—	1	12,5	1	8,3
АБЛА	—	—	—	—	1	8,3
Итого:	3	33,3	6	75	12	100,0

C* — *C. albicans*, A** — *A. fumigatus*, P*** — *Penicillium*. АБЛА — аллергический бронхолегочный аспергиллез.

отмечали положительный эффект на 5–6-й день, при бронхите к 9–10-му дню. В результате применения Дифлюкана (Медофлюкона) отмечали положительную динамику: купирование БОС, одышки, катаральных симптомов в легких, появление светлой мокроты, улучшение рентгенологической картины (уменьшение количества хлопьевидных теней у 1 человека), разрешение микотических налетов на слизистых оболочках пищевода, полости рта, прекращение рвоты, увеличение массы тела, улучшение общего состояния. Побочных эффектов не отмечено.

При системных микст-микозах (*C. albicans*, *A. fumigatus* и др.) антифунгальную терапию применяли у 11 больных. Применяли Фунгизон внутривенно из расчета 0,6 (0,8) — 1 мг/кг в сутки. Препаратом второго выбора был Орунгал в суточной дозе 5 мг/кг (не более 200 мг в сутки). В качестве местной антифунгальной терапии использовали Фунгизон (ингаляционно) 12–15 мг/кг, курсом 8–10 ингаляций. Клинико-лабораторный эффект наступал через 6–9 суток: отмечалось купирование катаральных симптомов в легких, уменьшение объема мокроты, изменение ее цвета на более светлый, купирование кровохарканья, улучшение отхождения мокроты, улучшение рентгенологической картины (расправление ателектаза), нормализация температуры, снижение тяжести обострения и продление ремиссии. Из

побочных эффектов отмечали рвоту у одного больного и повышение активности аланинаминотрансферазы в 2 случаях. У 4 больных отсутствовал эффект от антифунгальной терапии (Орунгал) в связи с низкой чувствительностью (МИК 100,0–50,0 мкг/мл биосубстрата) микобиоты к данному препарату, который с положительным эффектом был заменен на Фунгизон. Полученные нами положительные результаты позволяют считать целесообразным применение этих препаратов в комплексной терапии МВ.

Выводы

1. Больные МВ, особенно со среднетяжелым, тяжелым течением и смешанной формой, являются пациентами высокой степени риска по развитию пневмомикозов и микоаллергозов.
2. Микопатология была выявлена при легком течении МВ в 40 %, при среднетяжелом — в 87,5 %, тяжелом — в 93,8 %. Легкому течению муковисцидоза свойственны поверхностные и системные микозы, обусловленные грибами рода *Candida* (75 %). В тоже время при среднетяжелом и тяжелом течении с наибольшей частотой отмечаются микст-микозы (78,6–80 %), обусловленные дрожжеподобными грибами и плесневой группой, системные микозы, аллергический бронхолегочный аспергиллез.

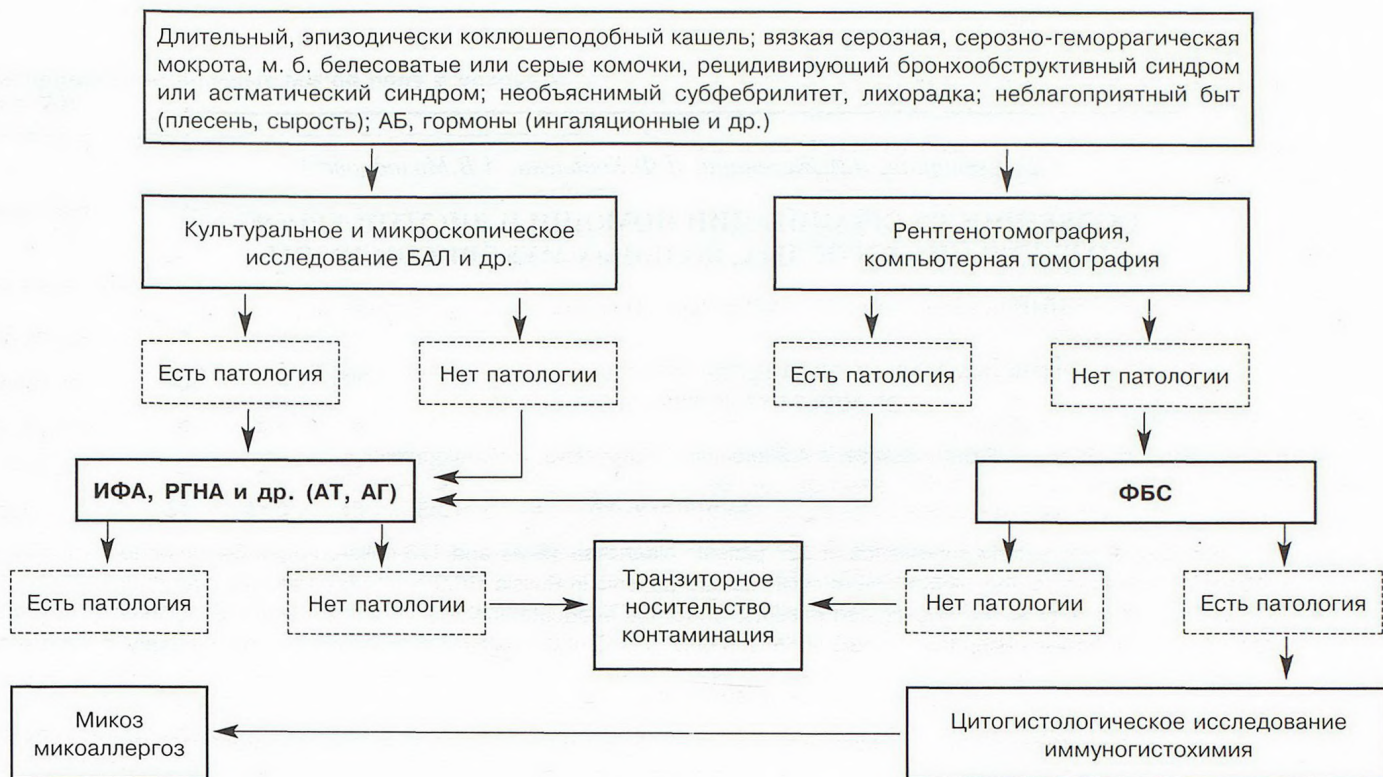


Рис. 4. Диагностический алгоритм респираторных микозов и микоаллергозов при МВ

3. Микопатология при муковисцидозе развивалась на фоне иммунных нарушений, которые носили разнонаправленный характер в Т-, В-клеточном и макрофагальном звеньях.
 4. В группе со среднетяжелым (75 %) и тяжелым (100 %) течением заболевания высок процент специфической сенсибилизации к грибам рода *C. albicans*, *A. fumigatus*, *Penicillium spp.*
 5. В базисную терапию МВ в зависимости от микобиоты рекомендовано включать местную и системную антифунгальную терапию (Фунгизон и др.), эффективность которой зависит от чувствительности микобиоты.
- При кандидоинфекции (*C. albicans*) эффективен Дифлюкан в суточной дозе 5 мг/кг (не более 200 мг), курсом 14–30 дней. При микст-микотических инфекциях (*C. albicans* и *A. fumigatus*) — проведение курса лечения Фунгизоном в суточной дозе 0,6–1,0 мг/кг № 15 или Орунгалом в суточной дозе 5 мг/кг (не более 200 мг) в течение 14–30 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Нестеренко В.Н., Мезерницкий Ю.А. Хронические бронхолегочные болезни у детей как проблема современной педиатрии. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1998; 3: 10–16.
2. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы): Метод. рекомендации / Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И. и др. 2-е изд. М.; 1997.
3. Вишнякова Л.А., Желенина Л.А., Марзавина О.В., Гембицкая Т.Е. Этиология инфекционного процесса при легочной и смешанной форме муковисцидоза у детей. Вестн. РАН 1995; 9: 57–60.
4. Романенко О.П. Распространенность муковисцидоза и опыт организации лечебно-профилактической помощи больным в Северо-Западном регионе России: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 1996.
5. Романюк Ф.П. Микозы у детей, вызываемые условно-патогенными грибами: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1998.
6. Гамиля Мохамед Абдо Саид. Респираторные микоаллергозы и пневмомикозы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2000.
7. Шабалова Л.А., Власенко С.Ю., Симонова О.И. и др. Аллергический бронхолегочный аспергиллез у детей с муковисцидозом. Педиатрия 1999; 1: 44–49.
8. Knutsen A.P., Mueller K.R., Hutcheson P.S., Slavin R.G. Serum anti-aspergillus fumigatus antibodies by immunoblot and ELIS A in cystic fibrosis with allergic bronchopulmonary aspergillosis. J. Allergy Clin. Immunol. 1994; 93 (5): 926–931.
9. Amitani R., Murayama T., Nawada R. et al. Aspergillus culture filtrates and sputum sols from patients with pulmonary aspergillosis cause damage to human respiratory ciliated epithelium in vitro. Eur. Respir. J. 1995; 8: 1681–1687.
10. Becker J.W., Burke W., McDonald G. et al. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis and atopy in adult patients with cystic fibrosis. Chest 1996; 109 (6): 1536–1540.
11. Milla C.E., Wielinski C.L., Regelman E.W. Clinical significance of the recovery of aspergillus species from the respiratory secretions of cystic fibrosis patients. Fed. Pulmonol. 1996; 21: 6.
12. Paul K.D., Leupold W., Blaschke-Hellmessen R. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in patients with cystic fibrosis (CF): clinical significance, diagnosis and therapy. Mycoses 1996; 39 (suppl.1): 55–58.

Поступила 28.05.01

Т.Е.Гембицкая, Л.А.Желенина, Л.Ф.Ковалева, А.В.Молодцова

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ПОМОЩИ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ВЗРОСЛЫХ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

PARTICULARITIES OF ORGANIZING MEDICAL CARE AND SURVEILLANCE OF ADULT CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

T.E.Gembitskaya, L.A.Zhelenina, L.F.Kovaleva, A.V.Molodtsova

Summary

Based on the long-term surveillance of 127 patients older than 15 yrs and 173 children aged 3 months to 15 yrs we concluded of the survival age of cystic fibrosis patients in Russia (16.9 ± 1.1 yrs). Patients older than 15 yrs take 30.1 % of all the investigated patients. Under the adequate surveillance and treatment conditions 82.4 % of adult patients keep their social activity and only 17.6 % of the patients do not work and do not study.

Резюме

На основании многолетнего наблюдения за 127 пациентами старше 15 лет и 173 детьми в возрасте от 3 мес. до 15 лет делаются выводы о возрасте выживаемости больных муковисцидозом в России ($16,9 \pm 1,1$ год), лица старше 15 лет среди всех обследованных составляют 30,1 %. При правильно организованном диспансерном наблюдении и лечении 82,4 % взрослых сохраняют социальную активность и только 17,6 % не работают и не учатся.

Улучшение диагностики, создание эффективных схем лечения и специализированной помощи больным муковисцидозом (МВ) в течение последних двух десятилетий способствовали удлинению сроков их жизни [1, 2, 3]. Поэтому закономерным является внимание к особенностям течения МВ и его исходам в старших возрастных группах. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и международной ассоциации помощи больным МВ (ICF(M)A), медиана выживаемости больных МВ равняется 29, в США — 31 году. В Великобритании 41 % больных МВ старше 15 лет, при этом медиана

выживаемости составляет 27, а в Дании — более 40 лет (табл. 1).

В России продолжительность жизни существенно отличается от представленной в таблице и не превышает 16 лет [4].

В настоящей работе проанализированы особенности генотипа, длительность жизни, трудовая и социальная активность пациентов старшей возрастной группы (более 15 лет), страдающих МВ. В Центре диагностики и лечения больных МВ (на базе НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова) лечатся дети, подростки и взрослые, осуществляется

Таблица 1

Европейская статистика по МВ 21-й Европейской конференции по МВ, 1997 г., Давос, Швейцария, %

Показатель	Нидерланды	Германия	Дания	Великобритания	Швеция	Италия
Число больных	954	2 447	330	5 200*	408	3 046
% диагностированных в определенном возрасте (мес.)	75 (24)	55 (6)	50 (8)	НИ	НИ	52 (12)
Медиана выживаемости (лет)	27	НИ	> 40	27	> 25	> 25
% больных старше 15 лет	42	38	47	41	НИ	40

Примечание: НИ — неизвестно; * — расчетное число.

Таблица 2

Распределение больных МВ по полу и возрасту
(n = 74)

Возраст больных	Пол				Всего больных	
	Мужчины		Женщины			
	абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.
15–20 лет	19	25,7	12	16,21	31	41,9
21–30 лет	6	8,4	16	2,6	22	29,7
31–40 лет	4	5,4	8	10,8	12	16,1
41–50 лет	2	2,7	7	9,4	9	12,2
Всего	31	41,9	43	58,1	74	100,0

преимущество лечения. Всего за время существования Центра (более 15 лет) обследованы 127 пациентов старше 15 лет (60 мужчин, 67 женщин). Вплоть до ноября 1999 г. наблюдались 74 больных, 34 умерли, 2 уехали на постоянное место жительства в США, судьба 17 больных нами прослежена лишь до 1993 г. (с 1992 г. после распада СССР возникли трудности с госпитализацией пациентов из стран СНГ).

Возраст 74 наблюдаемых больных был от 15 до 48 лет (в среднем $26 \pm 0,9$ года). Большая часть больных (53) находилась в возрастном диапазоне 15–30 лет (25 мужчин, 28 женщин) и только 21 больной (6 мужчин, 15 женщин) — старше 31 года (табл. 2).

Наблюдаемые больные страдали (согласно классификации) легочной или смешанной формой МВ, изолированная кишечная форма не зарегистрирована. Преобладали смешанные формы болезни среднетяжелого течения (табл. 3). Обращает на себя внимание то, что у больных с легочной формой заболевания легкое течение болезни встречалось чаще, нежели среди больных со смешанными формами (табл. 3).

Достаточно типичные проявления заболевания возникают в первые 3 года у подавляющего большинства пациентов. На основании собственных наблюде-

ний можно утверждать, что у 83 % болезнь манифестирует до 3 лет (более того, у 47,2 % до 1 глда), у 11,3 % — до 10 лет. У 3 больных (5,7 %) при самой тщательной ретроспективной оценке анамнеза не удалось выявить симптомов болезни до 11, 12 и 15 лет, соответственно. Вместе с тем, возраст правильной диагностики МВ в нашей стране остается поздним. В подавляющем большинстве случаев (75,6 %) правильный диагноз устанавливался после 10 лет, до 3-летнего возраста МВ верифицирован лишь у 3 детей (5,8 %). Из числа наблюдаемых нами больных 4 были переданы педиатрами (диагноз был установлен достаточно рано), в 26,5 % случаев больные были направлены на консультацию в НИИ пульмонологии с подозрением на МВ, в подавляющем большинстве (66 %) диагноз впервые был поставлен в Центре при целенаправленном обследовании больных молодого возраста, лечившихся в отделении терапии неспецифических заболеваний легких (НЗЛ) (хирургии) или направленных на консультацию по поводу распространенных бронхоэктазий, гнойного обструктивного бронхита, бронхиальной астмы и т. д. Столь высокий процент диагностических ошибок на предыдущем этапе несомненно свидетельствует о необходимости проведения дополнительной расширенной программы обучения среди участковых терапевтов и семейных врачей.

Как указывалось выше, в Центре в Санкт-Петербурге наблюдаются дети и взрослые. Мы сочли целесообразным проанализировать данные о распространенности delF508 и других мутациях среди CF-хромосом у детей, количество смертельных исходов в детской группе и сравнить с генотипом более старших возрастных групп. Среди 173 обследованных детей delF508 в гомозиготном состоянии зарегистрирована в 13 % случаев, в гетерозиготном — в 52 %, генотип nonF/nonF встречался в 30 %, а другие мутации — в 5 % случаев.

Совершенно по-другому выглядит группа пациентов старшего возраста (табл. 4).

Только у 3 больных (4 %) (15, 17 и 19 лет) имеется генотип delF508/delF508, у 20 больных (27 %) — компаунд delF508/nonF (nonF — мутации не delF508), в подавляющем большинстве это были

Таблица 3

Распределение больных МВ по формам и степени тяжести заболевания (n = 74)

Клинические формы МВ	Тяжесть течения					
	легкая		среднетяжелая		тяжелая	
	абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.
Преимущественно легочная форма 30 (40 %)	12	16	18	24	—	—
Смешанная форма 44 (60 %)	5	7	30	41	9	12

лица с генотипом *nonF/nonF* — 44 больных (59 %), вместе с тем следует подчеркнуть, что компаунд *delF508/other*, или *nonF/other* (*other* — т. е. верифицированные другие мутации), отмечены в 8 % случаев, отдельные мутации среди указанной группы больных встречались достаточно часто. У одного больного выявлен полиморфизм *M470v/M470v* в гомозиготном состоянии.

Подобный спектр мутаций позволяет предположить, что группа взрослых пациентов отличается от группы детей прежде всего тем, что гомозиготы и гетерозиготы по *delF508*, вероятно, умирают в более раннем возрасте в условиях недостаточно организованной медицинской помощи этим больным, и вместе с тем, количество других или неизвестных (можно предположить "мягких" мутаций) среди лиц старшего возраста достоверно выше. Действительно, средний возраст смертельных исходов в детской группе $9,4 \pm 1,5$ года, взрослых — $21,4 \pm 1,6$ года. Среди наблюдаемых нами взрослых, инвалидами являются 47 человек (63,5 %), остальные 27 инвалидности не имеют. Социальную активность (т. е. работают или учатся) сохраняет 61 пациент (82,4 %). Значительная часть больных, учащихся в колледжах или высших учебных заведениях, имеет инвалидность II или III группы. Женаты 6 мужчин, замужем 13 женщин. Имеют детей 10 женщин и 1 мужчина.

Оценка качества жизни при таких заболеваниях, как МВ, чрезвычайно сложна [5]. В большинстве зарубежных центров помощи больным МВ используется тест *NHP* (*Nottingham Health Profile* — тест на общее состояние психического здоровья), он хорошо коррелирует с физиологическими показателями при МВ и недостаточно — с общей динамикой показателей функции внешнего дыхания (в частности с ОФВ) с течением времени [5]. Мы не проводили подобного исследования, хотя при оценке общего состояния больного отмечали его активную жизненную позицию и желание противостоять болезни (последнее зарегистрировано у 73 %).

Большое значение для продления и улучшения качества жизни имеет правильное организованное диспансерное наблюдение больных МВ. Нами проанализированы результаты диспансерного наблюдения в 3 группах больных (всего 49 взрослых в возрасте от 15 до 48 лет).

Все больные страдали легочной или смешанной формой МВ с преобладанием поражения органов дыхания к моменту начала наблюдения 46 (49 %) пациентов расценивались как страдающие МВ среднего течения. В 1-ю группу вошло 15 человек в возрасте $25 \pm 2,64$ года, жители Санкт-Петербурга, имевшие возможность посещать Центр 1 раз в 1–2 мес., где им проводилось обследование в амбулаторных условиях. Госпитализация предусматривалась при ухудшении состояния. Ко 2-й группе относились 19 иногородних пациентов (7 мужчин и 12 женщин) $29,5 \pm 1,71$ года, они вызывались на плановое обследование и лечение 1–2 раза в год. 3-ю группу составили 15 больных (5 мужчин и 10 женщин) в возрасте $27,9 \pm 2,73$ года, которые в силу различных причин лечились неудовлетворительно. Обследование этих больных проводилось по специально разработанной программе.

Результаты, полученные через 4 года наблюдения и лечения, показали достоверное различие ($p < 0,01$) между больными 1-й и 2-й групп. У 5 (33 %) пациентов 1-й группы течение болезни стало расцениваться как более легкое, а у больных 2-й группы состояние в основном стабилизировалось. У 33 % пациентов 3-й группы болезнь приобрела более тяжелое течение и закончилась летально. Наименьшее количество случаев инвалидности и высокая социальная активность (93 % пациентов) достоверно чаще ($p < 0,01$) зарегистрирована в 1-й группе. В 3-й группе социальную активность сохранили только 5 (33 %) больных. Следует отметить, что в 1-й группе больных число случаев обострений составило после лечения 1,9 в год, во 2-й группе — уменьшилось с 5,2 до 3,0 случаев, а в 3-й группе — увеличилось с 5,1 до 5,9 в год.

Таким образом, анализ результатов использования разработанной нами схемы диспансерного наблюдения и амбулаторного лечения лиц старшей возрастной группы на протяжении 4-летнего периода доказал наилучший результат у больных, имевших возможность посещать Центр ежемесячно с проведением всего объема диагностических и лечебных мероприятий.

Лучшие результаты, полученные в группе пациентов — жителей Санкт-Петербурга, подтверждают

Таблица 4

Частота различных генетических дефектов у больных МВ старшей возрастной группы ($n = 74$)

	Характер генетического дефекта				
	<i>delF508/delF508</i>	<i>delF508/nonF</i>	<i>nonF/nonF</i>	<i>delF508/other</i>	<i>nonF/other</i>
абс.	3	20	44	4	2
отн.	4 %	27 %	59 %	5 %	3 %

Примечание: больной Ф. *M470v/M470v* (1 %).

необходимость постоянного наблюдения и контроля качества лечения больных МВ, а также позволяют считать действенной терапию, организованную в домашних условиях или краткосрочных дневных стационарах, предотвращающих опасность внутрибольничного заражения больных синегнойной палочкой.

Отдельно проанализированы данные по группе умерших. За время наблюдения умерли 34 пациента (26 %): от основного заболевания, т. е. осложнения МВ — 32 (94 %) и 2 от других заболеваний: 1 — рак толстого кишечника, 1 (19 лет) — апластическая анемия.

Выводы

1. Средний возраст взрослых больных МВ, наблюдаемых в Санкт-Петербурге, составляет $26,4 \pm 0,9$ года.
2. Взрослые, больные МВ, отличаются по генотипическим особенностям от детей моложе 15 лет, среди молодых взрослых достоверно меньше лиц с гомозиготным $\Delta F508$ и компаундом $\Delta F508/\text{nonF}$, но больше с генотипом nonF/nonF , последнее

связано с гибелью детей с "жесткими" мутациями в более молодом возрасте. Средний возраст выживаемости в группе детей и взрослых составляет $16,9 \pm 1,1$ года, а лица старше 15 лет — 30,1 % среди всей группы обследованных.

3. При правильно организованном диспансерном наблюдении и лечении подавляющее большинство больных (82,4 %) сохраняют социальную активность и только 17,6 % не работают и не учатся.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гембицкая Т.Е., Желенина Л.А. Современное состояние проблемы муковисцидоза, перспективы лечения. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2000; 3: 54–59.
2. Черняк А.В., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Оценка выживаемости взрослых больных муковисцидозом. Пульмонология 2000; 3: 62–66.
3. Чучалин А.Г., Воронина Л.М., Кренина Л.А. Муковисцидоз у взрослых. Пульмонология 1994; 3: 17–23.
4. Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз у детей. М.: Медицина; 1995.
5. Hodson M.E., Gedde D.M. Cystic fibrosis. London; 1995. 237–255.

Поступила 18.12.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.24–003.4–053.2–06:616.233–092

Н.С.Ефимова, Л.А.Желенина, А.В.Орлов, Т.Е.Гембицкая, М.А.Зайцева

ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Научно-исследовательский институт пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; Детская городская больница Святой Ольги

BRONCHIAL AIRWAY HYPERREACTIVITY IN CYSTIC FIBROSIS CHILDREN

N.S.Efimova, L.A.Zhelenina, A.V.Orlov, T.E.Gembitskaya, M.A.Zaitseva

Summary

We studied 21 children with cystic fibrosis (CF). We carried out bronchial challenge tests with methacholine and histamine and revealed hyperreactivity in 18 patients. A comparative study was performed of the bronchial reactivity depending on the CF severity, the patients' phenotype, course of inflammatory respiratory process and co-existing allergic pathology, nose and digestive diseases.

Резюме

Проведение бронхопровокационных проб с гистамином и метахолином было выполнено в группе из 21 ребенка, больного муковисцидозом (МВ). Гиперреактивность бронхов была выявлена у 18 детей. Было проведено сравнительное изучение различных степеней реактивности бронхов в зависимости от тяжести течения МВ, генотипа больных, динамики течения инфекционного процесса в легких и сопутствующих аллергических заболеваний, патологии органов носоглотки и желудочно-кишечного тракта.

Важным звеном патогенеза обструкции бронхов является повышенная реактивность бронхов. Изменения реактивности бронхов, определяемые по реакциям на

ингаляционные пробы с гистамином и метахолином, особенно выражены у больных бронхиальной астмой. Повышенная чувствительность воздухоносных путей

отмечается не только к аллергенам, но и к инфекционным агентам, поллютантам, а также к таким воздействиям как вдыхание холодного воздуха и дыма, физическая нагрузка и т. д. Механизмы, лежащие в основе формирования гиперреактивности бронхов, еще мало изучены. Предполагают, что среди них основную роль играют повреждение эпителия, повышение сосудистой проницаемости, отек стенки бронхов, медиаторы эффекторных клеток воспаления и нарушения функции вегетативной нервной системы [1, 2].

Как известно, респираторная патология при муковисцидозе (МВ) является доминирующей и определяет прогноз и исход заболевания. Синдром бронхиальной обструкции — важное патогенетическое звено в поражении респираторного тракта у больных МВ. Основные механизмы бронхиальной обструкции при МВ — нарушение мукоцилиарного клиренса за счет резкого увеличения вязкости бронхиального секрета и повышения его осмолярности из-за генетически обусловленного нарушения функции хлорных каналов и измененная реактивность бронхиального дерева. Вязкий бронхиальный секрет больного МВ тормозит движение ресничек бронхиального эпителия, что препятствует процессу самоочищения бронхов, способствует росту патогенной флоры, развитию хронического инфекционного процесса в легких и приводит к еще большему ухудшению бронхиальной проходимости.

Имеется определенная связь между уровнем неспецифической реактивности и структурными изменениями бронхов, связанными с воспалением. В большинстве случаев инфекционный процесс при МВ обусловлен *Ps. aeruginosa*, *H. influenzae*, *S. aureus*, которые в процессе жизнедеятельности способны продуцировать биологически активные вещества и освобождать гистамин из базофилов [3, 4], что может также изменить реактивность бронхов. Бактериальные экзо- и эндотоксины могут вызывать адренергический дисбаланс клеток гладкой мускулатуры бронхов, который характеризуется повышенной чувствительностью α - и функциональной недостаточностью β -рецепторов и проявляется в повышенной реактивности и обструкции бронхов.

Проблемой формирования гиперреактивности бронхов у больных МВ за рубежом начали заниматься с середины 1980-х годов [5]. Большинство исследований приходится на 1995–1996 гг. [6, 7].

При проведении бронхопровокационных проб с метахолином большинством исследователей была установлена повышенная реактивность бронхов, которая прямо зависела от тяжести течения заболевания [8, 9]. Степень бронхиальной реактивности и обструкции дыхательных путей, как правило, увеличивалась по мере длительности заболевания. Не было выявлено четкой зависимости между выраженностью гиперреактивности бронхов у больных МВ и наличием у них атопии. Не проводился анализ влияния сопутствующей патологии различных органов и систем на ее формирование [10, 11].

Основной целью нашей работы было изучение особенностей формирования гиперреактивности бронхов у детей, больных МВ с учетом этиологии и характера течения инфекционного процесса в легких, наличием сопутствующей патологии.

Материалы и методы

Исследования выполнялись на базе пульмонологического отделения Детской городской больницы Святой Ольги, Санкт-Петербург. Детям делали бронхопровокационные пробы с растворами 0,02 % и 0,33 % гистамина от 1 до 8 л на ингаляцию (8-ступенчатый тест, индивидуальная доза гистамина составляла от 1,9 до 240 микрон) и 0,33 % раствором метахолина от 0,5 до 8 л (5-ступенчатый тест) на ингаляцию, индивидуальная доза составляла 15,2 до 242,9 микрон. Тесты проводились на аппарате *Provotest-2* фирмы "Пари" (Германия). Функция внешнего дыхания пациентов оценивалась до ингаляции бронхопровокационного агента и после выполнения пробы. Результат теста считался положительным при снижении ОФВ₁ на 20 %. Оценка гиперреактивности бронхов (ГРБ) проводилась согласно международным рекомендациям Германской ассоциации пульмонологов и Центральной организации безопасности и охраны труда (*Working Group on Inhalation Provocation Test, edited by D.Köhler, G.Klein, 1991*) [12, 13]. Степень гиперреактивности выявлялась с помощью дозиметрического метода. Высокой степенью гиперреактивности считалось падение ОФВ₁ на 20 % при подаче аэрозоля, содержащего от 1,9 до 15 микрон гистамина, средней степенью — от 30 до 60 микрон гистамина, и низкой — при содержании 120–240 микрон гистамина в аэрозоле. Для метахолинового теста высокая степень гиперреактивности определялась при содержании метахолина во вдыхаемом аэрозоле в дозе 15,2 микрон, средняя степень — при концентрации метахолина в дозе от 45,6–106,3 микрон, и низкая — при 227,7–470,7 микронов метахолина в аэрозоле.

Исследования реактивности бронхов проводились у 21 больного МВ в возрасте от 7 до 16 лет (средний возраст $12,5 \pm 1,1$ года). Среди них были 12 мальчиков и 9 девочек. Диагноз устанавливался на основании клинических данных, определении повышенного уровня хлоридов пота (тест выполнялся трехкратно)

Таблица 1
Клинические формы у больных с различной степенью тяжести течения МВ

Форма МВ	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
Легочная форма	33,3 % (4)	0
Смешанная форма	66,7 % (8)	100 % (9)

и разности назальных потенциалов [14]. Генетические исследования были выполнены всем больным в лаборатории пренатальной диагностики НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН. Степень тяжести течения заболевания у больных исследуемой группы оценивалась по шкале Швахмана-Кульчицкого, которая предусматривает интегральную оценку состояния больного, учитывая общую активность, клинические проявления заболевания, состояние питания и физического развития, данные рентгенологического исследования. Очень хорошее состояние соответствует 86–100 баллам, хорошее — 71–85 баллам, удовлетворительное — 56–70, среднетяжелое — 41–55 баллам и тяжелое — менее 40 баллов.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью определения критерия достоверности по Стьюденту-Фишеру, а также с использованием робастных (непараметрических) методов статистической обработки (критерий Уилкоксона) [15].

Результаты

Средняя степень тяжести течения МВ в анализируемой группе была установлена у 12 детей (57,1 %), тяжелое течение болезни диагностировано у 9 пациентов (42,9 %). При среднетяжелом течении МВ 66,7 % детей имели смешанную форму заболевания, когда диагностировалась бронхолегочная патология и недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, у 33,3 % пациентов имелось только легочное поражение, а функция поджелудочной железы была сохранена (табл. 1). При тяжелом течении смешанная форма заболевания встречалась достоверно чаще (100 %, $p < 0,05$).

При средней степени тяжести МВ частота мажорной мутации $\Delta F508$ составила 41,6 % (генотип $\Delta F508/\Delta F508$ в 33,3 % случаев, а генотип $\Delta F508/others$ достоверно реже (8,3 %, $p < 0,05$). Другие мутации в гене трансмембранного регуляторного белка МВ встречались в 58,4 % случаев, среди них удалось идентифицировать G542X, G1551D, W1282X, N1303K и др. При тяжелом течении МВ мажорная мутация $\Delta F508$ выявлялась у всех больных, а генотип $\Delta F508/\Delta F508$ — в 28,6 % случаев.

Наиболее частыми возбудителями, определяемыми в бронхиальном секрете у больных МВ, были *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*. Достоверно чаще *S. aureus* наблюдался у детей со среднетяжелым течением МВ (58,3 %), а при тяжелом течении выделялся значительно реже (14,3 %, $p < 0,05$). Частота обнаружения *Ps. aeruginosa* была достоверно выше при тяжелом течении МВ, чем при среднетяжелом (100 % и 41 %, $p < 0,01$). Микотическое поражение респираторного тракта у тяжелых больных (*A. fumigatus*, *C. albicans*) выявлялось в 85,7 %, в то время как у детей со среднетяжелым течением МВ его не отмечалось.

Длительность обострений и частота курсов антибактериальной терапии были достоверно выше в группе детей с тяжелым течением МВ ($p < 0,05$).

Было установлено, что атонический дерматит чаще отмечался в группе детей с тяжелым, чем со среднетяжелым течением МВ (100 % и 25 %, $p < 0,05$). Аналогичная тенденция наблюдалась при обнаружении сопутствующей патологии носоглотки и органов ЖКТ. Так, при тяжелом течении заболевания поражение ЛОР-органов и органов ЖКТ встречалось достоверно чаще, чем при среднетяжелом течении МВ (100 % и 41,67 % — по ЛОР-патологии, и 100 % и 33,3 % — по ЖКТ, $p < 0,05$ в обоих случаях).

Полученные клинические данные были сопоставлены с уровнем гиперреактивности у больных МВ. У 85,7 % больных была обнаружена гиперреактивность бронхов (18 пациентов). У 3 больных не было выявлено измененной реактивности бронхов. Для этой группы больных было характерно среднетяжелое течение МВ, отсутствие хронической синегнойной инфекции в легких и сопутствующей патологии органов ЖКТ и носоглотки. У пациентов с измененной реактивностью бронхов в половине случаев была выявлена низкая степень гиперреактивности бронхов, у 38,9 % — средняя, в 11,1 % — высокая степень. При среднетяжелом течении МВ низкая гиперреактивность бронхов встречалась более чем у половины пациентов (58,3 %), средняя степень гиперреактивности в 16,7 % наблюдений, не было выявлено гиперреактивности бронхов у 25 % больных этой группы. Обращает на себя внимание отсутствие высокой степени бронхиальной гиперреактивности у больных при средней степени тяжести течения МВ. При тяжелом течении МВ низкая гиперреактивность бронхов встречалась в 22,2 % случаев, средняя степень — в 55,5 %, высокая — в 22,2 % случаев. В 2,5 раза чаще отмечался низкий уровень гиперреактивности при среднем, чем при тяжелом течении МВ ($p < 0,05$). Средний уровень гиперреактивности достоверно чаще встречался при тяжелом течении МВ ($p < 0,05$). Высокая степень гиперреактивности была отмечена только при тяжелом течении МВ (рис. 1).

У 55,5 % пациентов с низкой степенью гиперреактивности бронхов идентифицировалась мутация $\Delta F508$, при средней и высокой степени гиперреак-



Рис. 1. Частота выявления различных степеней гиперреактивности бронхов у больных с тяжелым и среднетяжелым течением МВ (в процентном соотношении)

тивности бронхов мажорная мутация выявлялась достоверно чаще (75 % и 100 %, $p < 0,05$). Генотип $\Delta F508/\Delta F508$ отмечался у больных с высокой степенью гиперреактивности бронхов в половине случаев (50 %), а при низкой и средней — в 22,2 % и 25 % наблюдений.

Хроническая синегнойная инфекция в легких выявлена у трети больных с низкой степенью гиперреактивности бронхов (33,3 %), при средней и высокой степенях гиперреактивности частота ее составила 62,5 % и 100 % ($p < 0,05$). Среди пациентов с низким уровнем бронхиальной гиперреактивности грибковое поражение респираторного тракта отмечено в 11,1 % случаев, со средним — в 62,5 % случаев, а с высоким — в 100 % наблюдений ($p < 0,05$).

Установлена прямая зависимость между частотой обострений заболевания, длительностью курсов антибактериальной терапии и степенью выраженности гиперреактивности бронхов. Так, частые обострения (свыше 5 раз в год) встречались в 100 % наблюдений у больных с высокой степенью ГРБ и только у четверти больных при низкой и средней степенях ГРБ (22,2 % и 25 % соответственно, $p < 0,05$). Антибактериальная терапия более 90 дней в году требовалась всем пациентам (100 %) с высокой степенью ГРБ и была необходима только четверти детей с легкой и половине пациентов с средней степенью ГРБ ($p < 0,05$). Нельзя исключить, что длительные курсы "агрессивной" антибактериальной терапии могли быть одной из причин формирования гиперреактивности бронхов у больных МВ при тяжелом течении заболевания.

Частота сопутствующей лор-патологии (хронические синуситы, аденоидиты, тонзиллиты) при низкой гиперреактивности составляла 55,6 %, при среднем и высоком уровнях гиперреактивности встречалась почти в 1,5–2 раза чаще (75 % и 100 %, $p < 0,05$). Аллергические поражения кожи (нейродермит, крапивница на пищевые продукты и медикаменты, отек Квинке и пр.) встречались в 2 раза чаще у больных со средней степенью гиперреактивности бронхов, чем с низкой (50 % и 22,2 %, $p < 0,05$), а при высокой гиперреактивности были выявлены у всех детей (100 %).

Для уточнения патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей, имевших жалобы на боли в животе, связанные с приемом пищи, изжогу, отрыжку, эпизоды ночного сухого кашля, проводили фиброгастроскопическое исследование. Гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР) наблюдался в 62,5 % случаев у детей при среднем уровне гиперреактивности бронхов и в 44,4 % — при низкой ГРБ, в то время как у "высоких гиперреакторов" ГЭР диагностировался в 100 % наблюдений.

Была установлена прямая корреляционная зависимость между степенью гиперреактивности бронхов и наличием сопутствующей патологии органов носоглотки, заболеваниями ЖКТ, в частности ГЭР, сопутствующей аллергопатологией кожи.

На основании полученных клинических и лабораторных данных 6 детям с высокой и средней степе-

нями гиперреактивности бронхов к комплексной терапии были присоединены ингаляционные кортикостероидные гормоны в дозе 400 мкг (по будесониду) в сутки. Длительность терапии в среднем составила 1 г. В результате лечения при проведении повторных бронхопровокационных проб было установлено, что степень гиперреактивности бронхов снизилась только в группе пациентов, имевших изначально средний уровень гиперреактивности бронхов. У пациентов анализируемой группы, имевших высокую гиперреактивность бронхов при первичном исследовании, степень гиперреактивности после терапии гормонами в течение года не снижалась. Вероятно, для снижения степени гиперреактивности бронхов у таких больных требуются более длительные курсы лечения ингаляционными гормонами с использованием высоких доз препаратов.

Таким образом, в результате проведенного исследования была установлена четкая зависимость между клиническими особенностями течения МВ и формированием гиперреактивности бронхов. Наибольшая частота высокой гиперреактивности бронхов выявляется у больных с тяжелым течением МВ, характеризующимся 100-процентным обнаружением мажорной мутации $\Delta F508$ в гене трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза, наличием хронического инфекционного воспалительного процесса в легких, обусловленного синегнойной палочкой, часто сопровождающегося микотическим поражением бронхиального дерева и требующего длительного "агрессивного" антибактериального лечения. Важными отягощающими факторами в формировании бронхиальной гиперреактивности можно считать сопутствующую патологию ЛОР-органов и ЖКТ. Кроме того, формированию высокого уровня гиперреактивности бронхов способствует наличие у пациентов атонической патологии.

Выводы

1. Проведение бронхопровокационных проб с гистамином и метахолином у больных МВ позволило выявить различную степень гиперреактивности бронхов в зависимости от этиологии инфекционного воспалительного процесса в легких, его длительности, частоты обострений, генотипа больных.
2. Установлено, что сопутствующая патология различных органов и систем оказывает существенное влияние на формирование бронхообструктивного синдрома при МВ.
3. Полученные данные необходимо учитывать для максимального терапевтического эффекта при лечении больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черняк А.В. Гиперреактивность дыхательных путей при астме: механизмы развития и влияние терапии. Рус. мед. журн. 1997; 5 (23): 15–17.
2. Чучалин А.Г. Механизмы защиты бронхов. Пульмонология 1992; Прил.: 8–15.

3. Гембицкая Т.Е., Петрова М.А., Куприна Е.А., Воронина О.В. Фенотипические и иммунологические особенности облигатных гетерозиготных носителей гена муковисцидоза. Пульмонология 2001; 3: 61–65.
4. Желенина Л.А., Фаустова М.Е., Доценко Е.К. и др. Механизмы бронхиальной обструкции у больных муковисцидозом. Пульмонология 1997; 2: 27–30.
5. Burdon J.G., Cade J.F., Sutherland P.W., Pain M.C. Cystic fibrosis and bronchial hyperreactivity. Concomitant defects or cause and effects. Med. J. Aust. 1980; 2: 77–78.
6. Cropp G.J. Effectiveness of bronchodilators in cystic fibrosis. Am. J. Med. 1996; 100: 19–29.
7. Hodson M.E., Geddes D.M., eds. Cystic Fibrosis. London: Chapman & Hall; 1995.
8. Derelle J. Inflammation, bronchial hyperreactivity and mukoviscidosis. Rev. Pneumol Clin. 1995; 3: 175–180.
9. Oswald-Mammoser M., Donato L., Vandevenne A., Kessler R. Cystic fibrosis and bronchial hyperreactivity. Rev. Mal. Respir. 1991; 3: 283–287.
10. Mitchell I., Corey M., Woenne R. et al. Bronchial hyperreactivity in cystic fibrosis and asthma. Chest 1997; 112: 360–365.
11. Warner J.O., Kilburn S.A. Cystic fibrosis and allergy. Pediatr. Allergy Immunol. 1996; 9: 67–69.
12. Klein G., Kohler D., Bauer C. P. et al. Standardisation of inhalation challenges for measuring the unspecific bronchial inhalation challenge by reservoir-method. Pneumologie 1991; 45: 60–64.
13. Kohler D. Problems of reproducibility of inhaled dose — demonstrated for the pari provocation test Device I. Pneumologie 1991; 45: 64–75.
14. Миткина Е.Н., Гембицкая Т.Е., Желенина Л.А. Биоэлектрические свойства эпителия дыхательных путей у больных муковисцидозом. Пульмонология 2001; 3: 20–24.
15. Гублер Е.В. Информатика в клинической медицине и педиатрии. М.; 1990. 15–32.

Поступила 29.05.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК [616.248–06:616.12–008.331.1]–07:616.24–008.939.7]–074

А.Г.Козырев, Е.К.Доценко, В.А.Гончарова, В.Ф.Жданов

ЭКСКРЕЦИЯ ЛЕГКИМИ КАТЕХОЛАМИНОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

CATECHOLAMINE LUNG EXCRETION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA
AND ESSENTIAL HYPERTENSION

A.G.Kozyrev, E.K.Dotsenko, V.A.Goncharova, V.F.Zhdanov

Summary

In this study the morning (9 a.m.) and evening (6 p.m.) levels of noradrenaline (NA) and dopamine (D) were investigated by spectrofluorometry in breathing condensate (BP) from 51 asthmatic patients (mean age 51.4 ± 1.5 yrs) and 13 healthy controls. 16 asthmatics had stage I of essential hypertension (EH), 15 — stage II, 20 patients had normal blood pressure. All patients were treated according to recommendations of Global initiative for asthma (GINA), 1993. Hypotensive drugs were not used. The evening level of NA excretion after exacerbation of bronchial asthma (BA) was significantly higher in asthmatics with stage I of EH (10.27 ± 4.50 mkg/l), than in asthmatics with stage II of EH (1.42 ± 0.58 mkg/l) and control group (0.57 ± 0.42 mkg/l), $p < 0.05$. Morning level of D excretion before asthma treatment in all asthmatics was significantly higher, than in control group, and after treatment — in asthmatics with stage I of EH only (0.307 ± 0.119 mkg/ml), $p < 0.05$.

The data obtained suggested higher catecholamine excretion in asthmatics with stage I of EH. BP investigation could give valuable information about changes in catecholamine metabolism in patients with BA and EH.

Резюме

У 51 больного бронхиальной астмой (БА) (средний возраст $51,4 \pm 1,5$ года) и 13 здоровых лиц спектрофлуорометрическим методом были проанализированы утренние (9:00) и вечерние (18:00) концентрации норадреналина (НА) и дофамина (Д) в конденсате влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ). У 16 больных БА наблюдалась сопутствующая гипертоническая болезнь (ГБ) I стадии, у 15 — ГБ II стадии, 20 — имели нормальное артериальное давление (АД). Больные БА получали лечение в соответствии с рекомендациями GINA, 1993; гипотензивные препараты в плановом порядке не назначались. Состояние больных БА с ГБ I стадии характеризовалось более интенсивной вечерней экскрецией НА после курса лечения БА, $10,27 \pm 4,50$ мкг/л, по сравнению с больными БА с ГБ II

стадии, $1,42 \pm 0,58$ мкг/л, и контрольной группой, $0,57 \pm 0,42$ мкг/л ($p < 0,05$). Утреннее выделение Д легкими до начала терапии обострения БА во всех группах больных достоверно ($p < 0,05$) превышало экскрецию у здоровых. При исследовании после лечения этим характеризовались ($p < 0,05$) только больные БА с ГБ I стадии ($0,307 \pm 0,119$ мкг/мл).

Таким образом, у больных БА с ГБ I стадии наблюдается более интенсивная экскреция легкими НА и Д. Исследование конденсата влаги выдыхаемого воздуха может дать ценную информацию об изменениях в обмене катехоламинов у больных БА с сопутствующей ГБ.

Бронхиальная астма (БА) представляет собой широко распространенную патологию органов дыхания, встречающуюся не менее чем у 5 % взрослого населения [1]. По данным различных исследователей, приблизительно у трети больных БА диагностируется сопутствующая системная артериальная гипертензия [2, 3]. Сочетание у пациентов нескольких патологий приводит к взаимовлиянию болезней, часто существенно меняющему клиническую картину и в значительной степени определяющему прогноз трудоспособности и жизни. В связи с этим усилия, направленные на изучение двух сочетанных патологий, представляются оправданными.

Известно, что легкие участвуют в обмене биологических активных веществ (БАВ), регулируя их уровень в циркулирующей крови путем удаления одних, синтеза и активации других соединений [4]. Целый ряд этих веществ активно влияет не только на дыхательную функцию организма, но и на легочную и системную гемодинамику, в т. ч. на уровень системного артериального давления (АД). Вместе с тем значение состояния нереспираторной функции легких у больных БА с сопутствующей системной артериальной гипертензией (САГ) изучено слабо.

Целью настоящего исследования было изучение нереспираторной функции легких у больных БА с сопутствующей САГ и с нормальным АД. Для решения этой задачи было проанализировано содержание двух БАВ — норадреналина (НА) и дофамина (Д), экскретируемых легкими и определяемых в конденсате влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ). Анализ КВВВ позволяет осуществлять "неинвазивный сбор инвазивных параметров функций дыхательных путей" [5]. При изучении метаболизма биологически активных веществ в легких, в т. ч. вазоактивных, этот метод имеет определенные преимущества в сравнении с определением БАВ в периферической крови или в моче, способным дать лишь интегральный для всего организма показатель.

Был обследован 51 больной БА в фазе обострения; у 19 из них данное заболевание характеризовалось легким (персистирующим или эпизодическим) течением, у 16 — средней степенью тяжести и у 16 — тяжелым. Аллергической формой БА страдали 9 пациентов, неаллергической — 3, смешанной — 39. Средний возраст больных БА составлял $51,4 \pm 1,5$ лет, среди них было 14 мужчин и 37 женщин. У 31 больного БА наблюдалась сопутствующая гипертоническая болезнь (ГБ), из них у 16 — I стадии, у 15 — II стадии; 20 пациентов характеризовались нормальными показателями АД. Группы больных, сформиро-

ванные в зависимости от уровня системного АД, были сопоставимыми по степени тяжести течения БА.

Улучшение показателей проходимости дыхательных путей в результате лечения обострения БА сопровождалось заметной тенденцией к снижению АД у большинства больных с сопутствующей ГБ. Как правило, гипотензивные препараты в период обследования пациентов в плановом порядке не назначались; при выраженных повышениях АД в ряде случаев применялись разовые дозы антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Контрольная группа была представлена 13 практически здоровыми лицами.

У всех обследованных определялось содержание НА и Д в КВВВ. Для получения КВВВ использовалась система из двойной U-образной трубки с шарикообразными расширениями, погруженной в стакан со смесью воды и льда, и насадки с изгибом для исключения поступления в систему слюны. НА и Д выделялись на окиси алюминия и далее окислялись йодом с образованием флюоресцирующих комплексов. Анализ проводился на флуоресцентном спектрофотометре "Хитачи" MPF-4. Длины волн возбуждения и излучения составляли соответственно для НА 380 и 478 нм, для Д — 330 и 420 нм. Стандартная схема обследования включала в себя четыре сбора КВВВ: в утреннее время (9:45–10:00), натошак, и в вечернее (17:45–18:00), через 4 ч после обеда, в первый день госпитализации и после 2-недельного курса лечения перед выпиской. За 6 ч до начала исследования пациенты воздерживались от ингаляций β_2 -агонистов; гипотензивные препараты, парентеральные и пероральные глюкокортикостероиды, метилксантины, холинолитики отменялись за сутки.

Среднегрупповые уровни НА в КВВВ больных БА независимо от наличия сопутствующей ГБ почти во всех случаях несколько превышали показатели здоровых (табл. 1). Обращала на себя внимание более интенсивная вечерняя экскреция НА после курса лечения БА у больных с сопутствующей ГБ I стадии, $10,27 \pm 4,50$ мкг/л, по сравнению с больными с ГБ II стадии, $1,42 \pm 0,58$ мкг/л, и контрольной группой, $0,57 \pm 0,42$ мкг/л ($p < 0,05$). Утреннее выделение Д легкими до начала терапии обострения БА во всех группах больных достоверно ($p < 0,05$) превышало экскрецию у здоровых. При исследовании после лечения этим характеризовались ($p < 0,05$) только больные БА с ГБ I стадии ($0,307 \pm 0,119$ мкг/мл).

Данный факт, вероятно, косвенно отражал тенденцию, заметную и до лечения, к большей экскреции Д пациентами с сопутствующей ГБ I стадии по сравне-

нию с больными БА с ГБ II стадии и больными БА с нормальным АД, а также снижение средних концентраций этого вещества в КВВВ на фоне терапии БА, особенно у пациентов с ГБ II стадии ($p > 0,05$). Анализ количеств Д в КВВВ утром до начала лечения показал у больных БА с нормальным АД умеренную положительную корреляцию между уровнем этого вещества и величинами АД во время сбора КВВВ — систолического (АД_{сист.}), $r = 0,41$, $p < 0,05$, и диастолического (АД_{диаст.}), $r = 0,51$, $p < 0,01$. В случае сопутствующей ГБ I стадии связь между вечерней концентрацией Д и АД_{диаст.} во время сбора КВВВ имела отрицательное значение, $r = -0,47$, $p < 0,05$ (для утренней порции $p > 0,05$). Напротив, у больных БА с ГБ II стадии корреляционная зависимость при сопоставлении уровня Д утром до начала лечения и соответствующего АД_{диаст.} во время сбора КВВВ была положительной, $r = 0,65$, $p < 0,01$; вечером до начала лечения отмечалась связь Д с АД_{сист.}, $r = 0,84$, $p < 0,01$, и АД_{диаст.}, $r = 0,82$, $p < 0,01$, вечером после лечения — только с АД_{сист.}, $r = 0,54$, $p < 0,05$. Поиск корреляционных связей между показателями проходимости дыхательных путей и соответствующими концентрациями БАВ в КВВВ в группах больных

БА, различавшихся по уровню АД, не привел к достоверным результатам. По-видимому, изменения метаболизма дофамина и его экскреции легкими у больных БА с САГ играют роль преимущественно в регуляции АД, а на состояние обструкции бронхов влияют в меньшей степени.

Определенный интерес представлял вопрос о связях выделяемых легкими БАВ (норадреналина и дофамина) между собой. В ряде случаев была выявлена достоверная корреляционная связь между концентрациями в КВВВ НА и Д (табл. 2). У пациентов с нормальным АД она была более стойкой, т. к. отмечалась при исследованиях и до, и после лечения обострения БА. У больных БА в случае сопутствующей ГБ данная зависимость была значимой только перед началом лечения, причем при ГБ II стадии коэффициенты корреляции были чуть выше. Кроме того, у больных БА с сопутствующей ГБ величина коэффициентов корреляции при вечерних исследованиях КВВВ была несколько больше, по сравнению с утренними.

Возможно, что отмеченная у больных БА с сопутствующей ГБ I стадии тенденция к более интенсивной по сравнению с другими группами экскреции НА легкими отражает повышенную концентрацию этого вещества в плазме. Умеренное увеличение содержания катехоламинов в плазме характерно для больных с начальными стадиями ГБ [6]. Отчетливая тенденция к более интенсивной экскреции НА у больных БА с ГБ I стадии сочеталась с более выраженными дневными колебаниями АД в этой группе.

Считается, что содержание катехоламинов в организме влияет на степень вариабельности АД [7]. Больные БА с сопутствующей ГБ I стадии характеризовались тенденцией к более интенсивному по сравнению с другими группами выделению Д. Косвенно

Таблица 1

Содержание НА и Д в КВВВ у обследованных лиц, $M \pm m$

Группа больных БА	Время измерения	До лечения	После лечения
Норадреналин (мкг/л)			
с ГБ I стадии	Утро	$7,35 \pm 3,21$	$4,83 \pm 2,22$
	Вечер	$5,04 \pm 2,12$	$10,27 \pm 4,50^{**}$
с ГБ II стадии	Утро	$3,09 \pm 1,43$	$1,07 \pm 0,50$
	Вечер	$2,73 \pm 1,36$	$1,42 \pm 0,58^{**}$
с нормальным АД	Утро	$3,64 \pm 1,26$	$2,57 \pm 1,05$
	Вечер	$3,34 \pm 1,06$	$3,59 \pm 1,68$
Контрольная группа	Утро	$1,36 \pm 0,72$	
	Вечер	$0,57 \pm 0,42$	

Дофамин (мкг/мл)			
с ГБ I стадии	Утро	$0,671 \pm 0,224^*$	$0,307 \pm 0,119^*$
	Вечер	$0,329 \pm 0,140$	$0,360 \pm 0,189$
с ГБ II стадии	Утро	$0,375 \pm 0,131^*$	$0,182 \pm 0,086$
	Вечер	$0,497 \pm 0,209$	$0,126 \pm 0,064$
с нормальным АД	Утро	$0,478 \pm 0,164^*$	$0,293 \pm 0,127$
	Вечер	$0,263 \pm 0,099$	$0,324 \pm 0,116^*$
Контрольная группа	Утро	$0,055 \pm 0,034$	
	Вечер	$0,032 \pm 0,022$	

Примечание: * — достоверность различий между группами больных БА и контрольной группой; ** — между группами обследованных больных БА, $p < 0,05$.

Таблица 2

Корреляционные связи между концентрациями НА и Д в КВВВ у обследованных лиц

Группа больных БА	Время измерения	До лечения	После лечения
Все	Утро	$r = 0,70$	$r = 0,52$
	Вечер	$r = 0,87$	$r = 0,58$
с ГБ I стадии	Утро	$r = 0,69$	—
	Вечер	$r = 0,90$	—
с ГБ II стадии	Утро	$r = 0,79$	—
	Вечер	$r = 0,95$	—
с нормальным АД	Утро	$r = 0,74$	$r = 0,71$
	Вечер	$r = 0,70$	$r = 0,69$
Контрольная группа	Утро	—	
	Вечер	$r = 0,79$	

Примечание: указанные корреляционные связи статистически достоверны, $p < 0,01$.

это подтверждалось отсутствием у этих больных достоверного снижения концентрации Д в КВВВ на фоне лечения. Такие результаты соотносятся с данными об увеличении у больных БА с сопутствующей ГБ содержания Д в плазме [2]. У лиц с начальными стадиями ГБ наряду с повышением концентрации Д в плазме описывается усиление его мочевой экскреции [8]. В этой связи выделение легкими дополнительных количеств Д могло являться у больных БА с сопутствующей ГБ I стадии своеобразной защитной реакцией. Слишком высокие концентрации Д в плазме приводили бы, очевидно, к усилению образования НА, о чем свидетельствует отрицательная корреляционная связь между концентрацией Д в КВВВ и уровнем АД в момент сбора материала. У больных БА с ГБ II стадии и здоровых лиц содержание Д в плазме по сравнению с больными ГБ I стадии снижается. Возможно, вследствие этого выделение данного вещества легкими больных БА с нормальным АД и больных с сопутствующей ГБ II стадии было также менее интенсивным. Более того, потеря организмом Д, одного из важнейших гипотензивных факторов, могла сопровождаться в этих группах подъемом АД, что иллюстрировалось наличием положительной корреляционной зависимости между уровнем Д в КВВВ и величинами АД в момент сбора материала. Другим объяснением отрицательной корреляционной связи между концентрацией Д в КВВВ и уровнем АД в момент сбора материала у больных БА с ГБ I стадии могло быть повышенное образование в организме НА, в пользу чего свидетельствуют высокие концентрации последнего в КВВВ. На фоне вторичного уменьшения уровня Д в плазме и, соответственно, в КВВВ цифры АД у таких больных за счет прогипертензивного эффекта НА могли возрастать.

Заслуживает внимания обнаруженная положительная корреляция между экскрецией НА и Д. Наиболее устойчивой она была в группе больных БА с нормальным АД и до, и после лечения обострения БА. Возможно, что адекватный прирост синтеза Д у этих больных в случае увеличения образования НА являлся одним из условий поддержания уровня АД в пределах физиологических границ. У больных БА с сопутствующей ГБ этот механизм, напротив, функционировал только до начала лечения, т. е. в

период максимального повышения АД. В литературе описывается корреляционная связь между мочевой экскрецией НА и Д у больных ГБ [9]. По мере снижения уровня АД возможность гипотензивного эффекта дофаминергической системы, вероятно, уменьшалась.

Заключение

Полученные результаты продемонстрировали, что обмен катехоламинов у больных БА в определенной мере зависит от наличия сопутствующей ГБ и ее стадии. В особенности выделение легкими НА и Д изменяется у пациентов с начальной стадией развития ГБ. Исследование КВВВ может дать ценную информацию об изменениях в обмене катехоламинов у больных БА с сопутствующей ГБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Предисловие к книге "Бронхиальная астма". В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 1: 3-9.
2. Жданов В.Ф. Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1993.
3. Серебрякова В.И. Клинико-патогенетические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1998.
4. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А. Метаболическая активность легких при воспалении в легких и бронхах. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб.: Нордмед-издат; 1998. 175-193.
5. Winsel K., Becher G., Beck E. et al. Leukotrienes in breathing condensate released during bronchial challenge test. Eur. Respir. J. 1995; 8 (suppl.19): 2330.
6. Kopin I.J. Plasma levels of catecholamines and dopamine- β -hydroxylase. In: Trendelenburg U., Veiner N., eds. Handbook of experimental pharmacology. Berlin: Springer-Verlag; 1989; 90: Catecholamines. Pt.2; 211-275.
7. Parati G., Di Rienzo M., Ulian L. et al. Clinical relevance of blood pressure variability. J. Hypertens. 1998; 16 (suppl.3): S25-S33.
8. Kuchel O. Peripheral dopamine in hypertension and associated conditions. J. Hum. Hypertens. 1999; 13 (9): 605-615.
9. Saito I., Itsuji S., Takeshita E. Increased urinary dopamine excretion in young patients with essential hypertension. Clin. Exp. Hypertens. 1994; 16 (1): 29-39.

Поступила 28.05.01

О.Н.Рагозин, М.В.Балыкин, Е.И.Чарикова

МЕХАНИЗМЫ РЕАГИРОВАНИЯ РИТМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ПРЕРЫВИСТУЮ НОРМОБАРИЧЕСКУЮ ГИПОКСИТЕРАПИЮ

Ульяновский государственный университет

RESPONSE OF THE RESPIRATORY REGULAR STRUCTURE TO INTERMITTENT NORMOBARIC HYPOXIC THERAPY IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

O.N.Ragozin, M.V.Balykin, E.I.Charikova

Summary

The method of intermittent normobaric hypoxic therapy (INHT) was applied in 82 asthmatic patients to investigate the response of respiratory circadian rhythms to hypoxic stimulation. Results of the study showed that the INHT effect was appeared as a growth of average daily values of the lung vital capacity and forced expiration volume provided mainly by unidirectional changes in medium and small bronchi resistance. The achrophase synchronisation of the intrasystemic parameters and vanishing of the daily and the 12-h rhythms took place along with restoration of the blood oxygenation rhythm.

The lung volume and flow rate parameters of the morning chronotype responded to the hypoxic training by considerable changes in the phase values under insignificant dynamics of the quantitative rhythm parameters, such as amplitude and measure. On the contrary, the rhythm variations of the evening chronotype were characterised by great changes in the amplitude and the measure while the achrophase shift was unreliable.

Резюме

Методом прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ) пролечены 32 больных с бронхиальной астмой с целью изучения динамики циркадианных ритмов внешнего дыхания на гипоксическую стимуляцию. Результаты исследования показали, что эффект ПНГ выражается в приросте среднесуточных показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и объема форсированного выдоха в основном за счет односторонних изменений сопротивления бронхов среднего и мелкого калибра. Происходит синхронизация акрофаз внутрисистемных показателей, исчезновение внутрисуточной и собственно 12-часовой ритмики с восстановлением ритма оксигенации крови.

Объемные и скоростные параметры дыхания у пациентов, относящихся к утреннему хронотипу, реагируют на гипоксическую тренировку достоверным изменением фазовых величин при незначительных изменениях количественных показателей ритма — амплитуды и мезора. Динамика ритмических колебаний в вечерней подгруппе, наоборот, характеризуется значимым изменением амплитудно-мезорных величин, в то время как смещение акрофаз недостоверно.

Исследование функциональной активности и реактивности живых организмов показало, что их жизнедеятельность проявляется в многочисленных ответных реакциях и непрерывных изменениях, имеющих сложный упорядоченный циклический характер [1]. Вместе с тем ритмическая система организма сохраняет свою индивидуальную временную организацию, и все ее изменения происходят в рамках устойчивого динамического суточного стереотипа, называемого хронотипом [2, 3].

В литературе имеется огромный материал о действии гипоксической гипоксии на организм человека [4–7]. На протяжении длительного времени действие гипо- и нормобарической гипоксии используют для

лечения и профилактики ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, неспецифических заболеваний легких [8–10].

Поскольку адаптация организма к гипоксии во многом определяется его биоритмологической перестройкой, а изменение структуры биоритмов достоверно свидетельствует о состоянии напряжения и утомления [11, 12], представляется актуальным изучение эффектов гипоксической стимуляции у больных бронхиальной астмой (БА) с учетом патологической временной структуры внешнего дыхания.

Целью нашего исследования явилось изучение реакций индивидуальных хронотипов и их вклад в общегрупповую ритмическую структуру циркадианных

ритмов системы внешнего дыхания у больных БА при использовании прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ).

Всего обследованы 82 больных БА: интермиттирующего течения заболевания — 12, легкого — 44 и средней тяжести — 26 человек, из них мужчин 42 %, женщин — 58 %. Средний возраст пациентов составил 43 ± 5 лет; средняя продолжительность заболевания — 9 ± 2 года. Всем больным был назначен курс ПНГ продолжительностью 15 сеансов. Метод ПНГ осуществлялся в циклично-фракционированном режиме: дыхание гипоксической газовой смесью с концентрацией кислорода 10 % — 5 мин, затем дыхание атмосферным воздухом — 5 мин (1 цикл). Число циклов — 6 в течение одного сеанса (фракции). Суммарное время дыхания гипоксической газовой смесью — 10–30 мин (при общей продолжительности сеанса 60 мин).

Для изучения функции внешнего дыхания выполнялась компьютерная спирометрия на спироанализаторе "Виталограф" (Англия) с определением форсированной жизненной емкости легких (FVC, л), объема форсированного выдоха за 1-ю с (FEV₁, л/с), показателей сопротивления бронхов крупного (FEV₂₅, л/с), среднего (FEV₅₀, л/с), мелкого калибра (FEV₇₅, л/с), также измерялось насыщение крови кислородом (SaO₂, %) при помощи пульсоксиметра "ЭЛОКС-01". Регистрация вышеуказанных показателей для исследования циркадианной ритмики проводилась в течение суток через каждые 4 ч [5, 7, 9, 13, 14] в состоянии спокойного бодрствования до курса гипокситерапии и по его окончании. Полученные данные подвергнуты математической обработке методом усреднения группового косинор-анализа по Халбергу [15] и спектрального анализа. Для каждого

исследуемого параметра вычислены хронобиологические критерии — среднесуточный уровень (*midline estimating statistic of rhythm*), или мезор; амплитуда — наибольшее отклонение от мезора; акрофаза — время наивысшей точки ритма. Определялась длина спектрального ряда, мощность и количество спектральных составляющих. За точку отсчета времени выбрано 7 ч.

Анализ исследований показывает, что параметры, характеризующие функцию внешнего дыхания у больных БА, имеют сложную ритмическую структуру. Временная организация объемных и скоростных показателей характеризуется достоверным 24-часовым циркадианным и двумя внутрисуточными ультрадианными ритмами с периодами 16 и 12 ч, причем их акрофазы сдвигаются с послеполуденных часов на утренние в соответствии с уменьшением периода ритма (табл. 1). Суточная кривая SaO₂ достоверного ритма не имеет.

Проведение спектрального анализа показало, что структура FVC имеет 7 составляющих с периодом ритма — 28,5; 16,6; 12,0; 11,1; 10,0; 9,52; 8,57 ч; с мощностями спектров от 4,6 до 1,5 (помимо определяющего 24-часового пика мощностью 9,3). Такое же количество ультрадианных составляющих имеет ритм бронхиальной проходимости мелких (FEV₇₅) и средних (FEV₅₀) бронхов при максимальной мощности спектра периода 12 ч. FEV₁ характеризуется 4 пиками 24,0; 12,0; 10,1; 9,84, как и FEV₂₅ — 24,0; 20,0; 12,0; 9,84. Колебания SaO₂ происходят с единственным значением периода ритма 26,6 ч.

Имеются данные литературы о высокой синхронизации показателей внешнего дыхания у больных БА [13], но проведенный нами анализ акрофаз циркадианных и ультрадианных ритмов показывает выра-

Таблица 1

Общегрупповые параметры ритмов внешнего дыхания у больных БА

Показатель	Период	Акрофаза ритма	Амплитуда
FVC, л	24	13:22–15:43–18:24	0,080–0,19–0,31
	16	11:49–14:27–00:59	0,040–0,15–0,26
	12	07:32–10:41–20:08	0,004–0,09–0,16
FEV ₁ , л	24	12:21–14:28–16:49	0,080–0,17–0,26
	16	10:57–12:57–15:47	0,030–0,20–0,21
	12	09:19–10:28–11:32	0,040–0,11–0,19
FEV ₂₅ , л/с	24	12:41–14:51–17:08	0,160–0,38–0,60
	16	11:32–13:20–15:24	0,140–0,36–0,57
	12	09:54–11:02–00:03	0,090–0,27–0,44
FEV ₅₀ , л/с	24	11:44–14:32–17:34	0,060–0,19–0,31
	16	10:29–12:30–00:01	0,020–0,16–0,30
	12	09:31–10:31–11:28	0,070–0,8–0,30
FEV ₇₅ , л/с	24	10:42–12:47–15:49	0,050–0,12–0,19
	16	09:00–11:17–15:07	0,004–0,11–0,22
	12	08:53–10:15–11:24	0,035–0,10–0,17

Распределение фазовых и амплитудных параметров ритма у больных БА по хронотипам

Показатель	Период	Акрофаза ритма (ч, мин)	Амплитуда
FVC, л	утренний	07:13–10:37–13:33	0,11–0,22–0,33
	дневной	15:18–16:48–18:56	0,16–0,33–0,49
	вечерний	13:23–20:46–23:05	0,01–0,32–0,63
FEV ₁ , л	утренний	03:41–08:37–13:30	0,01–0,09–0,16
	дневной	14:25–15:24–17:34	0,11–0,24–0,38
	вечерний	18:57–19:53–04:51	0,05–0,30–0,56
FEV ₂₅ , л/с	утренний	03:19–08:57–13:15	0,01–0,41–0,82
	дневной	14:00–15:00–16:52	0,15–0,63–1,12
	вечерний	17:07–19:46–01:00	0,08–0,53–0,98
FEV ₅₀ , л/с	утренний	03:31–09:29–12:00	0,06–0,42–0,78
	дневной	12:59–14:22–15:09	0,17–0,41–0,65
	вечерний	18:54–20:11–22:22	0,24–0,51–0,78
FEV ₇₅ , л/с	утренний	04:26–09:49–13:59	0,01–0,15–0,29
	дневной	11:48–14:00–14:58	0,06–0,20–0,29
	вечерний	19:34–20:08–20:35	0,08–0,19–0,31

женный десинхроноз суточных кривых жизненной емкости легких (FVC) и объемной скорости потока воздуха при максимальном форсированном выдохе, соответствующем 50 и 75 % ФЖЕЛ (соответственно FEV₅₀ и FEV₇₅), что проявляется разбросом акрофаз ритмов с 10 до 17 ч, доверительные интервалы которых охватывают период с 8 до 24 ч. Такой результат, а также положение об индивидуальной временной организации [3] подразумевают наличие подгрупп, взаимодействие которых является результирующим в суточных колебаниях показателей внешнего дыхания.

По результатам индивидуальной аппроксимации нами выделены 3 хронотипа: утренний, характеризующийся максимумом функциональной активности с 8 до 12 ч (36 %), дневной — с 14 до 18 ч (44 %) и вечерний — с 19 до 23 ч (20 %). Период выделенных ритмов объемных и скоростных показателей равен 24 ч, амплитуда невысока и составляет 5–8 % от мезора (табл. 2).

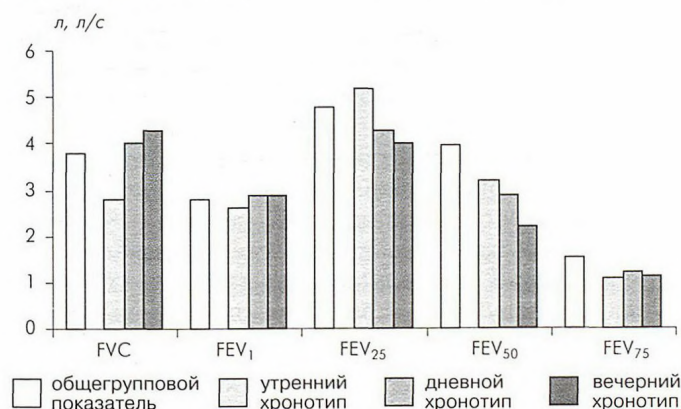


Рис. 1. Среднесуточные величины параметров внешнего дыхания при распределении по хронотипам

Среднесуточный уровень проходимости бронхов крупного и среднего калибра достоверно выше у утреннего хронотипа, уровень сопротивления мелких бронхов сопоставим с общегрупповым, и они незначимо отличаются друг от друга. Наименьшая величина ЖЕЛ также отмечается в утренней подгруппе, прирост исследуемой величины — у дневного и вечернего хронотипов. Однонаправленные, хотя и недостоверные изменения претерпевает и величина объема форсированного выдоха (рис. 1).

После проведения курса нормобарической гипокситерапии наблюдается исчезновение внутрисуточных ультрадианных ритмов, уменьшение длины спектрального ряда всех параметров внешнего дыхания,

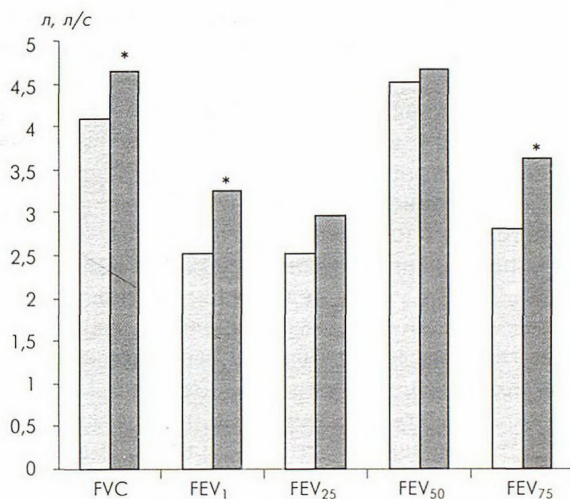


Рис. 2. Мезор показателей внешнего дыхания у больных БА на фоне гипокситерапии

Светлые столбики — исходные величины; темные столбики — после курса ПНГ; * — изменения достоверны ($p < 0,05$).

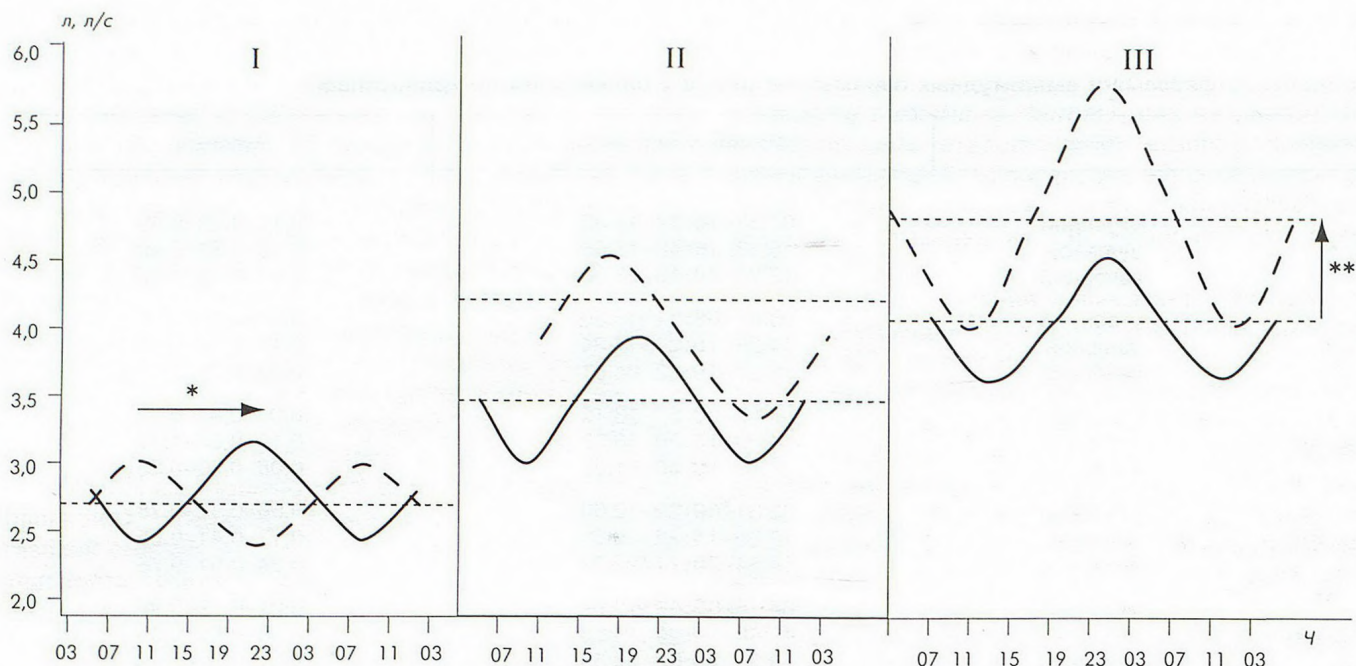


Рис. 3. Хронограмма FVC до и после курса и НПГ

По оси абсцисс — время в ч; I — утренний хронотип; II — дневной; III — вечерний; сплошная линия — исходные величины; пунктирная — после курса гипокситерапии. * — смещение акрофазы достоверно ($p < 0,05$); ** — прирост мезора достоверен ($p < 0,05$).

синхронизация акрофаз показателей в послеполуденное время (с 15 ч до 16 ч 20 мин).

Динамика среднесуточных величин после курса ПНГ характеризуется приростом мезора у всех исследуемых величин, однако значимое увеличение FVC и FEV_1 объясняется, скорее всего, таким же статистически достоверным ростом мезора бронхиальной проходимости средних (FEV_{50}) и мелких (FEV_{75}) бронхов (рис. 2).

Динамика параметров внешнего дыхания у выделенных при индивидуальной аппроксимации хронотипов обнаруживает различную стратегию адаптации на воздействие нормобарической гипоксии. Ритмическая структура утренней подгруппы характеризуется достоверным дрейфом акрофазы на послеполуденные часы при незначительных колебаниях амплитуды и мезора. Показатели ЖЕЛ и бронхиальной проходимости в вечерней подгруппе реагируют достоверным приростом мезора и амплитуды, в то время как смещение акрофазы не выходит за пределы доверительных интервалов исходных величин. Реакция у лиц с дневным хронотипом промежуточная. Пример динамики FVC представлен на рис. 3. Мнения исследователей о взаимодействии и взаимовлиянии качественных и количественных характеристик ритмов в норме и патологии неоднозначны [16], приводятся гипотезы о пластичности ритмов [17] и их устойчивости в зависимости от уровня амплитуды, дрейфа или стабильности акрофазы [14]. Наличие утреннего хронотипа внешнего дыхания, преимущественно у больных с бронхообструктивным синдромом [2], подтверждается нашими данными и тем, что изменение ритма после курса ПНГ происходит наи-

более энергоемким путем. Результаты, полученные в нашем исследовании, показывают позитивную роль нормобарической гипокситерапии в нормализации ритмической структуры аппарата внешнего дыхания и необходимость индивидуального подхода в оценке биоритмов в проведении хронотерапии БА.

Выводы

1. Временная структура объемных и скоростных показателей внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой характеризуется циркадианными и внутрисуточными 16- и 12-часовыми ультрадианными ритмами, акрофазы которых расположены с 10 до 17 ч и вместе с доверительными интервалами перекрывают диапазон с 8 до 24 ч.
2. По результатам индивидуальной аппроксимации выделены утренний, дневной и вечерний хронотипы со строгой циркадианной организацией, взаимодействие которых может объяснить внутрисистемный десинхронизм общегрупповых показателей внешнего дыхания.
3. Результатом воздействия прерывистой нормобарической гипокситерапии является исчезновение ультрадианной ритмики, что свидетельствует о процессах стабилизации в системе управления и координации временной структуры; синхронизация общегрупповых ритмических составляющих при достоверном приросте среднесуточного уровня жизненной емкости легких, снижении сопротивления бронхов среднего и мелкого калибра.
4. Объемные и скоростные параметры пациентов, относящихся к утреннему хронотипу, реагируют

достоверным смещением акрофазы на послеполу-
денные часы при незначительных изменениях
количественных показателей ритма — амплитуды
и мезора. Динамика ритмических колебаний в
вечерней подгруппе, наоборот, характеризуется
значимым изменением амплитудно-мезорных вели-
чин, в то время как смещение акрофаз недоосто-
верно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М.: Медицина; 1987.
2. Азизов А.Д., Убайдуллаев А.М., Ливерко И.В. Десинхроноз дыхательной системы у больных хроническим бронхитом. Пульмонология 1996; 4: 66–69.
3. Kleitman N. Sleep and wakefulness. Chicago: Univ. Chicago Press; 1963.
4. Агаджанян Н.А., Елфимов А.И., Радыш И.В. Циркадианные ритмы дыхательной системы человека при адаптации к условиям высокогорья. В кн.: Тезисы докладов Международной конф. "Механизмы функционирования висцеральных систем", посвящ. 150-летию И.П.Павлова. СПб.; 1999.
5. Кривошеков С.Г. Компенсаторные механизмы регуляции при интервальной нормобарической гипоксии. В кн.: Материалы Второй Всероссийской конф. "Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция". М.: БЭБиМ; 1999. 36.
6. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.; 1993.
7. Piehl Aulin K., Svedenhag J., Berglund B., Saltin B. Scand. J. Med. Sci. Sports 1998; 8 (3): 132–137.
8. Колчинская А.З. Адаптация к гипоксии-эффективное средство повышения работоспособности, профилактики, лечения и реабилитации. В кн.: Прерывистая нормобарическая гипокситерапия. М.: ПАИМС; 1997; т. 1: 126–144.
9. Поддубная Р. Ю., Гринев О. В., Быков А.Т., Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия в комплексе санаторно-курортного лечения и реабилитации лиц с бронхологической патологией. В кн.: Прерывистая нормобарическая гипокситерапия. М.; 1999; т. 3: 215.
10. Сильвестров В.П., Крысин Ю.С., Коваленко С.А. Импульсная гипоксия с использованием гелия при лечении хронического обструктивного бронхита. В кн.: Материалы VIII Российского съезда терапевтов. Н. Новгород; 1998. 20–21.
11. Ашофф Ю. Биологические ритмы: Пер. с англ. М.: Мир; 1984; т. 1–2.
12. Оранский И.Е. Природные лечебные факторы и биологические ритмы. М.: Медицина; 1988.
13. Алякринский Б.С. Биоритмологические критерии адаптации. В кн.: Хронобиология и хронопатология. М.; 1981 /: 21–22.
14. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. М.: Наука; 1986.
15. Nelson W., Liang Tong J., Lee J.K., Halberg F. Methods for cosinor-rhythmometry. Chronobiologia 1979; 6: 305–323.
16. Путилов А.А. "Совы", "жаворонки" и другие. Новосибирск: Изд-во Новосибир. Ун-та; М.: Совершенство; 1997.
17. Моисеева Н.И., Сысуев В.М. Временная среда и биологические ритмы. Наука; 1981.

Поступила 30.05.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.248–08

В.М.Провоторов, Я.Е.Львович, В.В.Кузнецов, Н.Ю.Полевой

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОСЕТОВОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Кафедра факультетской терапии ВГМА им. Н.Н.Бурденко,
Кафедра САПРИС Воронежского государственного технического университета

NEURAL NETWORK MODELING IN TREATMENT OF VARIOUS-AGE PATIENTS WITH ASTHMA

V.M.Provotorov, Ya.E.Lvovitch, V.V.Kuznetsov, N.Yu.Polevoy

Summary

The paper is concerned with bronchial asthma clinical features. Complications, co-existing diseases, clinical and pathogenic types of asthma are considered. Three hundred patients were examined. Treatment results were analyzed and commented. An improvement in the treatment of asthma patients using neural networks is offered.

Резюме

Обсуждаются вопросы различия в клинической картине бронхиальной астмы (БА) у 300 больных разного возраста с учетом наличия осложнений, сопутствующих заболеваний и клинко-патогенетических вариантов; приводятся комментарии по результатам лечения больных и предлагается способ оптимизации лечения больных БА различного возраста с применением нейросетевого моделирования.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении бронхиальной астмы (БА), до настоящего времени вопросам, связанным с особенностями ее течения у больных различного возраста, уделяется все еще мало внимания; практически не разработаны схемы лечения в различных возрастных группах.

Таким образом, целью настоящей работы является оптимизация схемы лечения БА у больных различных возрастных групп. Перед исследователями поставлены следующие задачи:

- определение входных параметров, по которым можно было бы оценить различия в клинической картине заболевания у больных различного возраста;
- ранжирование исследуемых параметров по степени значимости для составления схемы лечения и оценка полученных результатов;
- разработка предложений по оптимизации схем лечения (с учетом возраста больных) и их программной реализации с применением нейросети.

Материал и методы

В базу данных (далее БД) были внесены сведения о 300 больных БА различного возраста, среди них 105 (35 %) мужчин и 195 (65 %) женщин в возрасте от 15 до 85 лет. Оценивались 3 группы данных: 1) клиничко-anamnestические особенности; 2) результаты лабораторных и инструментальных методов диагностики; 3) проведенное лечение и его эффективность.

К 1-й группе входных данных относились следующие признаки: пол, возраст, характер приступов, связь приступов с воздействием аллергенов внешней среды, эозинофилия крови и мокроты, положительный эффект после элиминации причинных аллергенов, наличие и характер сопутствующего риносинусита, толерантность к физической нагрузке, выраженность метеочувствительности, гормонозависимость, наследственная предрасположенность к астме, наличие различных сопутствующих заболеваний и осложнений основного заболевания, длительность болезни, частота приступов в ночное и дневное время.

Ко 2-й группе относились следующие параметры: наличие и характер пневмосклеротических изменений в легких (по данным рентгенограмм), характер изменений в легких при бронхоскопии, снижение проходимости дыхательных путей при метахолиновом тесте на гиперреактивность, реакция на β_2 -миметики, пиковая скорость выдоха (ПСВ) или объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и их колебания.

Наконец, 3-я группа данных включала в себя список применяемых при лечении БА групп препаратов и других методов лечебного воздействия (ингаляционные кортикостероиды, холинолитики, β_2 -агонисты, а также экстракорпоральные методы — АУФОК, плазмаферез). Следует отметить, что учитывались и результаты физиотерапевтических воздействий, хотя не существует достоверных доказательств их эффективности при лечении БА.

Имеются данные о половых различиях в заболеваемости БА с учетом возраста [1]. В частности, большая частота развития атопической формы БА отмечается у женщин в возрасте 20–30 лет [1].

В то же время сам по себе возраст больных является ключевым параметром в нашем исследовании. Обследуемые пациенты были разделены на 5 возрастных групп: 1-я — 15–30 лет; 2-я — 30–40 лет; 3-я — 40–50 лет; 4-я — 50–60 лет; 5-я — старше 60 лет.

Актуальным является такой входной параметр, как характер приступов удушья у больных различных возрастов. Очерченность приступов с возрастом снижается, приобретая характер значительно выраженной смешанной одышки, сильной зависимости от физической нагрузки, погоды и т. д. [2].

О сопутствующем риносинусите была получена даже большая информация, чем то предполагалось вначале. Так, у молодых больных (15–35 лет) с преимущественно атопическим вариантом БА (40 человек, или 13,33 %) риносинусит является, как правило, аллергическим без признаков инфекции; иногда (в 1,67 % случаев) речь идет даже о полипноно-аллергическом, т. е. об аспириновой астме; риносинусит у более пожилых больных представлен в основном выделениями из носа слизистого характера и свидетельствует о наличии отека слизистой полости носа (14 %). В остальных случаях (81 %) воспаления придаточных носовых пазух не отмечалось.

Весьма часто у больных БА обнаруживали нейтрофилы в мокроте. Как и следовало ожидать, у молодых больных (в возрасте до 40 лет), особенно с атопией, нейтрофилы либо отсутствуют, либо находятся в мокроте в незначительном количестве (15,33 %), особенно при отсутствии сопутствующего бронхита. У более пожилых больных (3-я и особенно 4-я и 5-я возрастные группы), в основном у тех, у которых БА развилась на фоне хронического обструктивного бронхита, в мокроте имеется выраженный нейтрофильный лейкоцитоз (52,47 %), что свидетельствует о преобладании воспаления в бронхах.

Бронхоскопические исследования в проанализированных случаях заболевания довольно четко свидетельствуют о преобладании бронхоспастического механизма (14,33 %) у больных первых двух групп с атопической формой (отсутствие каких-либо морфологических изменений в бронхах) и отечного — у более старших (в возрасте 40–60 лет) астматиков (просвет бронхов в большинстве случаев заполнен вязким трудновываемым при бронхоскопических секретах) — 19 %; у пожилых (старше 60 лет) и стариков в бронхах, как правило, выявлялись фиброзные или атрофические изменения различной степени выраженности (17,67 %). У 49 % больных бронхоскопическое исследование не проводилось.

Нередко у астматиков 3 старших возрастных групп на 1-е место выступают жалобы по поводу других заболеваний, не имеющих отношения к БА (это связано с характером приступов в различном возрасте, что рассмотрено выше). Очевидно, что с

возрастом увеличивается количество сопутствующих заболеваний, учет которых необходимо проводить с целью коррекции лечения. Заболеваний этих может быть очень много, но их можно объединить в 3 большие группы: сердечно-сосудистые (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и т. д.), бронхолегочные (наличие хронического обструктивного бронхита, легочно-сердечной недостаточности, эмфиземы и др.) и желудочно-кишечные (гастриты, язвенная болезнь желудка, панкреатиты, холециститы, гепатиты). Учитываются также осложнения гормональной терапии (кушингоидный синдром, стероидный диабет, остеопороз).

С увеличением возраста очень часто встречаются различные заболевания желудочно-кишечного тракта и почек, которые напрямую не влияют на лечение БА, но при обострениях, часто совпадающих с обострениями астмы, утяжеляют состояние и способствуют удлинению времени пребывания в стационаре, а также требуют назначения соответствующих дополнительных препаратов, что не всегда хорошо переносится больными.

Так, в нашем исследовании хронический гастрит был выявлен у 36 (12 %) больных, хронический рецидивирующий панкреатит — у 53 (15 %), хронический холецистит имел место в 14,67 % случаев, хронические гепатиты различной этиологии встречались у 36 (12 %) больных, хронический пиелонефрит был отмечен у 53 (17,67 %) обследованных.

Наиболее часто используемыми в стационаре препаратами являются глюкокортикостероиды, как правило, в сочетании с М-холинолитиками и β_2 -агонистами.

Высокую эффективность имеют экстракорпоральные методы (такие как плазмаферез, АУФОК), прежде всего у молодых (до 40 лет) больных с атопическим вариантом БА.

Довольно осторожного подхода требует лечение больных (как правило, пожилого возраста), у которых имеются осложнения стероидной терапии (остеопороз, стероидный васкулит, кушингоидный синдром и др.).

В связи с наличием определенных сопутствующих заболеваний у пациентов старших возрастных групп снижается скорость достижения положительного результата; удлиняется время пребывания в стационаре, что способствует увеличению частоты обострений.

Эффективность лечения оценивалась на основании скорости нарастания положительной динамики (с учетом возраста, сопутствующих заболеваний и других факторов). С этой целью применялась 5-балльная шкала, соответствующая ступенчатому подходу к проводимой терапии на основании тяжести течения заболевания [3]. Степень тяжести определялась нами с учетом количества ночных симптомов в неделю, количества дневных симптомов в день и в неделю, кратности применения β_2 -агонистов короткого действия, выраженности нарушений физической активности и сна, значения ПСВ и ее суточных колебаний.

Больным, которые нерегулярно использовали бронходилататоры, ставился 1 балл; 2 балла — тем, кто регулярно принимал ингаляционные противовоспалительные препараты; 3 баллами оценивалось лечение больных, которые применяли высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (Будесонид, Флунизолид до 2 мг в сутки) в комбинации с ингаляционными пролонгированными β_2 -агонистами (Формотерол, Сальметерол по 12 мкг 2 раза в сутки); 4 баллами отмечались больные, применявшие высокие дозы ингаляционных ГКС в сочетании с регулярным приемом бронходилататоров; наконец, 5 баллами — пациенты, которые регулярно принимали ГКС в таблетках, помимо ингаляционных ГКС и бронходилататоров.

Для оптимизации схемы лечения нами была создана нейросетевая модель.

Основой работы самообучающихся нейропрограмм является нейронная сеть, представляющая собой совокупность нейронов — простых элементов, связанных между собой определенным образом. Структура связей между нейронами в нейрокомпьютере или нейропрограмме аналогична таковой в биологических объектах. Искусственный нейрон имеет связи с другими нейронами через синапсы, передающие сигналы от других нейронов к данному (дендриты) или от данного нейрона к другим (аксон). Кроме того, нейрон может быть связан сам с собой. Несколько нейронов, связанных между собой определенным образом, образуют нейронную сеть.

Рассмотрим устройство и функционирование отдельного нейрона [4]. Нейрон состоит из двух функциональных блоков: входного сумматора и собственно нейрона, или преобразователя (рис. 1).

Функционирование нейрона происходит следующим образом. В текущий момент времени через входные синапсы (на рис. 1 их 3) на нейрон направляются сигналы от других нейронов и/или из внешнего мира. Каждый синапс имеет параметр, называемый весом синапса и представляющий собой какое-либо число. Сигнал, проходящий через синапс, умножается на вес этого синапса. В зависимости от веса сигнал может быть усилен (модуль веса > 1) или ослаблен (модуль веса < 1) по амплитуде. Сигналы от всех синапсов, ведущих к данному нейрону, принимает сумматор.

Сумматор производит суммирование всех пришедших сигналов и подает на собственно нейрон (преобразователь) одно число — полученную сумму. Величина этого числа будет зависеть как от величин исходных сигналов, так и от веса синапсов. Нейрон,

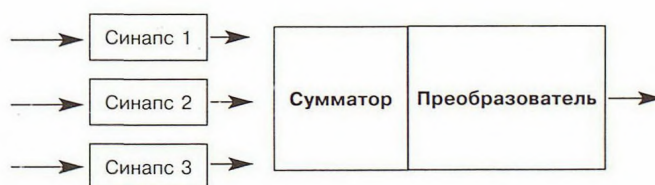


Рис. 1. Схема нейрона

получивший это число, преобразует его согласно своей функции, в результате которой получается другое число, и отправляет его по "аксону" всем остальным нейронам через соответствующие синапсы. Последующие нейроны производят с полученными сигналами такие же операции с тем лишь различием, что, во-первых, вес их синапсов может быть уже другим, во-вторых, другие нейроны могут иметь другой вид функции преобразования. Эта функция, называемая характеристической, имеет вид:

$$f(X) = X / (C + |X|),$$

где X — сигнал, поступающий с сумматора, C — константа, называемая характеристикой нейрона. Выбор функции такого вида был обусловлен тем, что она гладкая, непрерывная на всем диапазоне переменных X , диапазон значений всегда ограничен [5].

Не останавливаясь на математических алгоритмах, рассмотрим общую схему обучения нейросети [5].

1. Из обучающей выборки берется очередной пример, и его входные параметры подаются на входные синапсы обучаемой нейросети. Обычно каждый входной параметр примера подается на один соответствующий входной синапс.

2. Нейросеть производит заданное количество тактов функционирования.

3. Измеряются сигналы, выданные теми нейронами, которые считаются выходными.

4. Производится интерпретация выданных сигналов, и вычисляется оценка, характеризующая различие между выданным сетью ответом и требуемым ответом, имеющимся в примере. Оценка вычисляется с помощью соответствующей функции оценки: чем меньше оценка, тем лучше распознан пример, тем ближе выданный сетью ответ к требуемому.

5. Если оценка примера равна нулю, ничего не предпринимается. В противном случае на основании оценки вычисляются поправочные коэффициенты для каждого синаптического веса матрицы связей, после чего производится подстройка синаптических весов. В коррекции весов синапсов и заключается обучение.

6. Осуществляется переход к следующему примеру задачника, и вышеперечисленные операции повторяются. Прохождение по всем примерам обучающей выборки с первого по последний считается одним циклом обучения.

При прохождении цикла каждый пример имеет свою оценку. Вычисляется, кроме того, суммарная оценка множества всех примеров обучающей выборки. Если после прохождения нескольких циклов она равна нулю, обучение считается законченным, в противном случае циклы повторяются [5, 6].

Деление на группы соответственно возрастным особенностям течения БА в нашем исследовании проводилось с шагом 10 лет.

Довольно часто при формировании БД о характере течения заболевания у больных различного возраста приходится иметь дело с ситуацией, когда по тем или иным причинам не удается получить для каждо-

го конкретного больного весь набор входных данных. В этих случаях проявляется такое свойство нейросети, как экстраполяция, т. е. ее способность после обучения выдавать правильные ответы для наборов данных, которые не входили в обучающую выборку.

Для обучения и последующей корректной работы нейросети требуется наличие в БД описания не менее 400–500 случаев болезни; на настоящий момент в нашем исследовании учтено 300 случаев. Достоверность полученных результатов определяется после тестирования сети на специальной тестовой выборке (данные, которые были случайно взяты из исходной базы и исключены из программы обучения).

Созданная нами нейросеть имеет динамическую структуру, т. е. перестраивается (и соответственно переобучается) в зависимости от количества признаков, которые рассматривает исследователь (входные переменные), и вида этих признаков. В принципе, сеть может принимать на вход любые данные — логические переменные (да/нет), вещественные и целые числа, а также признаки типа "один из многих". Применяя дополнительные модули предобработки, можно будет подавать на вход сети даже такие данные, как характеристика спектральной туссограммы [7] (для этого достаточно подать на несколько входных нейронов амплитуды сигнала на различных частотах в различные моменты времени). Для ускорения работы нейросети мы предлагаем следующий подход к анализу туссограмм: пользователю предоставляются графические изображения нескольких наиболее характерных спектральных туссограмм (10–15 "классических" примеров), после чего он (пользователь) просто выбирает из них ту, которая наиболее сходна с туссограммой конкретного больного. Это один из примеров признака типа "один из многих", когда каждому значению, из которых производится выбор, соответствует один входной нейрон. При выборе одного из значений на соответствующий нейрон подается положительный сигнал (+1), а на остальные нейроны из данной группы — отрицательный (–1).

Приведем клинический пример принципа работы программы.

Больной С., 48 лет, поступил в стационар с жалобами на приступы удушья при физической нагрузке, приступы затрудненного дыхания (чаще в ночное время или по утрам), кашель в течение суток с небольшим количеством трудноотделяемой вязкой мокроты. Из анамнеза: болен астмой в течение 15 лет; приступы провоцировались физической нагрузкой, простудными заболеваниями, редко — внешними аллергенами (лакокрасочная продукция), наследственность по БА не отягощена. Приступы удушья возникают 2–3 раза в неделю в ночное время; днем физическая активность вызывает затрудненное дыхание (до 2 раз в день). Объективно: состояние средней тяжести. В мокроте и крови слабовыраженная эозинофилия, количество нейтрофилов в мокроте — 40–50 в поле зрения. Рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок деформирован, усилен, в прикорневых отделах — фиброз. ОФВ₁ — 65 % от нормы, колебания ПОС_{выд} в течение суток — 24 %, при спирографии выявлено умеренное нарушение вентилиционной способности легких по обструктивному типу, нарушение проходимости мелких бронхов. Клинический диагноз: БА, смешанная форма, средней тяжести, обострение.

Эти данные были занесены в базу данных (БД) в виде, частично приведенном в табл. 1. При этом поль-

зователь нейросетевой модели не заносит в компьютер цифры (при таком варианте возможны ошибки), а

Таблица 1

Показатели базы данных больного БА

№ поля в БД	Текстовое описание входного признака	Выбранный вариант	Представление в БД
Клиническая картина заболевания			
1	Фамилия больного	Ххххххх	ххххххх
4	Пол больного	Мужской	1
6	Возраст больного	48	48
7	Характер приступов	Близкий к классическому	2
8	Связь приступов с воздействием аллергенов внешней среды	Аллергены внешней среды редко вызывают приступы	2
10	Характер сопутствующего риносинусита	Неизвестно	5
11	Толерантность к физической нагрузке	Физическая нагрузка относительно часто провоцирует приступы	3
12	Длительность заболевания, лет	15	15
13	Связано ли возникновение астмы или обострения с перенесенными инфекциями верхних дыхательных путей?	Да	1
14	Эозинофилия мокроты	Слабо выраженная эозинофилия со значительным преобладанием нейтрофилов	5
17	Характер пневмосклеротических изменений в легких	Фиброз в прикорневых отделах	5
18	Характер изменений в легких при бронхоскопии	Неизвестно	6
19	Длительность пребывания в стационаре, дней	18	ххххххх
20	Результаты спирографии	Умеренное снижение вентиляционной способности по обструктивному типу. Умеренное снижение ЖЕЛ	5
21	Наследственная предрасположенность	Нет	2
22	Гормонозависимость	Нет	2
24	Наличие легочной гипертензии	Нет	2
28	Наличие язвенной болезни желудка	Нет	3
29	Наличие артериальной гипертензии	Да	3
30	Наличие сахарного диабета	Нет	3
32	Наличие стенокардии	Нет	3
33	Наличие хронического гепатита	Нет	3
38	Наличие мерцательной аритмии	Нет	3
39	Наличие осложнений гормональной терапии, кушингоидизм	Нет	3
40	Снижение проходимости дыхательных путей при метахолиновом или анаприлиновом тесте на гиперреактивность	Неизвестно	4
42	ПСВ или ОФВ ₁	60–80 % от нормы	3
43	Колебания ПСВ или ОФВ ₁	От 20 % до 30 %	2
44	Частота ночных симптомов	Более 1 раза в нед.	3
45	Частота основных симптомов БА	Реже 1 раза в нед.	1

Окончание таблицы 1 на стр. 44

№ поля в БД	Текстовое описание входного признака	Выбранный вариант	Представление в БД
Лечебные воздействия			
47	Короткодействующие β_2 -агонисты по требованию. Длительность действия 4 ч	Да	3
48	Пролонгированные β_2 -агонисты с длительностью действия 12 ч	Нет	3
49	Ингаляционные кортикостероиды	Да	3
50	Системные кортикостероиды	Да	3
51	Пролонгированные теофиллины	Да	3
52	Короткодействующие теофиллины	Да	3
53	Холинолитики	Нет	3
54	Антигистаминные препараты (Кетотифен)	Нет	3
55	Антагонисты кальция	Нет	3
56	Отхаркивающие и муколитические средства	Да	3
57	Иммуностимуляторы и иммуномодуляторы	Нет	3
65	Ингаляции с лекарственными веществами	Да	3
66	Физиотерапия. Массаж грудной клетки	Нет	3
67	Экстракорпоральные методы. Плазмаферез	Нет	3
68	Экстракорпоральные методы. АУФОК	Нет	3
69	Эффективность лечения по шкале от 1 до 5 баллов		4

выбирает из представленных ему вариантов ответов на каждый вопрос наиболее подходящий. Списки вопросов и соответствующих им ответов хранятся в таблицах БД, что дает возможность адаптировать разработанное программное средство практически к любым задачам. Схема разделения ответов на каждый вопрос по входным нейронам нейросети также хранится в таблице БД и легко может быть отредактирована надлежащим образом специалистом по нейросетям, что придает программному продукту дополнительную гибкость. Кроме того, для каждого вопроса предусмотрен ответ "неизвестно", поскольку практика такова, что получить четкие ответы на все вопросы по каждому больному нереально [5]. Эта проблема решается следующим образом: сначала с помощью динамически формируемой в процессе работы специальной нейросети производится попытка восстановления пробелов в данных с требуемой достоверностью; если же восстановить часть пробелов не удалось, то пользователю предоставляется выбор: либо снизить порог необходимой достоверности, либо исключить из рассмотрения невозстановленные поля. Контроль достоверности в соответствии с современными требованиями к такого рода программным продуктам производится на всех этапах работы нейросетевой модели. Немаловажную роль в обеспечении необходимой степени достоверности результатов работы всего комплекса играет правильное построение набора входных параметров для обучения нейросетевой модели [9].

После занесения всех данных в БД пользователь выбирает, какие параметры будут являться входными, и какие — выходными. В нашем случае входными параметрами будут выступать значения полей с номерами 4, 6–18, 20–46, выходными — поля с номерами 19, 47–69. Таким образом, на выходе мы хотим получить планируемую длительность пребывания больного в стационаре или оптимальную схему лечения и планируемую эффективность лечения. Если в арсенале лечащего врача отсутствуют те или иные лечебные воздействия, в соответствующие поля заносится отрицательный ответ, и затем эти поля переводятся из списка выходных в список входных.

Затем все входные параметры нормируются (на входные нейроны подаются вещественные числа в интервале от -1 до $+1$), распределяются по входным нейронам в соответствии со схемой распределения, с выходных нейронов снимаются результаты, переводятся из нормированного вида в реальный и предоставляются для анализа пользователю.

В больнице, в которой проходил лечение больной С., доступными оказались практически все виды лечебных воздействий.

Для видов лечебных воздействий, пропущенных в табл. 2, были получены ответы "безразлично".

Достоверность предсказаний, по сравнению с имеющейся на январь 2001 г. БД из 300 больных, составляет около 83 %.

Лечебное воздействие по данным базы данных больного БА

№ поля в БД	Текстовое описание входного признака	Результат
19	Длительность пребывания в стационаре, дней	12
47	Короткодействующие β_2 -агонисты по требованию. Длительность действия 4 часа	Применять
49	Ингаляционные кортикостероиды	Применять
50	Системные кортикостероиды	Лучше применять
51	Пролонгированные теофиллины	Применять
54	Антигистаминные препараты (Кетотифен)	Лучше не применять
56	Отхаркивающие и муколитические средства	Применять
59	Физиотерапия. УФО	Не применять
60	Физиотерапия. УВЧ	Не применять
64	Физиотерапия. Лекарственный электрофорез	Не применять
65	Аэрозольтерапия (ингаляции с лекарственными веществами)	Лучше применять
66	Физиотерапия. Массаж грудной клетки	Лучше не применять
69	Эффективность лечения по шкале от 1 до 5 баллов (на основании улучшения показателей ПСВ)	4

В данном случае нейросеть работала в качестве экспертной системы. Но этим все возможности нейросетевых технологий не исчерпываются. Благодаря способности нейросетей к экстраполяции за пределы обучающей выборки становится возможным поиск оптимального решения задачи. В нашем случае это означает, что мы используем нейросеть как модель больного и опробуем всевозможные комбинации лечебных воздействий с целью найти наилучшее сочетание. На текущий момент реализована только самая простая схема оптимизации — простой перебор всех доступных вариантов. Такая схема требует большого количества вычислений, поэтому ведется дальнейшая работа по поиску других способов оптимизации.

Предложенная схема лечения была опробована в пульмонологических отделениях больницы скорой медицинской помощи г. Воронежа (на 30 больных) и ГКБ № 17 (на 25 больных). Зафиксировано улучшение состояния больных при выписке, по сравнению с прогнозировавшимся ранее, и достоверное ($p < 0,05$) сокращение срока пребывания в стационаре (в среднем на 2 дня), по сравнению с прогнозировавшимся ранее.

Выводы

1. В исследовании учитываются 3 группы входных параметров: клинико-анамнестические данные, лабораторные показатели и результаты лечебных воздействий.
2. При обследовании 300 больных БА различного возраста выявлены различия в клинической карти-

не заболевания и определены различия в эффективности лечения с учетом сопутствующих заболеваний.

3. Предлагается оптимизация схемы лечения больных различных возрастных групп с применением нейросетевого моделирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куделя Л.М., Сидорова Л.Д. Особенности клинического течения поздней астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Актуальные проблемы пульмонологии: Сборник трудов Всероссийского науч. о-ва пульмонологов. М.: Универсум Публишинг; 2000. 210–215.
2. Кузьмин А.З. Клинико-биохимические и морфофункциональные особенности течения бронхиальной астмы у больных различных возрастных групп: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Самара; 1998.
3. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России. Формулярная система. М.; 1999.
4. Горбань А.Н. Обучение нейронных сетей. М.: Изд. СССР-США СП "Параграф"; 1990.
5. Горбань А.Н., Россиев Д.А. Нейронные сети на персональном компьютере. М.: Наука; 1996.
6. Balakrishnan K., Honavar V. Intelligent Diagnosis systems // <http://www.cs.iastate.edu/~honavar/aigroup.html>.
7. Протоиоров В.М., Литвинов Е.В., Демьякина И.В. Метод спектральной туссографии. Мед. техника 1998; 4: 15–20.
8. Кузнецов В.В., Полевой Н.Ю. Нейросети и специфика задачи оптимизации схемы лечения. В кн.: Межвузовский сборник науч. трудов "Компьютеризация в медицине". Воронеж; 1999. 147–151.
9. Полевой Н.Ю. Методика построения набора входных параметров для нейросетевых моделей. В кн.: Труды Всероссийской конф. "Интеллектуальные информационные системы". Воронеж; 1999; ч. 2: 21–22.

Ф.И.Белялов, Н.С.Лесина

ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИАТИВНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ВО ВРЕМЯ ПРИСТУПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра факультетской терапии Иркутского государственного медицинского университета

MONITORING AUTONOMIC ACTIVITY IN ASTHMA

F.I.Belyalov, N.S.Lesina

Summary

The spectral analysis of the heart rate variability was performed to assess the autonomic nervous system activity associated with 49 asthma attacks in 19 asthma patients. The 24-h Holter ECG recordings during 5-min intervals for 2 hours before to 1 hour after each asthma attack were analyzed using the fast Fourier analysis. There were no changes in low and high frequency bands in 73 % of the cases. The high frequency band (0.15–0.40 Hz) reflecting the parasympathetic activity increased 10 to 40 min before the asthma attacks in 27% of the cases. The low frequency band (0.05–0.15 Hz) reflecting sympathetic activity increased before the asthma attacks finishing in 37 % of the cases that was typically for the nighttime symptoms and the attacks with the previous increase of the parasympathetic activity.

Резюме

У 19 пациентов с бронхиальной астмой проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ со спектральным анализом сердечного ритма в 5-минутных интервалах за 2 ч до начала приступов астмы и в течение 1 ч после окончания. Всего проанализировано 49 приступов астмы. В 27 % случаев перед приступом астмы наблюдалось повышение высокочастотной составляющей спектра мощности в диапазоне 0,15–0,40 Гц, что свидетельствует о возрастании парасимпатической активности. В оставшихся 73 % приступов существенных изменений высокочастотной и низкочастотной (0,05–0,15 Гц) составляющих спектра мощности не выявлено. Отмечено повышение низкочастотной составляющей перед окончанием приступа в 37 % случаев, что более типично для ночных эпизодов и приступов с предшествующим повышением высокочастотной составляющей.

Известно, что вегетативная нервная система играет существенную роль в регуляции бронхиальной проходимости. Неслучайно для лечения бронхиальной астмы (БА) широко применяются препараты симпатомиметического и холинолитического действия. Фармакологические препараты назначаются пациентам вне зависимости от оценки роли вегетативной регуляции в развитии приступов астмы. В связи с этим можно предположить, что знание характера вегетативной активности во время приступов позволит выбирать оптимальное лечение.

В настоящее время для оценки вегетативной регуляции сердца широко используется оценка вариабельности сердечного ритма [1, 2, 3, 4, 5]. Системный характер вегетативной регуляции позволяет применять данный метод для исследования механизмов развития бронхиальной обструкции.

Ранее были обнаружены связи между суточной вариабельностью сердечного ритма, с одной стороны, и тяжестью бронхиальной обструкции, с другой [6, 7, 8]. Однако вегетативная регуляция во время приступов астмы изучена недостаточно.

Целью данной работы является изучение симпатической и парасимпатической регуляции во время приступов астмы с помощью оценки вариабельности сердечного ритма.

Материал и методы

В исследование были включены 19 пациентов в возрасте от 36 до 74 лет, госпитализированные в пульмонологическое отделение в связи с обострением бронхиальной астмы (средний возраст $51,1 \pm 15,8$).

Диагноз бронхиальной астмы устанавливался на основании типичной клинической картины и данных функции внешнего дыхания, которая оценивалась с помощью спирографии (аппарат "С300" фирмы "Фукуда", Япония). У 10 пациентов выявлена атопическая, а у 9 — эндогенная форма астмы. Атопический механизм заболевания был верифицирован ранее при проведении аллергологического тестирования (кожные скарификационные пробы).

Во время исследования пациенты получали системные и ингаляционные глюкокортикоиды, селек-

тивные β_2 -агонисты короткого действия и Теофиллин.

Вегетативная регуляция в период приступов астмы изучалась на 49 случаях преобладающей бронхиальной обструкции. Для оценки вегетативной активности проводили суточное мониторирование ЭКГ со спектральным анализом периодических составляющих сердечного ритма на аппарате "Premier IV" (DRG, США). Исследовали мощность высокочастотной периодики — *HF* (*high frequency*) — в диапазоне 0,15–0,40 Гц, которая отражает парасимпатическую активность, и мощность низкочастотной периодики — *LF* (*low frequency*) — в диапазоне 0,05–0,15 Гц, связанной преимущественно с симпатической активностью [2, 4, 5].

Весь период приступа астмы был условно разделен на исходный (2 ч 30 мин до приступа), предприступный (30 мин до приступа), приступный и постприступный (30 мин после приступа) интервалы (рис. 1). Длительность предприступного и постприступного периодов определяли в соответствии с предварительным графическим анализом динамики переменных до и после приступов астмы. Переменные

сердечного ритма (*LF*, *HF*, ЧСС) оценивали в последовательных 5-минутных отрезках времени в течение всего интервала наблюдения [5]. Вначале рассчитывали пороговый уровень *LF* и *HF*, равный $M \pm 1,5\sigma$, для последующей оценки колебаний исследуемых переменных в предприступном периоде. Такой подход позволил оценить динамику переменных и нивелировать влияние различий, порой существенных, средних значений и вариативности переменных у разных пациентов.

В зависимости от характера отклонений *HF* и *LF* в предприступном периоде выделено 2 типа приступов: вагусный и неопределенный. К вагусному типу отнесено 13 приступов, когда отклонение *HF* было выше порогового уровня, при этом существенных изменений *LF* не происходило. При неопределенном типе (39 приступов) преобладания *HF* или *LF* не было выявлено.

Различие средних величин оценивали непараметрическим тестом Манна–Уитни, а частот — с помощью таблиц сопряженности и критерия χ^2 .

Для статистического анализа данных применяли программу "SPSS 10.07" (SPSS Inc., США).

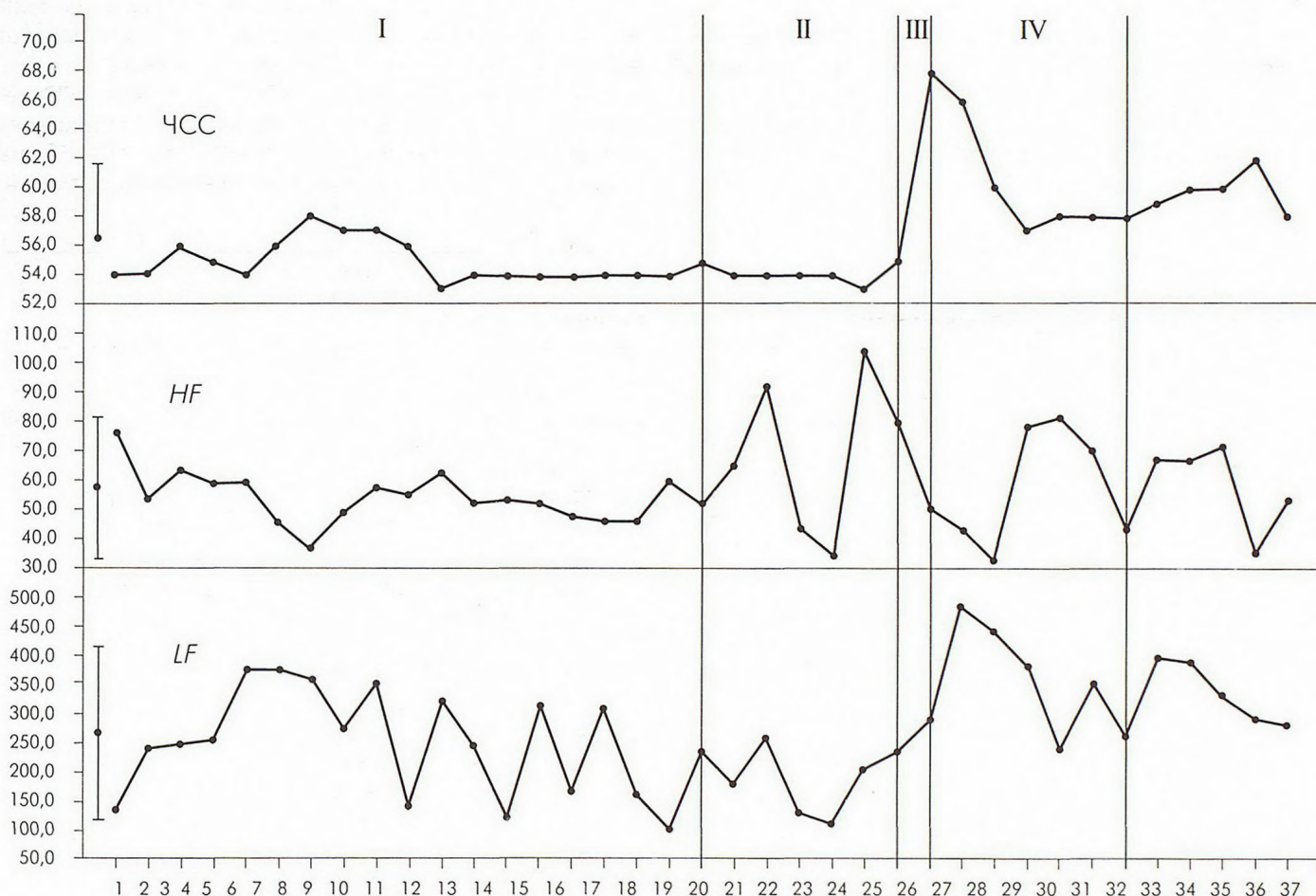


Рис. 1. Динамика переменных сердечного ритма во время приступа бронхиальной астмы у пациента Л.

По оси абсцисс — номера 5-минутных интервалов, по оси ординат — переменные сердечного ритма. I — исходный период, II — предприступный период, III — период приступа астмы, IV — постприступный период.

Результаты исследования

Проведено исследование переменных сердечного ритма в исходном, предприступном, приступном и постприступном периодах, а также степени различия между вагусным и неопределенным типами приступов (табл. 1). Средние величины переменных рассчитывали по значениям 5-минутных интервалов в различные периоды приступов астмы. В предприступном периоде при вагусном типе приступов регистрировались достоверно более низкие величины ЧСС и высокие значения HF, а также меньшая ЧСС в постприступном периоде.

Клинические особенности приступов бронхиальной астмы в зависимости от типа вегетативной регуляции представлены в табл. 2. Вагусные приступы характеризовались большей продолжительностью (на 7,3 мин), хотя различия не достигали статистически значимого уровня. При этом частота применения и дозы ингаляционных симпомиметиков, использовавшихся для купирования приступов, существенно не отличались. Несколько чаще вагусные приступы развивались при атопической форме астмы. Большинство вагусных приступов возникало в ночное время, в то время как приступы неопределенного типа преобладали днем ($\chi^2 = 3,9$, $p < 0,05$).

Почти все случаи приступообразного кашля, связанного с преходящей бронхиальной обструкцией, распределились в группу с неопределенным типом приступов. В большинстве случаев приступообразный кашель возникал днем ($\chi^2 = 4,9$, $p < 0,05$) и чаще у пациентов с атопической формой ($\chi^2 = 6,2$, $p < 0,05$).

Также был проведен анализ вегетативной регуляции в период окончания приступа астмы — последние 5 мин приступа и первые 5 мин постприступного периода. В 37 % случаев перед прекращением симптомов астмы отмечалось повышение LF, отражающее участие симпатoadреналовой системы в окончании приступа. При вагусных приступах астмы этот феномен встречался чаще, чем во время приступов неопределенного типа ($\chi^2 = 6,2$, $p < 0,05$), и в большинстве случаев (75 %) — ночью. Повышение LF выше порогового уровня при окончании приступов происходило как днем (8 приступов), так и ночью (9 приступов). Увеличение LF с одинаковой частотой (33,3 %) происходило после ингаляции короткодействующих β_2 -агонистов и при спонтанно завершающихся приступах.

У 10 больных зафиксированы повторные приступы астмы (в среднем 4,4 приступа за сутки), из них у 5 пациентов приступы были разнотипными, а у 5 — одинаковыми (4 неопределенных и 1 вагусный). При разнотипном характере приступов один тип преобладал в 80 % случаев.

Обсуждение результатов

В предыдущих исследованиях была выделена холинергическая (ваготоническая) форма бронхиальной астмы, которая характеризуется бронхореей, обструкцией преимущественно крупных бронхов, повышением в крови уровня ацетилхолина и снижением активности сывороточной холинэстеразы [9]. В настоящей работе исследована вегетативная регуляция

Таблица 1

Сравнение переменных сердечного ритма при разных типах приступов астмы

Переменные	Тип приступа	Период			
		Исходный	Предприступный	Приступный	Постприступный
HF (мс ²)	Вагусный	157,1 ± 64,4	201,4 ± 76,3* (+28,0 %)	294,3 ± 203,9 (+46,3 %)	210,1 ± 96,2 (-39,6 %)
	Неопределенный	106,4 ± 10,8	84,0 ± 11,8 (-20,8 %)	92,5 ± 14,5 (+10,1 %)	102,2 ± 10,6 (+10,9 %)
LF (мс ²)	Вагусный	428,9 ± 133,9	482,2 ± 127,4 (+1,2 %)	457,9 ± 194,3 (-5,0 %)	513,8 ± 145,7 (+12,2 %)
	Неопределенный	341,0 ± 37,0	345,1 ± 4,0** (-5,0 %)	355 ± 73,3 (+2,9 %)	413 ± 74,5 (+16,3 %)
ЧСС (уд/мин)	Вагусный	75,7 ± 3,5	71,9 ± 4,0** (-5,0 %)	80,1 ± 4,2 (+12,8 %)	71,3 ± 3,8* (-11,0 %)
	Неопределенный	80,4 ± 1,6	85,7 ± 2,3 (+6,6 %)	86,6 ± 2,5 (+1,1 %)	81,7 ± 2,1 (-6,5 %)

Примечание: в скобках даны приросты в % относительно предыдущего периода. Значимость различий при сравнении переменных вагусного и неопределенного типов приступов: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 2

Клиническая характеристика приступов астмы в зависимости от типа вегетативной регуляции

Признак	Тип вегетативной регуляции	
	Вагусный	Неопределенный
Эндогенная астма	4 (15,4 %)	22 (84,6 %)
Атопическая астма	9 (39 %)	14 (61 %)
Ночные приступы	8 (61,5 %)	5 (30,5 %)*
Дневные приступы	5 (38,5 %)*	25 (69,4 %)*
Кашель	1 (7,7 %)	9 (25 %)
Симпатикотония перед окончанием приступа	8 (61,5 %)*	9 (25 %)*
Средняя продолжительность приступа (мин)	25,2 ± 10,8	17,9 ± 3,6
Всего приступов	13 (100 %)	36 (100 %)

Примечание: * — $p < 0,05$.

при приступах астмы с помощью спектрального анализа сердечного ритма.

Полученные результаты о частоте вагусных приступов при разных формах астмы свидетельствуют об определенной универсальности данного патофизиологического механизма. Имеющиеся исследования говорят об относительно невысокой эффективности холинолитиков при БА, в отличие от обструктивного бронхита [10, 11]. В то же время отдельные больные отмечают отличный профилактический эффект препаратов типа Атровента. Очевидно, что в таких случаях парасимпатическая активность должна играть существенную роль в развитии приступов астмы. В связи с этим большое значение приобретают методы оценки роли вегетативной регуляции при приступах астмы и на этом основании — отбора пациентов, которым показаны холинолитические препараты. Преобладание вагусных приступов ночью у многих пациентов позволяет рекомендовать этим пациентам применение холинолитиков в зависимости от времени суток.

В отличие от других исследователей, мы не обнаружили значительного участия парасимпатической активности в развитии обструктивного кашля.

Важной особенностью вагусных приступов явилось частое повышение LF в период окончания приступов, которое нельзя было объяснить ингаляцией β_2 -агонистов [6, 12], свидетельствующее о возможной разногенетической роли симпатической активности в разрешении приступов.

Обращает на себя внимание то, что, хотя приступы астмы у одного и того же больного могут протекать как с участием парасимпатического механизма, так и без влияния последнего, в большинстве приступов преобладал определенный тип вегетативной регуляции,

что свидетельствует об устойчивом характере патофизиологических механизмов развития приступов астмы.

Наконец, тот факт, что в исследование включено относительно небольшое число пациентов, а само исследование связано, в том числе, с высокой частотой артефактов при регистрации ЭКГ во время активных дыхательных движений, требует определенной осторожности в оценке полученных результатов.

Выводы

1. Перед приступами БА в 27 % случаев отмечалось значительное повышение высокочастотной периодики сердечного ритма, характерной для ваготонии.
2. Приступы вагусного типа наблюдались чаще в ночной период времени.
3. В период окончания приступов астмы вагусного типа часто повышалась мощность высокочастотной периодики, отражающая преимущественно симпатическую активность.
4. У одного и того же пациента перед повторными приступами преобладали изменения вариативности сердечного ритма одного типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop. 1995.
2. Kamath M.V., Ghista D.N., Fallen E.L. et al. Heart rate variability power spectrogram as a potential noninvasive signature of cardiac regulatory system response, mechanisms and disorders. Heart and Vessels 1987; 3: 33–41.
3. Kazuma N., Otsuka K., Matsuoka I., Murata M. Heart rate variability during 24 hours in asthmatic children. Chronobiol. Int. 1997; 14: 597–606.
4. Pagani M.L., Lombardi F., Guzzetti S. et al. Power spectral analysis of heart-rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dogs. Circ. Res. 1986; 59: 178–193.
5. Task force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur. Heart J. 1996; 17: 354–381.
6. Jartti T.T., Kaila T.J., Tahvanainen K.U. et al. The acute effects of inhaled salbutamol on the beat-to-beat variability of heart rate and blood pressure assessed by spectral analysis. Brt. J. Clin. Pharmacol. 1997; 43: 421–428.
7. Pagani M., Lucini D., Pizzinelli P. et al. Effects of aging and of chronic obstructive pulmonary disease on RR interval variability. J. Auton. Nerv. Syst. 1996; 59: 125–132.
8. Stein P.K., Nelson P., Rottman J.N. et al. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ alpha 1-antitrypsin deficiency. Chest 1998; 113: 327–333.
9. Адо А.Д., Золотарева Р.М. Холинергический вариант неинфекционно-аллергической бронхиальной астмы. Клин. мед. 1986; 8: 47–51.
10. Jartti T.T., Tahvanainen K.U., Kaila T.J. et al. Cardiovascular autonomic regulation in asthmatic children evidenced by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1996; 56: 545–554.
11. National asthma education and prevention program. Expert panel report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH, NHLBI. 1997.
12. Jartti T.T., Kaila T.J., Tahvanainen K.U. et al. Altered cardiovascular autonomic regulation after 2-week inhaled salbutamol treatment in asthmatic children. Eur. J. Pediatr. 1997; 156: 883–888.

Поступила 19.10.2000

А.Г.Чучалин¹, А.С.Белевский¹, И.В.Смоленов², Б.А.Черняк³,
Я.Г.Алексеева², Н.А.Смирнов²

**МОЖНО ЛИ УЛУЧШИТЬ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ АСТМОЙ?
(Результаты многоцентрового проспективного исследования эффективности
беклометазона дипропионата и флутиказона пропионата/сальметерола
у больных астмой)**

¹ НИИ пульмонологии Минздрава РФ; ² Лига содействия клиническим исследованиям и защиты
прав участников фармацевтического рынка; ³ Иркутский институт усовершенствования врачей

CAN WE IMPROVE QUALITY OF LIFE IN ASTHMATIC PATIENTS?
(The results of a multi-center prospective trial of beclomethasone and
fluticasone/salmeterol efficacy in asthmatic patients)

A.G.Chuchalin, A.S.Belevski, I.V.Smolenov, B.A.Chernyak,
Ya.G.Alekseeva, N.A.Smirnov

Summary

The aim of this study was to assess an impact of different anti-inflammatory therapy modes on the quality of life in moderate to severe patients asthma and to choose the most optimal mode of the therapy.

A multi-center prospective comparative study of the therapy with fluticasone+salmeterol (Seretide Multidisk) and beclomethasone was conducted in patients with uncontrolled moderate to severe asthma. The study enrolled 130 patients with severe asthma and 241 patients with moderate persistent asthma. Seretide Multidisk was given to 82 severe asthma patients and 184 moderate asthma patients; beclomethasone was administered to 28 severe asthma patients and 57 those with moderate asthma.

Health-related quality of life was evaluated using the Russian versions of *MOS Shot-form 36-Item (MOS SF-36)* "Shot-form questionnaire of health status assessment" and the specific *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)* "Health-related quality of life questionnaire in asthmatic children".

The adequate anti-inflammatory therapy in moderate to severe asthma patients provides decreasing in frequency and severity of asthma symptoms and improves patient's quality of life. The combined therapy (inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists) resulted in the most significant improvement in clinical symptoms and general and specific life quality.

The long-term therapy of the asthma (during 12 weeks) makes the patients' quality of life close to the population norms. The degree of improvement correlates with asthma control level. The most significant approximation of the quality of life to the population norms was achieved using the combined therapy with the inhaled corticosteroid and the long acting β_2 -agonist (Seretide Multidisk).

Резюме

Цель проведенного исследования — изучить влияние различных режимов противовоспалительной терапии на качество жизни (КЖ) больных со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы (БА) с целью оптимизации их лечения.

Проведено проспективное многоцентровое сравнительное исследование терапии флутиказоном пропионатом в сочетании с сальметеролом (в виде комбинированного препарата Серетид Мультидиск) и беклометазоном дипропионатом у больных с неконтролируемым течением среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы. В исследование были включены 130 больных с тяжелой БА и 241 со среднетяжелым течением заболевания. Серетид Мультидиск был назначен 82 пациентам с тяжелой БА и 184 — со среднетяжелой БА, беклометазона дипропионат (БДП) получали 28 больных с тяжелой и 57 — со среднетяжелой астмой.

Исследование КЖ проводилось с использованием русскоязычного аналога общего вопросника *MOS Shot-form 36-Item (MOS SF-36)* — "Краткого вопросника оценки статуса здоровья" и русскоязычной версии специфического вопросника *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)* — "Вопросника качества жизни у больных с бронхиальной астмой".

Проведение адекватной противовоспалительной терапии при среднетяжелой/тяжелой БА приводит к уменьшению частоты и выраженности симптомов астмы и улучшению КЖ пациентов. Более выраженная

положительная динамика клинических параметров и показателей общего и специфического КЖ была достигнута при назначении комбинированной терапии ИГК с β_2 -агонистами длительного действия.

Долговременная терапия БА (в течение 12 нед.) приближает показатели КЖ к среднепопуляционным значениям. Выраженность позитивной динамики согласуется со степенью достижения критериев контроля над астмой. Наиболее существенное приближение КЖ к среднепопуляционным значениям отмечается при назначении комбинированной терапии ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия (препарат Серетид Мультидиск).

Заболевания дыхательных путей (бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)), которыми страдают более 200 млн человек во всем мире, представляют собой не только медицинскую, социально-экономическую, но и общегуманитарную проблему.

В течение последних лет значительный прогресс в изучении механизмов развития и новых подходов к фармакотерапии БА позволил достичь контроля над симптомами заболевания у значительного числа пациентов [1, 2, 3]. В то же время доказано, что способность препаратов устранять клинические симптомы заболевания не всегда приводит к улучшению самочувствия пациента и уровня ежедневного функционирования его организма [4, 5, 6, 7]. Это обусловлено тем, что любое хроническое заболевание, в т. ч. БА, даже в стадии компенсации, оказывает негативное влияние на качество жизни (КЖ) больного человека, вызывая у него тревогу, беспокойство, ограничение физической, социальной активности и трудовой деятельности [8, 9]. В результате, по данным некоторых исследований, примерно половина пациентов остаются неудовлетворенными качеством проводимого лечения [10, 11].

В связи с этим изучение КЖ больных БА на фоне проводимой терапии приобретает особое значение. Исследование КЖ астматиков позволяет определить компоненты, ассоциированные и не ассоциированные с заболеванием, а также влияние заболевания и его лечения на физическое, психологическое, эмоциональное состояние больного и его социальный статус [12]. Поскольку КЖ, так же как клинические симптомы и показатели функции внешнего дыхания, динамично изменяется во времени в зависимости от состояния больного, мониторинг КЖ можно использовать для интегральной оценки эффективности лечения [13, 14] и при необходимости проводить его коррекцию. Таким образом, исследование КЖ с оценкой влияния врачебных интервенций следует рассматривать как одно из приоритетных направлений современной пульмонологии.

Целью данного исследования было изучение влияния различных режимов противовоспалительной терапии на КЖ больных со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы.

Для достижения поставленной цели было проведено многоцентровое проспективное исследование влияния комбинированной терапии флутиказоном пропипионатом и сальметеролом (препарат Серетид Мультидиск), по сравнению с монотерапией беклометазоном

дипропионатом (БДП), на КЖ больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА (проект ИКАР — Исследование Качества жизни в России).

Субъекты исследования и методы

Исследование проводилось в 22 регионах РФ: в Москве (координаторы исследования: проф. *Н.И.Ильина*, *А.Н.Цой*, *А.Л.Верткин*, *Н.И.Кокина*, *Ю.К.Дмитриев*), Барнауле (*Т.И.Мартыненко*), Волгограде (*И.В.Смоленов*), Екатеринбурге (*И.В.Леценко*), Железногорске (*Т.В.Кондакова*), Иркутске (*Б.А.Черняк*), Казани (*Р.С.Фассахов*), Краснодаре (*В.И.Гельвих*), Красноярске (*И.В.Демко*), Липецке (*Г.Г.Прозорова*), Московской области (*Н.И.Косякова*, *Н.С.Татаурищикова*), Мурманске (*А.А.Тарковская*), Нижнем Новгороде (*И.С.Добромина*), Новосибирске (*Л.П.Короленко*), Ростове-на-Дону (*Е.Н.Гайдар*, *Л.Д.Евтеева*, *Л.И.Паничкина*), Самаре (*А.В.Жестков*), Санкт-Петербурге (*В.А.Игнатъев*, *В.И.Трофимов*), Саратове (*Н.Г.Астафьева*), Смоленске (*А.А.Пунин*), Ставрополе (*С.Г.Кечеджиева*), Томске (*Л.И.Волкова*), Уфе (*Ш.З.Загидуллин*) и Ярославле (*Ш.Х.Палютин*).

В исследование включались больные со среднетяжелым и тяжелым течением БА в возрасте от 18 до 74 лет включительно, которые обратились за медицинской помощью вследствие неэффективности ранее проводимой противовоспалительной терапии или отсутствия таковой. Наличие бронхиальной астмы у больного было подтверждено инструментально (снижение $ОФВ_1$ менее 80 % от должноствующего, подтвержденная обратимость бронхиальной обструкции — прирост $ОФВ_1$ более 12 % при проведении пробы с β -агонистом). Условием включения в исследование было наличие одного и более признаков неконтролируемого течения астмы (по критериям *E.Bateman* [15]):

- симптомы астмы более 2 дней в нед.;
- использование β -агонистов более 4 раз в нед.;
- ночные пробуждения из-за астмы за последний мес.;
- обострения астмы за последний мес.;
- неотложные обращения к врачу из-за астмы за последний мес..

В исследование не включались больные с острыми заболеваниями, обострением БА и/или обострением/декомпенсацией сопутствующего хронического заболевания на момент включения в исследование, а также лица, принимавшие психотропные препараты,

находившиеся на стационарном лечении или перенесшие оперативное вмешательство в течение последних 4 нед. Допускалось наличие сопутствующих хронических заболеваний вне обострения при условии, что они не требовали увеличения объема проводимой терапии в течение 4 нед., предшествовавших анкетированию.

После включения в исследование пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от назначенного режима противовоспалительной терапии: беклометазона дипропионат (БДП — по 500 мкг 2 раза в сутки через спейсер) или флутиказона пропionato/сальметерол (Серетид Мультидиск 250/50 — по 1 ингаляции 2 раза в день). Объем противовоспалительной терапии на протяжении всего исследования не изменялся. Длительность периода наблюдения составила 12 нед.

С целью получения однородных выборок пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой была произведена стратификация больных по следующим критериям: потребность в симптоматической бронхолитической терапии, частота ночных приступов астмы, показатели функции внешнего дыхания. Стратифицирующими признаками среднетяжелой астмы являлись: наличие среднетяжелой астмы, с точки зрения исследователя; потребность в бронхолитических препаратах — 1 ингаляция и более в сутки; частота ночных пробуждений — 1 эпизод и более в неделю; ОФВ₁ — более 60 % от должностных значений. К тяжелой астме были отнесены пациенты с тяжелым, по мнению исследователя, течением заболевания при соблюдении следующих условий: потребность в бронхолитиках — 1 ингаляция и более в сутки, частота ночных пробуждений — 1 эпизод и более в неделю и ОФВ₁ — 80 % и более от нормы.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование "ИКАР"

Параметр	Серетид 50/250	БДП 500
Число больных	286	85
Возраст, лет	43,62	46,13
Пол	115 м. / 171 ж.	32 м. / 53 ж.
Длительность заболевания, лет	11,67	11,2
Тяжесть астмы	184 ср. / 102 тяж.	57 ср. / 28 тяж.
Потребность в бронхолитиках, инг./сут.	3,38	3,43
Частота ночных приступов, раз в нед.	3,46	3,35
ОФВ ₁ , %	71,48	74,27
СЛБ, %	23,57	24,13

Сравниваемые группы были сопоставимы по половозрастной структуре, тяжести заболевания, потребности в бронхолитической терапии, частоте ночных приступов, значениям ОФВ₁ и среднесуточной лабильности бронхов (СЛБ) (табл. 1).

Для оценки КЖ использовались общий "Краткий вопросник оценки статуса здоровья", являющийся официальным русскоязычным аналогом инструмента *MOS Short-form 36-Item (MOS SF-36)* [16], и специфический "Вопросник качества жизни у больных с бронхиальной астмой" — русифицированный аналог вопросника *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)* [17], прошедший адаптацию и клинические испытания в России.

КЖ исследовалось методом самоанкетирования исходно, через 4 и 12 нед. после начала терапии, для изучения динамики специфического КЖ проводились 2 дополнительных анкетирования — через 2 и 8 нед.

На основании данных, полученных при использовании вопросника *MOS SF-36*, проводился расчет 5 показателей, характеризующих физический статус респондента (физическая активность, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, боль, общее здоровье, жизнеспособность) и 5 параметров, отражающих его психосоциальный статус (роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, социальная активность, психическое здоровье, общее здоровье и жизнеспособность). Таким образом, показатели общего здоровья и жизнеспособность характеризуют как физический, так и психический статус человека. Параметры общего КЖ оценивались по 100-балльной шкале следующим образом: чем выше значения показателя, тем лучше качество жизни пациента.

На основании данных, полученных при анкетировании пациентов с помощью специфического вопросника КЖ, проводился расчет 5 параметров качества жизни, ассоциированных с астмой: ограничение активности, симптомы, эмоциональная сфера, окружающая среда и общее КЖ. Последний показатель является интегративным. Значения показателей специфического КЖ оценивались по 7-балльной шкале. При этом максимальная оценка (7 баллов) свидетельствовала о полном отсутствии влияния астмы на данный параметр КЖ. Увеличение показателя на 0,5 балла стало клинически значимым.

Статистическая обработка проводилась с использованием статистического пакета *SPSS for Windows v. 11.5 (SPSS Inc., 1989–2002)*. Значимые изменения в показателях качества жизни в зависимости от тяжести астмы оценивались с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В соответствии с критериями отбора в исследование был включен 371 больной БА (147 мужчин и

224 женщины). Из них у 130 человек заболевание протекало в тяжелой форме, у 241 пациента отмечалось среднетяжелое течение астмы. Серетид Мультидиск принимали 286 человек (184 — со среднетяжелой и 102 — с тяжелой астмой), беклометазона дипропионат (БДП) — 85 пациентов (57 — со среднетяжелой и 28 — с тяжелой астмой).

Тяжелая астма

На момент включения в исследование все пациенты с тяжелой астмой имели сходную потребность в короткодействующих бронхолитиках ($4,19 \pm 0,19$ и $4,15 \pm 0,32$ ингаляций в сутки в группах Серетид Мультидиска и БДП соответственно). Ночные пробуждения из-за астмы беспокоили больных более 4 раз в неделю ($4,28 \pm 0,24$ и $4,25 \pm 0,46$ эпизода соответственно). СЛБ в обеих изучаемых группах превышала 20 % ($24,93 \pm 1,24$ % и $27,14 \pm 2,94$ %), а показатель ОФВ₁ был менее 70 % от должностного ($65,82 \pm 1,2$ % и $69,45 \pm 2,61$ % соответственно) без статистически значимых различий между изучаемыми группами.

При исследовании КЖ у больных с тяжелым течением БА было выявлено достоверное и значительное снижение всех показателей, характеризующих физический и психосоциальный статус, по сравнению со среднепопуляционными значениями. Наиболее негативное влияние заболевание оказывало на показатели физического здоровья (исключение — показатель "боль"). При этом с возрастом толерантность к физическим нагрузкам прогрессивно снижалась. Показатели, отражающие психоэмоциональное состояние и социальный статус респондентов, изменялись менее существенно, по сравнению с популяцией в целом, и мало зависели от возраста.

При анализе эффективности проводимой терапии уже через 2 нед. лечения в обеих группах было выявлено почти двухкратное снижение потребности в приеме β -агонистов и частоте ночных приступов. Начиная с 8-й нед. лечения потребность в бронхолитиках и частота ночных приступов в группе Серетид Мультидиска была достоверно ниже по отношению к группе БДП ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). Продолжение противовоспалительной терапии до 12 нед. сопровождалось дальнейшим снижением выраженности показателей тяжести заболевания. Однако в группе больных, получавших Серетид Мультидиск, уменьшение потребности в бронхолитиках и частоты ночных пробуждений из-за астмы было более значимым, по сравнению с пациентами, получавшими БДП ($p < 0,001$). Так через 3 мес. после начала лечения Серетидом Мультидиском пациенты практически не испытывали необходимости в дополнительном использовании β -агонистов ($0,72 \pm 0,13$), а частота ночных пробуждений из-за астмы была реже 1 раза в нед. ($0,45 \pm 0,12$). В то же время практически все пациенты, получавшие БДП, нуждались в дополнительной симптоматической терапии хотя бы 1 раз в сутки ($1,82 \pm 0,36$) и

отмечали ночные пробуждения более 4 раз в мес. ($1,19 \pm 0,27$ в нед.).

Уменьшение выраженности клинических симптомов астмы сопровождалось положительной динамикой показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁ и СЛБ). Однако в течение всего периода наблюдения показатели ОФВ₁ не зависели от назначенного фармакотерапевтического режима. К 12-й нед. лечения в группах больных, получавших Серетид Мультидиск и БДП, ОФВ₁ достиг $82,1 \pm 1,66$ и $81,04 \pm 2,05$ соответственно, без статистически значимых различий между группами.

Более значимые различия между сравниваемыми группами были выявлены при оценке СЛБ. Так, к 8-й нед. исследования СЛБ у пациентов, принимавших Серетид Мультидиск, была ниже, чем в группе БДП ($12,7 \pm 0,69$ % и $15,52 \pm 1,18$ % соответственно), и продолжала уменьшаться в течение всего периода наблюдения, достигнув к 12-й нед. $11,28 \pm 0,69$ % и $13,87 \pm 1,12$ % соответственно.

В качестве одной из основных целей терапии бронхиальной астмы рассматривается достижение контроля над заболеванием. В соответствии с критериями включения исходно все пациенты имели неконтролируемое течение заболевания (рис. 1), но уже через 2 нед. лечения при тяжелом течении астмы состояние 18,62 % больных, принимавших Серетид Мультидиск, и 17,86 % больных, принимавших БДП, соответствовало критериям хорошо контролируемой астмы. В дальнейшем количество больных, достигших контроля над заболеванием, продолжало прогрессивно, но неравномерно увеличиваться в обеих группах. К 8-й нед. лечения достигли контроля над симптомами астмы около половины больных, получавших терапию Серетидом Мультидиском, а к концу 3-го мес. — 67,65 % пациентов. При этом в группе БДП через 8 нед. терапии состояние лишь 28,57 % больных соответствовало всем критериям хорошо контролируемой астмы. Данный показатель не изменялся до завершения исследования.

Таким образом, назначение комбинированной противовоспалительной терапии способствует более быстрому достижению контроля над симптомами

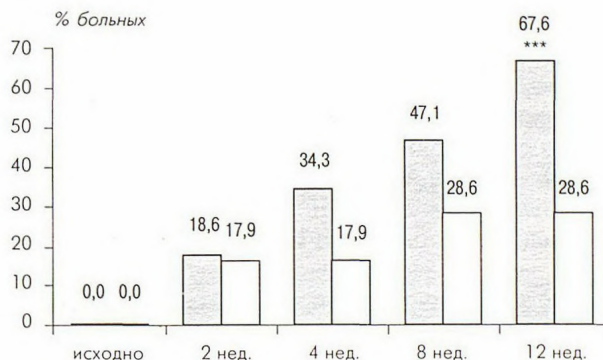


Рис. 1. Достижение контроля над астмой (тяжелая астма)

*** — $p < 0,001$ по отношению к группе БДП

заболевания у большего числа пациентов с тяжелой БА, по сравнению с применением ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГК) в режиме монотерапии. При этом обращает на себя внимание то, что по мере увеличения продолжительности лечения клиническая эффективность комбинированной терапии возрастает, хотя и не столь быстро, как в начале лечения. И напротив, начиная с 8-й нед. лечения БДП динамика большинства показателей, характеризующих степень достижения контроля над астмой, не претерпевает существенных изменений.

При изучении КЖ с помощью "Вопросника оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой" (AQLQ) уже через 2 нед. после начала лечения было выявлено клинически значимое (более 0,5 балла) улучшение всех ее показателей вне зависимости от проводимой терапии. При этом положительная динамика специфического качества при тяжелом течении астмы в значительной степени определялась улучшением клинических параметров и достижением контроля над симптомами заболевания. Однако у пациентов, получавших комбинированную терапию ИГК и пролонгированными β -агонистами, через 8 и 12 нед. лечения отмечалось более существенное и статистически значимое улучшение переносимости физических нагрузок (показатель "ограничение активности"), уменьшение степени выраженности симптомов астмы (показатель "симптомы") и их влияния на психоэмоциональный статус пациента (показатель "эмоциональная сфера"), повышение толерантности к факторам окружающей среды, таким как поллютанты, табачный дым, резкие запахи и другим (показатель "окружающая среда"), и возрастание интегрального показателя "общее КЖ", по сравнению с лечением только ИГК ($p < 0,05$, рис. 2).

Показатели общего КЖ, полученные при помощи "Краткого вопросника оценки статуса здоровья" (MOS SF-36), характеризуют физический и психосоциальный статус респондента. Несмотря на положительную динамику клинических симптомов и параметров специфического КЖ на фоне терапии тяжелой астмы, в течение первых 4 нед. лечения большинство показателей общего КЖ изменялись не так стремительно (рис. 3, 4). Этот факт можно объяснить меньшей чувствительностью инструмента оценки об-

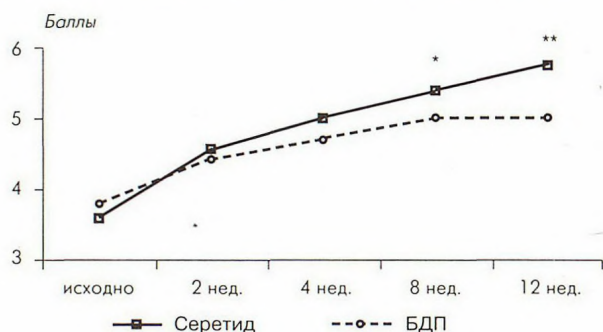


Рис. 2. AQLQ: общее качество жизни (тяжелая астма)

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по отношению к группе БДП

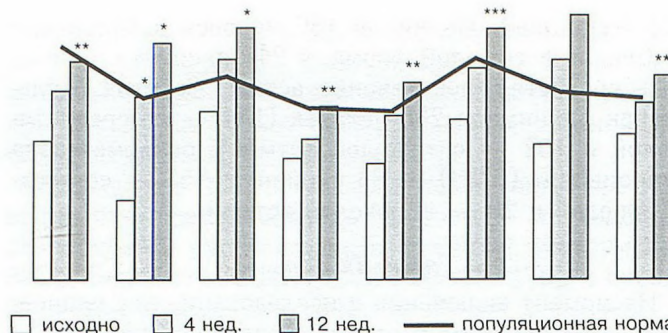


Рис. 3. Динамика общего качества жизни (MOS SF-36) на фоне терапии Серетидом (тяжелая астма)

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по отношению к группе БДП

щего КЖ для выявления изменений в состоянии пациента, обусловленных конкретным заболеванием за короткий промежуток времени, чем специфических вопросников. Особенно медленно на фоне лечения изменялись показатели, обусловленные тяжестью симптомов заболевания и отражающие состояние физического здоровья пациента (физическая активность, общее здоровье, жизнеспособность), а также тесно связанный с ними показатель социальной активности. Вместе с тем параметры, характеризующие психоэмоциональное состояние пациентов с астмой, а именно роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности и психическое здоровье, уже к концу 4-й нед. в обеих группах приблизились к среднепопуляционным значениям. Данная тенденция может быть обусловлена позитивным влиянием "любящей помощи" на КЖ больного с астмой, так как сам факт включения в исследование, контроль комплаентности, повышенное внимание и психологическая поддержка со стороны врача, а также ожидание улучшения на фоне назначенного лечения формируют у пациента положительные эмоции и могут способствовать улучшению КЖ (так называемые плацебо-индуцированные эффекты). Важно отметить, что динамика большинства показателей КЖ (исключение — показатель "роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности") на этом этапе исследования значимо не зависела от фармакотерапевтического режима, хотя и была несколько более существенной в группе Серетид Мультидиска.

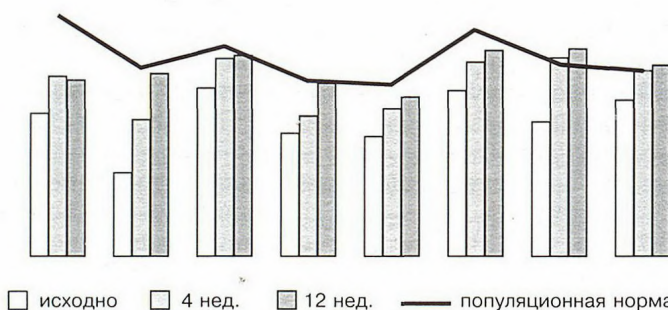


Рис. 4. Динамика общего качества жизни (MOS SF-36) на фоне терапии БДП (тяжелая астма)

Однако к концу 3-го мес. лечения различия между группами пациентов, получавших Серетид Мультидиск и БДП, по большинству показателей КЖ (исключение — психическое здоровье) были значительными ($p < 0,05$). При этом показатели физического и психосоциального статуса больных с тяжелой астмой, принимавших Серетид Мультидиск, достигли среднепопуляционных значений или приблизились к ним. Более низкие значения показателя "физическая активность", характеризующего толерантность к физическим нагрузкам, могут быть обусловлены выраженностью дыхательной недостаточности и хронической недостаточности кровообращения, особенно в более старших возрастных группах, а также боязнью пациента выполнять определенные виды физических нагрузок из-за предшествующего негативного опыта (например, развитие приступа астмы на фоне физического усилия).

В группе больных, принимавших БДП, к концу исследования лишь 4 показателя КЖ достигли среднепопуляционных значений (роль физических, эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, боль и психическое здоровье), а 2 из них (жизнеспособность и социальная активность) приблизились к таковым. Низкий уровень физической активности и общего здоровья на 3-м мес. лечения БДП согласуется с выраженностью симптомов астмы и степенью достижения контроля над заболеванием. Иными словами, при тяжелом течении астмы динамика клинических признаков на фоне монотерапии ИГК, а следовательно, и эффективность проводимого лечения, с точки зрения пациента, недостаточны, чтобы кардинальным образом изменить представление об уровне своего здоровья и тяжести заболевания.

Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия ИГК и длительно действующими β -агонистами, по сравнению с монотерапией ИГК, у больных с тяжелым течением БА быстрее и эффективнее подавляет симптомы заболевания, улучшает показатели функции внешнего дыхания и позитивнее влияет на динамику показателей общего и специфического КЖ, повышая адаптацию пациента к заболеванию и в обществе в целом.

Среднетяжелая астма

При среднетяжелом течении астмы исходная потребность в короткодействующих бронхолитиках составила 3 ингаляции в сутки ($2,93 \pm 0,11$ — в группе, получающей Серетид Мультидиск, и $3,08 \pm 0,18$ — в группе, получающей БДП, $p > 0,05$), частота ночных пробуждений из-за астмы — до 3 раз в неделю ($2,97 \pm 0,16$ и $2,89 \pm 0,24$ соответственно, $p > 0,05$). Показатели функции внешнего дыхания у больных, получавших Серетид Мультидиск и БДП, также были сопоставимы ($p > 0,05$). Так, СЛБ при обоих режимах терапии составила $22,8 \% \pm 0,70$ и $23,04 \% \pm 1,25$ соответственно. Исходный уровень ОФВ₁ был несколько ниже 80 % ($74,4 \% \pm 0,83$ — в группе, получающей Серетид Мультидиск, и $76,6 \% \pm 1,09$ — в

группе, получающей БДП, $p > 0,05$). Таким образом, статистически значимых различий в выраженности основных клинических показателей тяжести заболевания выявлено не было.

Исследование общего КЖ показало, что при среднетяжелом течении астмы в большей степени были нарушены параметры, характеризующие физический статус респондентов (физическая активность, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности). При этом снижение показателей физического здоровья у лиц трудоспособного возраста неизбежно приводило к изменению в социальной сфере (снижение показателя "социальная активность") и сопровождалось снижением оценки уровня собственного здоровья и жизненного тонуса. Напротив, у пациентов старших возрастных групп (после 55 лет) показатели КЖ, характеризующие физический статус, в т. ч. оценка жизнеспособности и общего здоровья, приближались к среднепопуляционным значениям.

Вместе с тем показатели, отражающие психосоциальный статус, у пациентов со среднетяжелой астмой несущественно отличались от среднепопуляционных значений и практически не зависели от возраста, хотя и были несколько ниже у молодых (до 44 лет) респондентов.

На фоне противовоспалительной терапии Серетидом Мультидиск и БДП уже через 2 нед. от начала лечения в обеих группах отмечалось значительное (в 2–3 раза) снижение потребности в короткодействующих β -агонистах, более выраженное в группе, принимавшей Серетид Мультидиск ($0,94 \pm 0,09$ ингаляций в сутки), чем в группе, принимавшей БДП ($1,63 \pm 0,17$, $p < 0,01$), а также сокращение частоты ночных приступов ($1,09 \pm 0,13$ и $1,19 \pm 0,13$ эпизода в неделю соответственно). В течение последующих 10 нед. наблюдения выраженность клинических симптомов астмы продолжала прогрессивно уменьшаться, и к концу 3-го мес. лечения частота ночных пробуждений при использовании обоих фармакотерапевтических режимов не превышала 2 раз в месяц. При этом пациенты, получавшие Серетид Мультидиск, практически не нуждались в дополнительном применении бронхолитических препаратов ($0,18 \pm 0,04$ ингаляции в сутки), а в группе БДП потребность в β -агонистах была менее 1 раза в сутки ($0,65 \pm 0,13$ ингаляции в сутки, $p < 0,001$).

Аналогичным образом изменялись и показатели функции внешнего дыхания. При этом динамика ОФВ₁ начиная с 8-й нед. была более выраженной и значимой в группе комбинированной терапии, чем при лечении БДП ($88,55 \% \pm 0,97$ и $83,47 \% \pm 1,28$ соответственно, $p < 0,01$). Через 3 мес. применения Серетидом Мультидиска ОФВ₁ достиг нормальных значений (90,5 %), а при монотерапии ИГК — 84,8 % ($p < 0,01$). Динамика СЛБ не зависела от выбранного фармакотерапевтического режима и к 3-му мес. не превышала 10 %.

В результате проведенного лечения более 60 % больных в группе, принимавшей Серетид Мультидиск,

и 38 % больных в группе, принимавшей БДП, через 1 мес. после начала исследования достигли критериев хорошо контролируемой астмы. Данные различия между группами оказались существенными и статистически значимыми ($p < 0,01$, рис. 5). Через 2 мес. большинство больных, принимавших Серетид Мультидиск (81 %), и около половины лечившихся БДП (57,9 %) имели контролируемое течение заболевания ($p < 0,001$). К моменту окончания исследования контроль над симптомами астмы был достигнут у 87 % больных, получавших комбинированную терапию. Динамика данного показателя в группе БДП, по сравнению с предыдущим этапом исследования, была незначительной (61,4 %, $p < 0,001$).

Таким образом, комбинированная терапия ИГК и β -агонистами, независимо от тяжести течения заболевания, позволяет достичь контроля над астмой быстрее, нежели монотерапия ИГК. При этом темпы достижения контроля над симптомами заболевания снижаются с течением времени в обеих группах, но более существенно — при лечении БДП.

Оценка специфического КЖ, проведенная с помощью "Вопросника оценки качества жизни больных бронхиальной астмой", показала, что на фоне противовоспалительной терапии положительная клиническая динамика сопровождалась быстрым и клинически значимым улучшением всех показателей КЖ уже через 2 нед. после начала лечения, более выраженным в группе, принимавшей Серетид Мультидиск ($p < 0,05$). Данная тенденция сохранялась в течение всего последующего периода наблюдения. К концу 3-го мес. на фоне применения комбинированной терапии ИГК и пролонгированными β -агонистами влияние астмы на все параметры специфического КЖ было минимальным (от $6,20 \pm 0,05$ до $6,46 \pm 0,06$ балла) и, по сравнению с терапией БДП, более клинически и статистически значимым ($> 0,5$ балла, $p < 0,001$, рис. 6).

Все параметры общего КЖ у больных со среднетяжелой астмой на фоне проводимого лечения претерпевали быстрые изменения. Уже через 4 нед. после начала исследования в группе больных, получавших

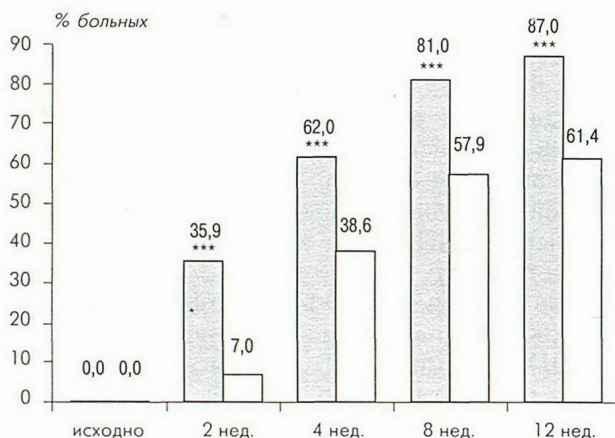


Рис. 5. Достижение контроля над астмой (среднетяжелая астма)

** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по отношению к группе БДП

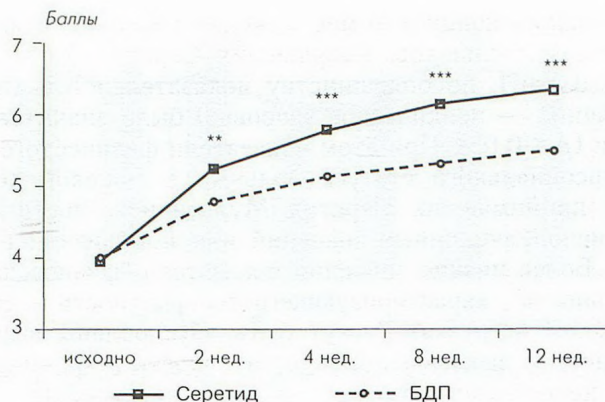


Рис. 6. AQLQ: общее качество жизни (среднетяжелая астма)

** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по отношению к группе БДП

Серетид Мультидиск, 7 из 8 показателей общего КЖ (исключение — общая оценка здоровья) достигли среднепопуляционных значений (рис. 7). При этом значения 6 из них (боль, роль физических и эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, жизнеспособность, социальная активность, психическое здоровье) превысили таковые в популяции в целом, что свидетельствует о высокой адаптации пациентов к болезни и в рамках общества. Терапия БДП в меньшей степени влияла на динамику общего КЖ ($p < 0,05$, рис. 8). К концу 1-го мес. лечения лишь 4 показателя достигли среднепопуляционных значений (боль/дискомфорт, роль физических и эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, социальная активность).

Продолжение терапии, независимо от режима, сопровождалось дальнейшим ростом показателей общего КЖ. К моменту завершения исследования пациенты, принимавшие Серетид Мультидиск, по всем параметрам оценивали свое КЖ выше, чем в среднем в популяции. В то же время, оценка КЖ на фоне монотерапии ИГК была достоверно ниже ($p < 0,05$), хотя и достигла по 6 показателям среднепопуляционных значений. Сохраняющаяся низкая оценка пациентами своих физических возможностей и, как следствие, своего здоровья в целом свидетельствует о

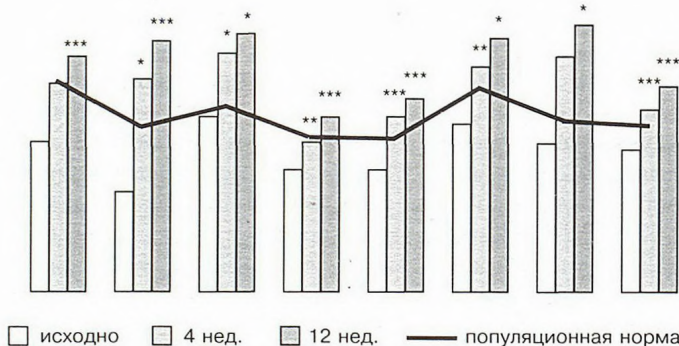


Рис. 7. Динамика общего качества жизни (MOS SF-36) на фоне терапии Серетидом (среднетяжелая астма)

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по отношению к группе БДП



СЕРЕВЕНТ™

- Надежный контроль над симптомами бронхиальной астмы в течение 12 часов
- Высокая селективность, гарантирующая безопасность
- Возможность снижения дозы ингаляционных кортикостероидов при совместном применении
- Единственный бронходилататор, улучшающий качество сна у больных с бронхиальной астмой
- Удобство для пациента: одно - или двухкратное применение в сутки
- Повышение качества жизни

Надежный
эффект
12 в течение
часов



СЕРЕВЕНТ™ (сальметерола ксинафат)

Дозированный аэрозоль для ингаляций, 25 мкг сальметерола в одной дозе. В ингаляторе содержится 60 или 120 доз. Регистрационный номер: П № 012553/01-2000 от 28.12.2000.

Фармакологические свойства. Сальметерол является селективным агонистом β_2 -адренорецепторов продолжительного действия (12 ч). **Показания к применению препарата.** **Взрослые:** Серевент показан: — для регулярного длительного лечения пациентов при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); — для предупреждения симптомов в ночное и/или дневное время, вызванных обратимой обструкцией дыхательных путей. **Дети в возрасте 4 лет и старше:** для регулярного лечения пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей при бронхиальной астме, включая профилактику бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. **Способ применения и рекомендуемые дозы.** **Взрослые:** Лечение бронхиальной астмы и ХОБЛ. По две ингаляции (2 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки. Максимальная доза: по четыре ингаляции (4 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки. **Дети в возрасте 4 лет и старше:** По две ингаляции (2 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки.

Дополнительную информацию вы можете получить из листка-вкладыша к препарату или обратиться в представительство компании Глаксо Смит Кляйн.

Дозированный ингалятор, 25 мкг сальметерола в одной ингаляционной дозе, 60 доз в одном ингаляторе.



GlaxoSmithKline

ГлаксоСмитКляйн
Фармасьютикалз
Представительство в России:
Россия, 117418 Москва,
Новочеремушкинская ул., 61
Тел.: +7 (095) 777-8900

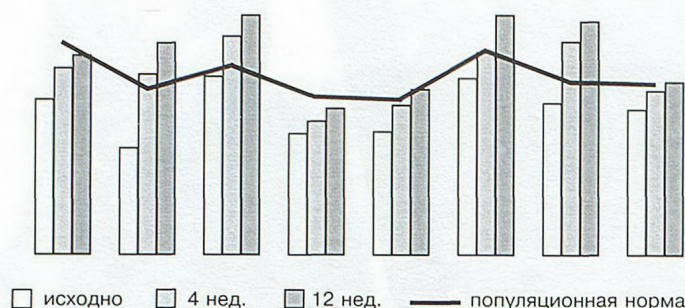


Рис. 8. Динамика общего качества жизни (MOS SF-36) на фоне терапии БДП (среднетяжелая астма)

недостаточном контроле над астмой при лечении БДП у значительного числа больных.

Таким образом, отсутствие контроля над заболеванием при среднетяжелом течении астмы сопровождалось значимыми ограничениями физической и социальной активности, а также ухудшением психоэмоционального состояния пациента, что негативно отражалось на общей оценке здоровья. При этом адекватно назначенное лечение приводило к быстрому восстановлению практически всех параметров как общего, так и специфического КЖ, что свидетельствует о высокой эффективности существующих фармакотерапевтических подходов к лечению среднетяжелой астмы, в т. ч. с точки зрения самих пациентов. При этом более быстрая и выраженная положительная динамика отмечается при назначении комбинированной терапии ИГК с β -агонистами длительного действия (препарат Серетид Мультидиск).

Современные подходы к фармакотерапии среднетяжелой астмы позволяют не только достичь контроля над заболеванием у значительного числа пациентов, но и улучшить их КЖ. При этом динамика как клинических показателей, так и параметров КЖ на фоне проводимой терапии свидетельствует в пользу комбинированной терапии ИГК и пролонгированными β -агонистами. При тяжелом течении астмы недостаточная терапия (в данном случае монотерапия ИГК) может существенно увеличить сроки достижения контроля над астмой, а также привести к формированию эмоциональных нарушений (тревога, депрессия). Это обстоятельство может повлиять как на оценку КЖ пациентов, так и на их удовлетворенность проводимым лечением.

Наиболее чувствительным инструментом для оценки эффективности проводимой терапии у больных с астмой является специфический "Вопросник оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой" (AQLQ). Благодаря удобству и скорости заполнения этого вопросника, сравнительной простоте интерпретации полученных результатов его использование может быть рекомендовано в реальной клинической практике для специалистов, занимающихся лечением астмы, в качестве дополнительного надежного инструмента для оценки эффективности противовоспалительной терапии и мониторинга состояния пациентов с БА.

Общие инструменты оценки КЖ более громоздки и трудоемки как на этапе сбора, так и на этапе обработки информации. Однако их использование в комбинации со специфическими инструментами позволяет оптимально решить вопрос отношения специфичности и чувствительности изменений КЖ на фоне проводимой терапии. Учитывая, что улучшение КЖ в настоящее время рассматривается в качестве одной из конечных точек эффективности проводимой терапии и реабилитационных программ, общие вопросники (MOS SF-36) могут использоваться для мониторинга КЖ пациента с точки зрения достижения среднепопуляционных значений на фоне проводимого лечения или реабилитационных программ.

Выводы

1. Противовоспалительная терапия флутиказоном/пропионатом/сальметеролом (Серетид Мультидиск) и БДП оказывает позитивное влияние на клинические проявления БА, общее и специфическое КЖ у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.
2. Назначение флутиказона/пропионата/сальметерола, по сравнению с монотерапией БДП, более эффективно, с точки зрения достижения контроля над астмой повышения КЖ.
3. Долговременная противовоспалительная терапия БА приводит к улучшению КЖ пациентов, приближая его к среднепопуляционным значениям.
4. Нормализацию показателей КЖ можно использовать как конечную точку и критерий эффективности терапии среднетяжелой и тяжелой астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сенкевич Н.Ю. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких М.: Бином; 1998. 171–191.
2. Pederson S., O'Byrne P.M. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52 (suppl. 39): 1–34.
3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert panel report. 2002.
4. Marquis P., Trudeau E. Quality of life and patient satisfaction: two important aspects in asthma therapy. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7 (suppl. 1): S18–S20.
5. Katz P.P., Yelin E.H., Eisner M.D., Blanc P.D. Perceived control of asthma and quality of life among adults with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89 (3): 251–258.
6. Vollmer W.M., Markson L.E., O'Connor E. et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1647–1652.
7. Goldney R.D., Ruffin R., Fisher L.J., Wilson D.H. Asthma symptoms associated with depression and lower quality of life: a population survey. *Med. J. Aust.* 2003; 178 (9): 437–441.
8. Wiklund I., Dimenas E., Wahl M. Factors of importance when evaluating quality of life in clinical trials. *Control. Clin. Trials* 1990; 11: 169–179.
9. Mancuso C.A., Peterson M.G., Charlson M.E. Effects of depressive symptoms on health-related quality of life in asthma patients. *J. Gen. Intern. Med.* 2000; 15 (5): 301–310.
10. International Launch symposium "Simplifying asthma treatment". Berlin; 1999.

11. *Marquis P., Trudeau E.* Quality of life and patient satisfaction: two important aspects in asthma therapy. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7 (suppl. 1): S18–S20.
12. What is quality of life? — 2000. — Vol. 1, № 9. — P.1–6. (www.evidence-based-medicine.co.uk)
13. *Емельянов А.В., Зинакова М.К., Краснощекова О.И.* Качество жизни и показатели функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой. *Тер. арх.* 2001; 12: 63–65.
14. The WHOQOL group. *Wld Hlth Forum* 1996; 17: 354–356.
15. *Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L.* Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (4): 589–595.
16. *Ware J.E. et al.* SF-36 health survey: Manual and interpretation guide. (Second printing). Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1997.
17. *Juniper E.F.* Quality-of-life considerations in the treatment of asthma. *PharmacoEconomics.* 1995; 8 (2): 123–138.

Поступила 02.02.04

© ЦОЙ А.Н., АРХИПОВ В.В., 2004

УДК 616.248–085.234

А.Н.Цой, В.В.Архипов

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ КОМБИНИРОВАННЫМ ПРЕПАРАТОМ СИМБИКОРТ ТУРБУХАЛЕР (в суточных дозах 320/9 и 640/18 мкг)

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF TREATMENT OF ASTHMA PATIENTS WITH SYMBICORT TURBUHALER

A.N.Tsoy, V.V.Arkipov

Summary

Symbicort Turbuhaler is a combined drug containing of inhaled glucocorticoid (IGC) and long-term acting β_2 -agonist (LABA). The aim of this study was pharmacoeconomic evaluation of outpatient administration of Symbicort Turbuhaler in children and adults with BA compared with routine treatment.

The study involved 287 BA patients (66 adolescents and 221 adults) aged 10 to 70 yrs, having BA symptoms not less once a week and peak expiratory flow rate less than 50 % of predicted values just before the study. The researchers questioned the patients and registered their drug consumption for the previous month effecting the airways. Then the patients were given Symbicort Turbuhaler 320/9 mcg daily in mild BA and 640/18 mcg daily in moderate to severe BA. Salbutamol was also used to solve the BA symptoms. The patients kept taking other basic antiasthmatic drugs if needed (cromones, antileukotrienes, long-acting theophyllines). To assess the treatment efficacy we chose BA control degree scored according to ACQ questionnaire as the main parameter. To assess the economic efficiency we calculated the cost-effectiveness for the drug consumption before and after the study. The administration of Symbicort Turbuhaler was clinically and economically approved in patients needed high doses of fluticazone (more than 500 mcg daily) and economically justified in children and adolescents provided with its additional advantages (better complains, simple inhalation maneuver, adaptable dosing, etc.).

Резюме

Симбикорт Турбухалер является комбинированным препаратом, содержащим ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и β_2 -агонисты длительного действия (БАДД). Целью настоящего исследования является фармакоэкономическая оценка использования Симбикорта в амбулаторной терапии бронхиальной астмы (БА) у детей и взрослых, по сравнению с рутинной терапией БА.

В исследование были включены 287 больных БА (66 подростков и 221 взрослый) в возрасте от 10 до 70 лет, которые имели симптомы БА не реже 1 раза в нед. и величину пиковой скорости выдоха (ПСВ) на момент включения в исследования менее 50 % от должного показателя. Исследователи на основании расспроса больных заносили в регистрационную карту данные обо всех лекарственных средствах (ЛС), влияющих на функцию органов дыхания, которые больные принимали в течение предшествующего месяца. В последующем больным был назначен Симбикорт в суточной дозе 320/9 мкг при легкой персистирующей БА или 640/18 мкг при среднетяжелом и тяжелом течении БА и Сальбутамол для купирования симптомов БА. При необходимости больные продолжали прием других базисных препаратов (кромоны, антагонисты лейкотриенов, пролонгированные теофиллины). Для

оценки эффективности лечения в качестве основного параметра был выбран уровень контроля над симптомами БА, который оценивался в баллах по опроснику ACQ. Оценка экономической эффективности терапии проводилась путем вычисления показателя "стоимость–эффективность" для лекарственной терапии до и после включения больного в исследование. Показано, что использование Симбикорта клинически и экономически оправданно у больных, принимающих высокие (более 500 мкг/сут) дозы флутиказона, а также, учитывая его дополнительные преимущества (повышение комплайенса, более простая техника ингаляций, возможность гибкого дозирования и т. п.), экономически оправданно в лечении детей и подростков.

Комбинированное назначение ингаляционных ГКС (иГКС) и β_2 -адреностимуляторов длительного действия (LABA) — важный принцип современной фармакотерапии бронхиальной астмы (БА). Этот принцип опирается на данные доказательной медицины и поддержан новой редакцией "Глобальной инициативы по терапии и профилактики бронхиальной астмы" (GINA; 2002) [1].

Комбинированные препараты, содержащие в своем составе иГКС и LABA, не только отвечают требованиям GINA, но и обеспечивают большую эффективность лечения, чем назначение иГКС и LABA по отдельности [2–5]. Кроме того, фиксированные комбинации этих лекарственных средств облегчают процесс лечения, увеличивают комплаинс и делают терапию дешевле [6].

Из лекарственных средств, представленных на российском рынке, наиболее перспективным комбинированным препаратом, содержащим иГКС и LABA, является Симбикорт Турбухалер. В его состав входят иГКС — будесонид (в различных дозах) и LABA с быстрым началом действия — формотерол. Благодаря быстрому началу действия формотерола, Симбикорт можно использовать не только как препарат для базисной терапии БА, но и применять для купирования симптомов заболевания. Эта особенность выгодно отличает Симбикорт от комбинированных препаратов, содержащих в качестве LABA сальметерол (Серетид) [7–9].

Основным фактором, ограничивающим широкое использование Симбикорта в клинической практике в нашей стране, является его более высокая стоимость, по сравнению с лекарственными средствами, обычно применяемыми для базовой терапии БА (иГКС, кромоны, препараты теофиллина). Поэтому представляется актуальным проведение фармакоэкономического анализа использования этого препарата в реальной клинической практике.

Целью настоящего исследования является фармакоэкономическая оценка амбулаторной терапии БА с применением Симбикорта у детей и взрослых, по сравнению с рутинной (обычно назначавшейся в поликлиниках) терапией этого заболевания.

Методы

В исследование были включены больные БА из 53 центров в Москве и 3 центров в Московской области. У всех пациентов диагноз БА был установлен/подтвержден по критериям GINA 2002 г. [10]. В исследо-

вание включались больные в возрасте от 10 до 70 лет, которые имели симптомы БА (кашель, приступы удушья, одышка при физической нагрузке и т. д.) не реже 1 раза в нед. и величину пиковой скорости выдоха (ПСВ) на момент включения в исследование > 50 % от должного показателя.

В исследование не включались больные с обострением БА и респираторной инфекцией (на момент начала исследования или в течение предшествующего месяца). Другими критериями исключения были: наличие у больных ХОБЛ, курение > 10 пачек-лет, непереносимость исследуемого препарата или его компонентов.

В исследование были включены 287 больных (66 подростков и 221 взрослый). Демографические и клинические данные этих больных приведены в табл. 1.

Исследователи на основании расспроса больных заносили в регистрационную карту данные обо всех противоастматических лекарственных средствах (ЛС), а также о ЛС, влияющих на функцию органов дыхания (муколитики, отхаркивающие, антигистаминные препараты и т. д.), которые больные реально принимали в течение одного предшествующего месяца.

По каждому препарату в регистрационную карту вносились следующие сведения:

- 1) коммерческое название ЛС;
- 2) путь введения;
- 3) однократная доза;
- 4) частота приема в сутки.

Для препаратов, назначавшихся в режиме "по требованию" (ингаляционные бронхолитики, препараты теофедрина и т. д.), фиксировалась средняя потребность за последние 7 дней.

В дальнейшем больным был назначен Симбикорт в суточной дозе 320/9 мкг (больным с легкой персистирующей БА) или 640/18 мкг (больным с умеренным и тяжелым течением БА) и Сальбутамол для купирования симптомов БА. Больные, включенные в исследование, могли продолжать прием некоторых препаратов для базисной терапии БА (кромоны, антагонисты лейкотриенов, пролонгированные теофиллины), если исследователи считали продолжение приема этих средств целесообразным. В то же время больным были отменены иГКС и LABA, которые они принимали до включения в исследование.

На основании данных о предшествующих назначениях вычислялась стоимость рутинной терапии для каждого больного (для оценки стоимости использовались средние данные о стоимости противоастмати-

Таблица 1
Демографические и клинические параметры больных, включенных в исследование

Параметры	Взрослые	Подростки
Число больных	221	66
Средний возраст, лет	49 ± 14	12,9 ± 2,4
Доля мужчин/женщин, %	38 / 62	72 / 28
Средняя продолжительность заболевания, лет	11,5 ± 9,8	6,7 ± 3,1
Средняя величина ПСВ в % к должному значению	66,1 ± 11,3	71,8 ± 9,4
Средняя потребность в ингаляционных бронхолитиках, сутки	2,9 ± 1,6	2,2 ± 0,9
Не получали иГКС	31,5 %	43,5 %
Течение БА, в % к числу больных:		
легкое	6,2	23,9
умеренное	47,3	34,8
тяжелое	46,5	41,3

ческих препаратов в аптеках Москвы на 01.09.03), а также стоимость лечения после включения больного в исследование.

Для оценки эффективности лечения в качестве основного параметра был выбран уровень контроля за симптомами БА (на момент включения в исследование и через 3 мес. лечения), который оценивался в баллах (от 0 — оптимальный контроль — до 42 — отсутствие контроля) по результатам заполнения опросника ACQ [11].

В дальнейшем оценка экономической эффективности терапии проводилась путем вычисления показателя "стоимость-эффективность" для рутинной терапии и терапии после назначения Симбикорта.

Сравнение полученных результатов позволило сделать вывод об экономической целесообразности упомянутых методов лечения.

Результаты

Все больные, включенные в исследование, были разделены на 3 группы: взрослые (19–70 лет); дети и подростки (10–18 лет); больные, получавшие высокие (≥ 500 мкг/сут) дозы флютиказона.

Доля отдельных препаратов в общей стоимости рутинного лечения у взрослых и детей представлены на рис. 1 и 2.

В группе взрослых пациентов средняя стоимость рутинной терапии оказалась ниже стоимости лечения с применением Симбикорта — 13,89 и 34,4 р. в сутки соответственно. При этом эффективность рутинной терапии в этой группе больных составила 57 % от оптимальной, что являлось более низким показателем, чем при назначении Симбикорта. После назначения Симбикорта показатели эффективности лечения стали значительно выше и достигли 89 % от оптимального уровня. При оценке рутинной терапии показатель "стоимость-эффективность" оказался ниже, чем при терапии Симбикортом: 22,4 и 38,2 р. Этот факт отчасти объясняется тем, что многие больные не получали базисной терапии вообще или лечились малоэффективными, устаревшими, но дешевыми препаратами.

Среди больных, получавших высокие дозы флютиказона (≥ 500 мкг/сут), средняя стоимость рутинной терапии составила 53,7 р. в сутки, при этом средняя эффективность лечения оказалась на уровне 44 % от оптимальной. Средняя стоимость лечения с применением Симбикорта в этой группе больных лишь незначительно отличалась от стоимости рутинной терапии и составляла 65,8 р. в сутки, но при этом эффективность лечения оказалась существенно

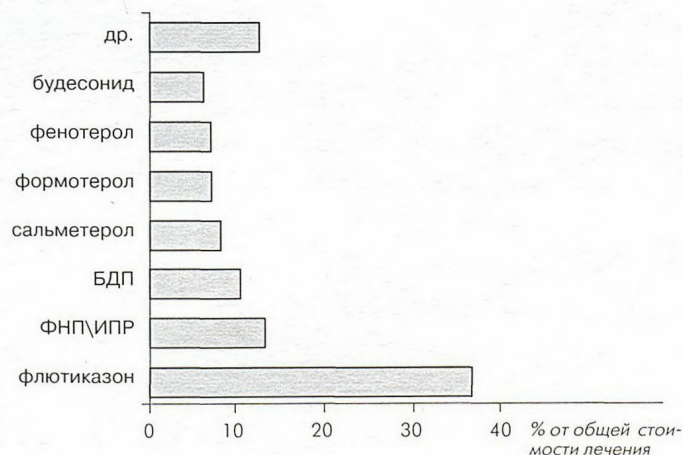


Рис. 1. Доля отдельных препаратов в общей стоимости лечения у взрослых (рутинная терапия)

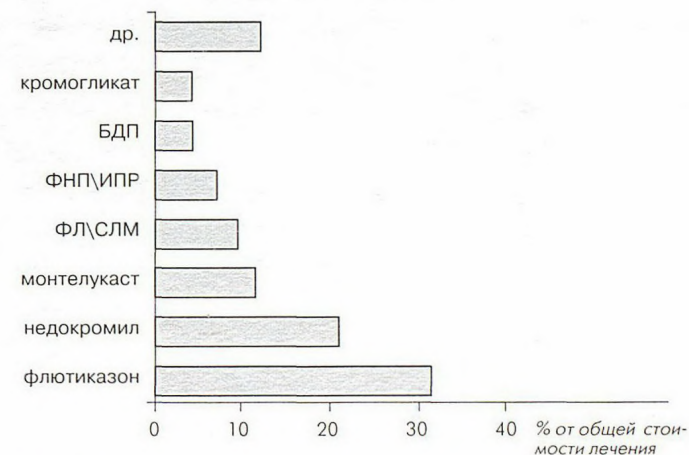


Рис. 2. Доля отдельных препаратов в общей стоимости лечения у детей и подростков (рутинная терапия)

выше и достигала 74,6 % от оптимальной. Сравнение коэффициентов "стоимость-эффективность" для рутинной терапии и терапии Симбикортом у этой группы больных (122,6 и 88,2 р.) показывает, что терапия Симбикортом представляется более рациональной с экономической точки зрения. У больных, которым требуются высокие дозы ИГКС, стоимость лечения (для достижения сравнимого лечебного эффекта) при использовании Симбикорта оказалась в 1,4 раза ниже, чем затраты на обычно назначаемые в поликлиниках средства.

В группе детей и подростков эффективность Симбикорта также была значительно выше, чем эффективность рутинной терапии (89 % и 56 % от оптимального уровня). При этом затраты на рутинную терапию составили 22,32 р. в сутки, а лечение с использованием Симбикорта обходилось в среднем в 42,2 р. в сутки. Подсчет показателя "стоимость-эффективность" (40,0 р. — для рутинной терапии и 46,2 р. — для терапии Симбикортом) выявил, что оба вида терапии практически не различаются в экономическом плане.

Обсуждение

В группе взрослых больных значение коэффициента "стоимость-эффективность" для рутинной терапии составило 22,4 р. Аналогичный показатель для Симбикорта — 38,2 р.

В подгруппе детей и подростков уровень расходов на рутинную терапию был выше, чем у взрослых, т. к. в этой группе чаще применялись современные эффективные препараты. Однако показатель "стоимость-эффективность" при рутинной терапии и при терапии с использованием Симбикорта у детей и подростков оказался примерно одинаковым. Таким образом, вопрос о назначении Симбикорта детям и подросткам должен решаться индивидуально с учетом дополнительных преимуществ этого препарата (повышение комплайенса, более простая техника ингаляций, возможность гибкого дозирования и т. п.).

Наконец, в группе больных, получавших высокие дозы ИГКС, терапия Симбикортом более оправдана,

как с клинической, так и с экономической точки зрения, чем прием высоких (≥ 500 мкг/сут) доз флутиказона. Это тем более важно, что доля флутиказона в общей стоимости рутинного лечения у взрослых и детей очень высока и составляет 37 %. Назначение Симбикорта таким больным позволит снизить общую стоимость терапии, повысив ее клиническую эффективность.

Выводы

Лечение Симбикортом представляется клинически и экономически оправданным для больных, принимающих высокие (≥ 500 мкг/сут) дозы флутиказона. Кроме того, с учетом дополнительных преимуществ Симбикорта, его применение представляется экономически оправданным для лечения детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. NHLBI/WHO Workshop report: Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publ. № 02-3659. February 2002. 1-177.
2. Barnes P.J. Effects of β_2 -agonists on inflammatory cells. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104 (2): 10-17.
3. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 449-456.
4. Zetterstrom O. et al. Цит. по: (1).
5. Tal A., Simon G., Vermeulin G.H. et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. Pediatr Pulmonol. 2002; 34 (5): 342-350.
6. Ericsson K., Bantje T.A., Huber R. Cost-effectiveness of budesonide and formoterol in a single inhaler compared to fluticasone in the treatment of asthma. Eur. Respir. J. 2001; 18 (suppl. 33): 157s.
7. Aalbers R., Backer V., Kava T.T.K. et al. Adjustable dosing with budesonide/formoterol reduces the rate of asthma exacerbations compared with fixed dosing salmeterol/fluticasone. Allergy Clin. Immunol. Int. — J. World Allergy Org. 2003; 15 (suppl. 1): 50.
8. Stallberg B., Olsson P., Jørgensen L.A. et al. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. Int. J. Clin. Pract. 2003; 57 (8): 656-661.
9. 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.

Поступила 24.03.04

*Н.Р.Палеев, Н.К.Черейская, Р.С.Тишенина, Т.В.Стоцкая,
Е.Ф.Дорофеева, В.В.Ракитская*

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БЕНАКОРТА
(РАСТВОР БУДЕСониДА) ПРИ КУПИРОВАНИИ ОБОСТРЕНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, Москва; больница № 2, г. Королев Московской области

**EFFICACY AND SAFETY OF BENACORT (BUDESONIDE SOLUTION)
IN THERAPY OF ASTHMA EXACERBATION**

*N.R.Paleev, N.K.Chereiskaya, R.S.Tishenina, T.V.Stotskaya,
E.F.Dorofeeva, V.V.Rakitskaya*

Summary

The study was designed to search efficiency and safety of the 3-rd generation glucocorticosteroid (GCS) budesonide (Benacort) as 0.05 % nebulized solution in patients with exacerbation of moderate bronchial asthma (BA). The study involved 18 males and 12 females aged 42 to 65 yrs suffering from BA for 3 months to 30 yrs, 27 of them completed the investigation. Three patients broke off the study because of unpleasant taste, sour throat, cough attacks during the inhalations. Before the study 22 patients had not received any basic therapy, 8 ones had been treated with inhaled GSC 600 to 1 200 mcg daily or cromones. Starting the study all the patients had moderate exacerbations of BA.

The budesonide solution was inhaled via a nebulizer 1 000 to 2 000 mcg daily. All the patients also received inhaled β_2 -agonists. The efficacy of budesonide was evaluated with clinical picture, lung function parameters, need in β_2 -agonists. The therapy with nebulized budesonide lasted 7 to 10 days. The full control of BA was reached in 5 (18 %) of the patients, sufficient control was in 10 (37 %) and partial control was obtained in 13 (48 %) of them. There were not significant shifts in endogenous cortisol and glucose levels, arterial blood pressure and heart beat rate parameters for the treatment period. So, this study demonstrated that the nebulized Benacort is highly effective and safe when used in patients with BA exacerbations. Combined administration of nebulized β_2 -agonists and GCS is thought to be the alternative for systemic GCS and xanthines.

Резюме

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность глюкокортикостероида (ГКС) III поколения будесонида (Бенакорт) в виде 0,05%-ного раствора для ингаляции с помощью небулайзера у больных с обострением бронхиальной астмы (БА) средней тяжести.

В исследование вошли 18 мужчин и 12 женщин в возрасте от 42 до 65 лет с верифицированным диагнозом БА и давностью заболевания от 3 мес. до 30 лет, из них закончили исследование 27 человек, 3 отказались от продолжения лечения раствором будесонида из-за неприятного привкуса, першения в горле, пароксизмального кашля во время ингаляции. Базовая терапия у 22 больных отсутствовала, у 8 была представлена ингаляционными ГКС в дозе 600–1 200 мкг в сутки (в пересчете на беклометазона дипропионат) или кромонами. На начало исследования у больных диагностировано обострение средней тяжести. Раствор Будесонида вводился через небулайзер в дозе от 1 000 до 2 000 мкг в сутки. Кроме того, больные получали ингаляционные β_2 -агонисты. Эффективность будесонида оценивалась по клинической картине, показателям ФВД, потребности в β_2 -агонистах. Длительность терапии раствором будесонида через небулайзер составила от 7 до 10 дней. К 10-му дню лечения полный контроль над течением БА установлен у 5 (18 %), хороший — у 10 (37 %), неполный контроль — у 13 (48 %) больных. На фоне лечения не было отмечено достоверных изменений в показателях эндогенного кортизола и глюкозы крови, негативных изменений АД и ЧСС.

Таким образом, проведенное клиническое исследование показало, что препарат бенакорт, применяемый с помощью небулайзера, обладает высокой эффективностью и безопасностью у больных БА в стадии обострения. Сочетанное использование β_2 -агонистов и глюкокортикостероидов с помощью небулайзера может быть альтернативой системным ГКС и метилксантинам при купировании обострения БА.

Согласно "Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы" (пересмотренной в 2002 г.) под обострением бронхиальной астмы (БА) понимается учащение и утяжеление приступов удушья (кашля, одышки, свистящих хрипов, чувства стеснения в груди или комбинации этих симптомов). При этом происходит значительное снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ), объема форсированного выдоха за 1-ю с. (ОФВ₁), которые объективно отражают степень бронхообструкции [1].

Тяжесть обострения БА может варьироваться от легкой до жизнеугрожающей. Любое обострение при отсутствии своевременной адекватной помощи может стать серьезной проблемой, создавая предпосылки для утяжеления болезни, вплоть до фатального исхода [2].

Современный подход к лечению обострения БА предполагает использование быстродействующих ингаляционных β_2 -агонистов в сочетании с антихолинэргическими препаратами и глюкокортикостероидами (ингаляционными — в форме дозированных ингаляторов со спейсером, в виде раствора с помощью струйного небулайзера или системно — внутривенно, внутримышечно, внутрь) [2–8]. При тяжелом обострении показана оксигенотерапия. Струйному небулайзеру предпочтение отдается в связи с тем, что в качестве носителя лекарственного вещества вместо атмосферного воздуха может быть использован кислород.

Тяжесть обострения БА определяет объем проводимой терапии. Способ введения глюкокортикостероидов (ГКС), как и бронхоспазмолитиков при обострении БА строго индивидуален и зависит от целого ряда условий: тяжести обострения, общего состояния больного, сопутствующих заболеваний, анамнестических сведений о течении предыдущих обострений и их лечении, приверженности больного к небулайзеру или дозированным ингаляционным препаратам со спейсером и т. д. [6, 8–10].

Предпочтение введению растворов ГКС через небулайзер отдается в следующих ситуациях:

- когда использование ГКС системного действия нежелательно (болезни желудочно-кишечного тракта, артериальная гипертензия, гипергликемия т. д.);
- если больной плохо осведомлен о своих болезнях и отсутствует медицинская документация;
- если больной отказывается от приема ГКС внутрь.

Неинвазивный путь введения препаратов предпочтителен, если разные виды лечения имеют одинаковую эффективность и безопасность [1, 11, 12].

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность препарата Бенакорт в виде 0,05%-ного раствора будесонида для ингаляции с помощью небулайзера у больных с обострением БА средней степени тяжести.

Будесонид — ГКС 3-го поколения, обладает высоким сродством к ГКС-рецепторам и мощной местной противовоспалительной активностью, выпускается в различных лекарственных формах, в т. ч. в растворе для небулизации [13–15]. Он подвергается био-

трансформации в печени, образуя метаболиты с низкой ГКС-активностью. ГКС-активность основных метаболитов будесонида составляет менее 1 % активности будесонида. Около 90 % пероральной дозы инактивируется при первом прохождении через печень. После ингаляции 1 мг через небулайзер его максимальная концентрация в плазме достигается через 20 мин и составляет 3,5 нмоль/л. Форма выпуска — 0,05%-ный раствор по 2,0 мл в стеклянных флаконах (в 1 мл содержится 500 мкг будесонида).

Раствор будесонида предназначен для больных БА, которым необходима терапия ингаляционными ГКС и которые не могут применять другие ГКС-средства.

В исследование вошли лица обоего пола (18 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 42 до 65 лет с верифицированным диагнозом БА и давностью заболевания от 3 мес. до 30 лет.

Базовая терапия у 22 больных отсутствовала, у 8 — была представлена ингаляционными ГКС в дозе 600–1 200 мкг в сутки (в пересчете на беклометазон дипропионат) или кромоном. На период включения, несмотря на различия в базисной терапии, у больных диагностировано обострение средней тяжести.

У 11 больных были сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, аутоиммунный тиреоидит, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, желчнокаменная и мочекаменная болезни. У 3 человек диагностирован полипоз носа.

Индивидуальные абсолютные значения ПСВ при поступлении колебались от 150 до 490 л/мин, после ингаляции β_2 -агонистов короткого действия прирост ПСВ составлял более 15 %, что соответствовало 60–80 % от должного или лучшего для больного значения. Показатели пульсоксиметрии колебались от 89 до 96 %.

Раствор будесонида вводился через небулайзер ("Бореал", "ВОЯЖ") в дозе от 1 000 до 2 000 мкг в сутки. Кроме того, через небулайзер вводился раствор беродуала (по 1–2 мл 4 раза в день), а β_2 -агонисты в форме дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером использовались не более 2 раз в сутки в ночные и ранние утренние часы.

Эффективность Будесонида оценивалась по клинической картине, показателям ФВД, потребности в β_2 -агонистах (рис. 1, 2, 3).

Как видно из представленных рисунков, отмечена положительная динамика всех изучаемых параметров. Снижение показателей ОФВ₁ и форсированной



Рис. 1. Динамика показателей ОФВ₁ в процессе лечения Бенакортом

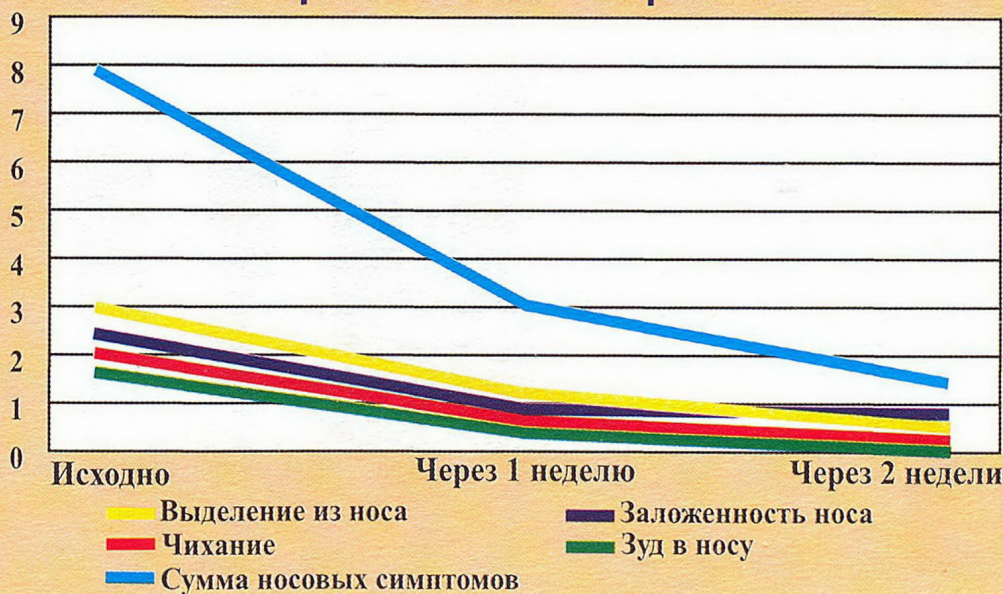
СВОБОДНОЕ ДЫХАНИЕ -
ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ!

Бенарин

КАПЛИ НАЗАЛЬНЫЕ

- Эффективное лечение круглогодичного, сезонного и вазомоторного аллергических ринитов
- Высокое местное противовоспалительное действие
- Удобная схема применения - 2 раза в день
- Отсутствие побочных эффектов в рекомендованных дозах
- Улучшение качества жизни страдающих аллергическими ринитами

Динамика симптомов аллергического ринита при лечении Бенарином



ПУЛЬМОМЕД

Производство лекарственных препаратов
для базисной терапии бронхиальной астмы

119071, Россия, Москва, Ленинский проспект,
д. 33, строение 3, этаж 3.
Тел./Факс (095) 952-4922; 954-6550.



Рис. 2. Динамика показателей ФЖЕЛ в процессе лечения Бенакормом жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на 7-й день терапии Бенакормом было статистически недостоверно ($p > 0,05$). По нашему мнению, этот феномен был обусловлен отменой ингаляций бронходилататоров через небулайзер в связи с существенным улучшением самочувствия и состояния больных.

Улучшение самочувствия 8 больных отметили на 2–3-й день терапии, остальные — на 5–7-й день. При этом исчезала потребность в использовании β_2 -агонистов в форме дозированного аэрозольного ингалятора в ночные и ранние утренние часы. Но у 5 больных эта потребность сохранялась и исчезла лишь к 10-му дню лечения.

У 18 больных прирост ПСВ на 27 % отмечался к 3–5-му дню терапии. У 5 больных в связи с достижением оптимальных показателей ПСВ терапия будесонидом через небулайзер была прекращена на 7-й день. Все больные, по общепринятым критериям, после прекращения ингаляций будесонида через небулайзер, были переведены на базисную терапию ингаляционными ГКС в форме дозированных ингаляторов.

Переносимость препарата у подавляющего большинства больных была удовлетворительной. 6 больных отмечали неприятный привкус и першение в горле, пароксизмальный кашель в первые минуты небулизации. Из-за выраженности вышеуказанных симптомов 3 из них отказались от продолжения лечения раствором будесонида. Подобная индивидуальная реакция на препарат может быть связана с рядом причин, в частности, с наличием хронического фарингита и усугублением его симптомов на фоне ингаляции, а также непереносимостью препарата. Известны случаи аллергической реакции на ГКС [10]. Эти больные были переведены на терапию с использованием дозированных ингаляционных ГКС в эквивалентной дозе по ГКС.



Рис. 3. Динамика показателей пиковой скорости выдоха в процессе лечения Бенакормом

Таблица 1
Показатели кортизола и глюкозы крови у больных БА в ходе терапии Бенакормом через небулайзер ($n = 28$)

Показатель	$M \pm m$	
	До лечения	После лечения
Кортизол сыворотки крови (нМоль/л)	$595 \pm 38,9$	$519 \pm 31,6$
Глюкоза крови (ммоль/л)	$4,6 \pm 1,14$	$4,7 \pm 1,13$

Учитывая, что терапия ГКС может влиять на функциональное состояние надпочечников, ускорять клинические проявления сахарного диабета у предрасположенных к нему лиц, в ходе клинических испытаний определялись уровень эндогенного кортизола в сыворотке крови и содержание глюкозы в крови до и после курса терапии. Достоверных изменений в показателях ($p > 0,05$) как эндогенного кортизола, так и глюкозы крови не отмечалось (табл. 1).

Негативных изменений АД, ЧСС не отмечалось. Данные мониторинга артериального давления, числа сердечных сокращений и дыхания в минуту представлены на рис. 4, 5, 6.

Как следует из графиков, отмечена тенденция к снижению артериального давления и отчетливое снижение числа сердечных сокращений и дыхания в минуту.

Длительность терапии раствором будесонида через небулайзер составила от 7 до 10 дней. Ни один больной не нуждался в принципиальном изменении терапии обострения (например, дополнительное назначение пероральных кортикостероидов, перевод в отделение интенсивной терапии).

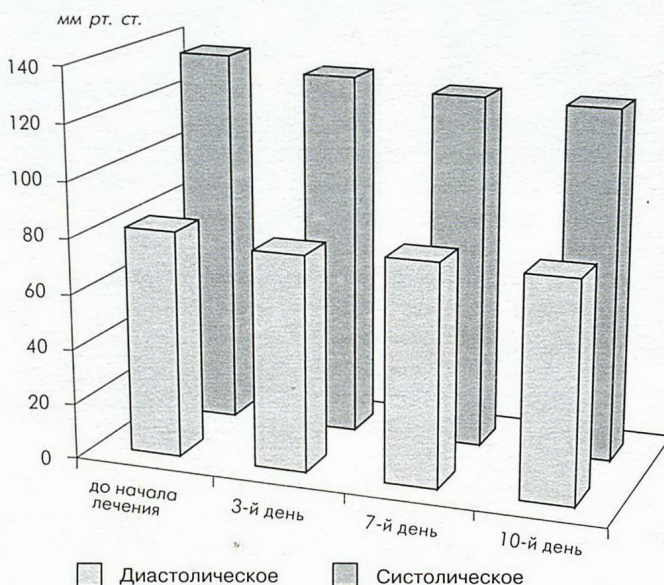


Рис. 4. Динамика показателей артериального давления в процессе терапии Бенакормом

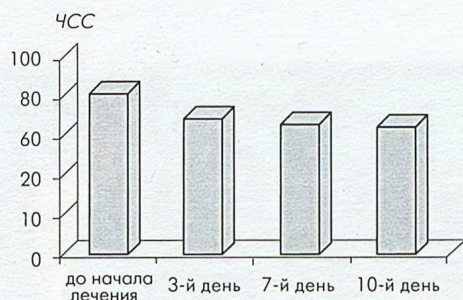


Рис. 5. Динамика числа сердечных сокращений в процессе терапии Бенакорт

Заключение

Из 30 пациентов, включенных в исследование, полностью закончили курс лечения 27. К концу контрольного срока лечения у всех отмечалась стабилизация состояния, и они были переведены на базисную терапию с использованием ингаляционных ГКС в виде дозированных аэрозолей или порошковых ингаляторов. При этом β_2 -агонисты адренергических рецепторов больные применяли по потребности. На 2-й день лечения 3 пациента отказались от участия в исследовании, поэтому эффективность и безопасность лечения Бенакорт у них не оценивалась.

Анализ полученных данных показал, что при купировании обострения БА улучшение состояния наступило на 2–3-й день у 13 больных (48 %), к 7-му дню — еще у 7 пациентов (26 %), к 10-му дню лечения у всех больных обострение было купировано. Из них к 10-му дню лечения полное отсутствие дневных и ночных симптомов и восстановление нормальной (привычной для больного) физической активности было достигнуто у 15 больных (55 % от закончивших лечение). При этом потребность в β_2 -агонистах короткого действия от 2 до 3 раз в неделю сохранялась у 13 больных (48 %). Величина ПСВ ≥ 80 % от индивидуального лучшего показателя была у 15 (55 %) больных, дневные вариации ПСВ менее 15 % регистрировались у 11 человек (40 % закончивших лечение). Таким образом, тотальный контроль над течением БА установлен у 5 больных (18 %) и хороший контроль достигнут у 10 больных (37 %), неполный

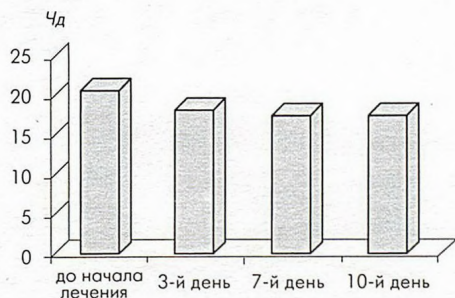


Рис. 6. Динамика числа дыханий в минут в процессе терапии Бенакорт

контроль к 10-му дню лечения отмечен у 13 (48 %). Стадия ремиссии заболевания у этих больных была достигнута к моменту выписки (на 18–20-й день).

Таким образом, проведенное клиническое исследование показало, что препарат Бенакорт, применяемый с помощью небулайзера, обладает высокой эффективностью и безопасностью у больных БА в стадии обострения. Сочетанное использование β_2 -агонистов адренергических рецепторов и ГКС с помощью небулайзера может быть альтернативой использованию системных (внутривенных) ГКС и метилксантинов при купировании обострения БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г.: Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2002.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 2: 151–159.
3. Agertoft L., Andersen A., Weibull E., Pedersen S. Systemic availability and pharmacokinetics of nebulised budesonide in preschool children. Arch. Dis. Child. 1999; 80 (3): 241–247.
4. Alkiewicz J., Szczawinska-Poplonyk A., Makowska M. [Stability of inhaled drugs as a requisite for safe therapy as for example, with nebulised glucocorticosteroids]. Pneumonol. Alergol. Pol. 1997; 65 (suppl. 1): 7–17.
5. Alkiewicz J. [Inhaled glucocorticosteroids-distribution, stability, therapy]. Wiad. Lek. 1998; 51 (suppl. 1): 5–11.
6. Angus R.M. Inhaled corticosteroids (budesonide): the cornerstone of asthma therapy — what are the options? Pulm. Pharmacol. Ther. 2002; 15 (6): 479–484.
7. Cates C.J., Adams N., Bestall J. Holding chambers versus nebulisers for inhaled steroids in chronic asthma. Cochrane Database Syst. Rev. 2001; 2: CD001491.
8. Turner M.O., Patel A., Ginsburg S., FitzGerald J.M. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. Arch. Intern. Med. 1997; 157: 1736–1744.
9. Dahlstrom K., Thorsson L., Larsson P., Nikander K. Systemic availability and lung deposition of budesonide via three different nebulizers in adults. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2003; 90 (2): 226–232.
10. Nikander K., Agertoft L., Pedersen S. Breath-synchronized nebulization diminishes the impact of patient-device interfaces (face mask or mouthpiece) on the inhaled mass of nebulized budesonide. J. Asthma 2000; 37 (5): 451–459.
11. Dempsey O.J., Humphreys M., Coutie W.J., Lipworth B.J. Relative lung delivery of fluticasone propionate via large volume spacer or nebuliser in healthy volunteers. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2001; 57 (9): 637–641.
12. Price J., Lenney W., Duncan C. et al. HPA-axis effects of nebulised fluticasone propionate compared with oral prednisolone in childhood asthma. Respir. Med. 2002; 96 (8): 625–631.
13. Shapiro G., Mendelson L., Kraemer M.J. et al. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1998; 102 (5): 789–796.
14. Szeftler S.J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of budesonide: a new nebulized corticosteroid. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104 (4, pt 2): 175–183.
15. Szeftler S.J., Eigen H. Budesonide inhalation suspension: a nebulized corticosteroid for persistent asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109 (4): 730–742.
16. Ferguson A.D., Emerson R.M., English J.S. Cross-reactivity patterns to budesonide. Contact Dermatit. 2002; 47 (6): 337–340.

Поступила 09.02.04

Гармония в единстве

- быстрое облегчение симптоматики в течение 1-3 минут
- длительный контроль заболевания
- гибкость дозирования с помощью одного и того же ингалятора
- возможность однократного приема
- повышение приверженности к терапии ингаляционными кортикостероидами
- эффективная и удобная система доставки - Турбухалер



СИМБИКОРТ®
будесонид/формотерол
ТУРБУХАЛЕР®

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Симбиkort® Турбухалер®
Порошок для ингаляций
160/4,5 мкг / доза

СОСТАВ: Каждая доставленная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит активные компоненты: будесонид 160 микрограмм и формотерол фумарат дигидрат 4,5 микрограмм. Дополнительные ингредиенты: моногидрат лактозы.

Симбиkort Турбухалер 160/4,5 микрограмм/ингаляция доставляет такое же количество будесонида и формотерола, как и соответствующие монопрепараты в Турбухалерах, т.е. будесонида 200 микрограмм/ингаляция (отмеренная доза) и формотерола 6 микрограмм/ингаляция (отмеренная доза), соответствующая доза формотерола указана на этикетке как 4,5 микрограмм/ингаляция (доставленная доза).

ПОКАЗАНИЯ: Симбиkort Турбухалер показан для терапии бронхиальной астмы в тех случаях, когда клинически обосновано использование комбинации препаратов (ингаляционный кортикостероид и β_2 -агонист длительного действия), а именно: пациентам, состояние которых недостаточно контролируется приемом ингаляционных кортикостероидов и ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия, используемых в качестве препаратов неотложной помощи "по необходимости" а также пациентам, состояние которых уже адекватно контролируется ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: Взрослые и подростки (12 лет и старше)

Симбиkort Турбухалер 160/4,5 микрограмм/доза: 1-2 ингаляции два раза в день.

В повседневной практике после достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема препарата два раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема один раз в день.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Так как Симбиkort Турбухалер содержит будесонид и формотерол, можно ожидать такие же побочные эффекты, которые отмечают в случае использования этих препаратов в отдельности. На фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для β_2 -агонистов нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение. Эти симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней лечения.

ФОРМА ВЫПУСКА: Турбухалер, ингалятор сухого порошка, содержащий 60 доз препарата, упакован в картонную коробку.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению. Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании: АстраЗенек

Lassamed

Компания
"ЛАССАМЕД"

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

МОНИТОРИНГ ГАЗОВ NO И NO₂ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Printer NOx - монитор для определения концентрации газов NO и NO₂ при проведении терапии легочной гипертензии газом NO у больных с самостоятельным дыханием и на ИВЛ



Небольшие размеры, легкость, портативность

Мониторируемые газы: монооксид азота - NO
и диоксид азота - NO₂ (токсический продукт обмена NO)

Непрерывная оценка уровня газов во вдыхаемом воздухе

Диапазон измерений: 0 - 100 ppm (NO); 0 - 20 ppm (NO₂)

Одновременное представление на экране значений NO и NO₂

Уникальная встроенная система забора газовой смеси
с постоянной скоростью 250 мл/мин

Графический ЖК экран

Датчик: электрохимический

Аудиовизуальная сигнализация

Подзаряжаемые батареи

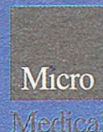
Длительная работа без перегрева

Встроенный термопринтер

Память 24 часа

Гарантийное и постгарантийное сервисное обслуживание, обучение, ремонт

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



Н.А.Кароли, А.П.Ребров

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Саратовский государственный медицинский университет

INFLUENCE OF SMOKING ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COPD PATIENTS

N.A.Karoli, A.P.Rebrov

Summary

This study was designed to evaluate severity of endothelium lesions and vasoregulating dysfunction in the vascular wall of COPD patients and to assess smoking influence on these parameters.

Sixty males with COPD were examined, their average age was 47.6 ± 1.13 yrs. The mild to moderate COPD patients were included into the 1-st group and the severe COPD patients were involved in the 2-nd group. Fifty one healthy volunteers were the control group, they were divided into the 1-st control group (35 nonsmokers) and the 2-nd control group (16 active smokers without bronchial obstruction). The endothelial function was searched using the reactive hyperemia test and the nitroglycerin test. An amount of desquamated blood endotheliocytes was detected with J.Hladovec's method (1978).

The COPD patients and the active smokers of the control group had the number of circulating endothelial cells significantly more than in healthy. The COPD patients and the 2-nd control group smokers also had reliably wider brachial artery diameter and lower level of flow-dependent dilation when compared with the healthy nonsmokers. So, the COPD patients demonstrated features of endothelium lesion and disorders of vasoregulating activity of the vascular wall requiring further investigation.

Резюме

Цель данной работы состояла в оценке выраженности повреждения эндотелия и вазорегулирующей функции сосудистой стенки у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) различной степени тяжести и оценка влияния курения на изучаемые параметры.

Обследованы 60 мужчин с ХОБЛ, средний возраст $47,6 \pm 1,13$ года. Пациенты с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ составили 1-ю группу, больные с тяжелым течением ХОБЛ — 2-ю группу. В контрольную группу включен 51 практически здоровый доброволец. 1-ю контрольную группу составили 35 некурящих человек, 2-ю контрольную группу — 16 активных курильщиков, не имеющих бронхообструктивного синдрома. Для изучения функции эндотелия проводили пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Количество десквамированных эндотелиоцитов в крови определяли по методу J.Hladovec (1978).

У пациентов с ХОБЛ и у активных курильщиков группы контроля количество циркулирующих эндотелиальных клеток значительно превышает их количество у здоровых лиц. У больных ХОБЛ и у активных курильщиков 2-й группы контроля определяется достоверно более широкий диаметр плечевой артерии, низкий уровень потокзависимой дилатации по сравнению со здоровыми некурящими. Таким образом, у больных ХОБЛ выявлены признаки повреждения эндотелия, а также нарушения вазорегулирующей активности сосудистой стенки, требующие дальнейшего изучения.

В последние годы внимание исследователей привлечено к изучению состояния сосудистого эндотелия при различных патологиях. Сосудистый эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, выстилающим все сосуды организма человека. Эндотелиальные клетки, специфически реагируя на различные молекулярные сигналы, генерирующие как локально, так и дистантно, выполняют многообразные функции, в т. ч. транспортные, барьерные, участвуют в метаболизме

внеклеточного матрикса, биосинтезе разнообразных цитокинов, ангиогенезе, регулируют процессы свертывания крови и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммуновоспалительные реакции. Активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение для развития широкого спектра патологических процессов. Очевидно, что оценка состояния эндотелия может иметь очень важное клиническое значение для понимания патогенеза многих заболеваний человека.

Существуют различные методы диагностики повреждения эндотелия — фактор Виллебранда, тромбомодулин, тканевой активатор плазминогена и его ингибитор. Однако эти методы не являются рутинными и требуют использования специальных дорогостоящих реагентов. В качестве маркера повреждения эндотелия было предложено обнаружение в периферической крови циркулирующих (десквамированных) эндотелиальных клеток [1, 2]. Повышение количества циркулирующих эндотелиальных клеток в крови, отмеченное у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, гиперлипидемией, отражает степень повреждения сосудов и позволяет судить как о тяжести течения заболевания, так и об эффективности проводимой терапии.

Значительным прогрессом явилась возможность неинвазивного определения состояния эндотелия периферических сосудов с использованием механической стимуляции синтеза и выделения эндотелийрасслабляющего фактора потоком крови. Для изучения изменений сосудистого диаметра и скорости кровотока в ответ на повышенное давление потока крови (эндотелийзависимая дилатация) и сублингвальный прием нитроглицерина (эндотелийнезависимая дилатация) используют ультразвук высокой разрешающей способности.

В настоящее время практически отсутствуют данные о нарушении функции эндотелия при хронических obstructивных болезнях легких (ХОБЛ), в то время как при этих заболеваниях имеется достаточно факторов, определяющих развитие эндотелиальной дисфункции, а именно гипоксия, повышение содержания различных биологически активных веществ, включая цитокины, лейкотриены и др. К таким факторам можно отнести и курение.

Хорошо известна роль курения в патогенезе атеросклероза, системной артериальной гипертензии [3–6], что большинство авторов связывает с влиянием сигаретного дыма на функцию эндотелия, дисфункция которого признана ключевым звеном в развитии этих заболеваний. В то же время курение — основной фактор риска развития ХОБЛ. Показано, что около 90 % пациентов с ХОБЛ являются активными курильщиками [6–8], однако развитие повреждения эндотелия и эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ практически не изучено, также как и роль курения в развитии этих нарушений.

Цель данной работы состояла в оценке выраженности повреждения эндотелия и вазорегулирующей функции сосудистой стенки у больных ХОБЛ различной степени тяжести и оценке влияния курения на изучаемые параметры.

Материалы и методы

Обследованы 60 мужчин с ХОБЛ, средний возраст $47,6 \pm 1,13$ года. Наличие и степень тяжести ХОБЛ устанавливались в соответствии с критериями GOLD (1998). У 3 (5 %) пациентов определено

легкое, у 12 (20 %) — среднетяжелое и у 45 (75 %) больных — тяжелое течение ХОБЛ [9]. Пациенты с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ составили 1-ю группу, с тяжелым — 2-ю группу. Пациенты обследовались в период стабильного состояния. Все они являлись активными курильщиками. Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1. Как видно из представленных данных, пациенты были сопоставимы между собой по полу, длительности заболевания, интенсивности курения, различаясь по выраженности бронхообструкции.

В контрольную группу был включен 51 практически здоровый доброволец с нормальным артериальным давлением, не имеющий сосудистых заболеваний в анамнезе, без отягощенной наследственности по ИБС, аллергическим заболеваниям, с концентрацией общего холестерина плазмы менее 5,5 ммоль/л. В 1-ю контрольную группу 1 вошли 35 некурящих человек, во 2-ю контрольную группу — 16 активных курильщиков, не имеющих клинических и инструментальных данных, говорящих о наличии бронхообструктивного синдрома.

Для изучения функции эндотелия проводили пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Для получения изображения правой плечевой артерии (ПА), измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему ACUSON 128 XP/10, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Использовалась стандартная, описанная в литературе, методика пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая дилатация) и пробы с нитроглицерином 0,05 мг (эндотелийнезависимая дилатация) [10].

Количество десквамированных эндотелиоцитов в крови определяли по методу J.Hladovec (1978). Метод основан на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью адезиндифосфата (АДФ). Забор

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа 1 (n = 15)	Группа 2 (n = 45)	p
Возраст, лет	$45,76 \pm 1,76$	$49,08 \pm 1,02$	ND
Длительность курения, лет	$28,60 \pm 2,70$	$35,76 \pm 1,38$	< 0,05
Индекс курения, пачка/лет	$33,37 \pm 3,80$	$40,07 \pm 2,60$	ND
Длительность кашля, лет	$16,19 \pm 1,85$	$19,75 \pm 1,08$	ND
Длительность отдышки, лет	$5,5 \pm 1,39$	$6,47 \pm 0,45$	ND
ЖЕЛ (%)	$85,18 \pm 7,78$	$57,32 \pm 2,43$	< 0,001
ОФВ ₁ (%)	$69,75 \pm 4,22$	$33,88 \pm 1,93$	< 0,001

МЕДОКЛАВ

АМОКСИЦИЛЛИН / КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА



КЛЕРИМЕД

КЛАРИТРОМИЦИН



МС МЕДОКЕМИ
ВЕДУЩАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ КИПРА И ГРЕЦИИ

МЕДОЦИПРИН

ЦИПРОФЛОКСАЦИН



МЕДОМИЦИН

ДОКСИЦИКЛИН





Атровент® Н

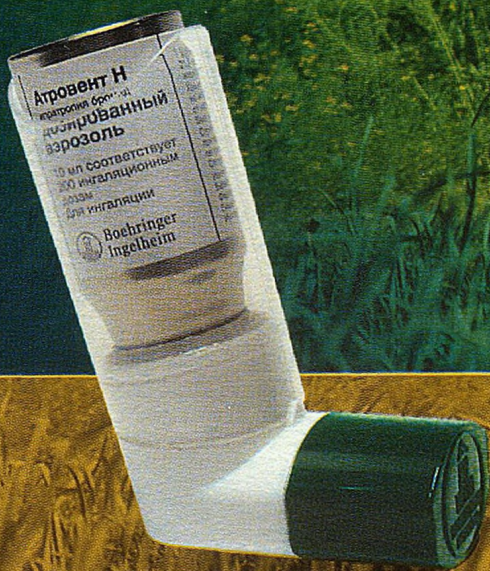
ипратропия бромид

защита лёгких без привыкания

ПРИЗНАННЫЙ СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ ХОБЛ

- достоверно уменьшает одышку и кашель у больных ХОБЛ
- не обладает кардиотоксическим действием
- сохраняет эффективность при длительной терапии

ТЕПЕРЬ
В БЕСФРЕОНОВОЙ
ФОРМЕ



Регистрационный номер: П № 14363/01 - 2002
Состав: 1 ингаляционная доза содержит действующее вещество: 20 мкг ипратропия бромид

Для получения дополнительной информации по препарату Атровент Н 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-ingelheim.com



Boehringer
Ingelheim

образцов крови проводился из локтевой вены в утренние часы натощак.

Статистическая обработка производилась при помощи пакетов статистических программ *Microsoft Excel*, "Биостатистика". Среди методов обработки использовались простая статистика, t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ, ранговый критерий Спирмена, частотный критерий Пирсона (χ^2). Различие между изучаемыми параметрами признавалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования содержания циркулирующих эндотелиоцитов у здоровых лиц и у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания представлены в табл. 2. Согласно полученным данным у пациентов с ХОБЛ количество циркулирующих эндотелиальных клеток значительно превышает количество таковых у здоровых лиц ($p < 0,01$). У больных с тяжелым ХОБЛ признаки повреждения эндотелия выражены больше, чем у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания. У лиц 2-й контрольной группы (активные курильщики), в отличие от некурящих (1-я группа контроля), также отмечено увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии у них повреждения эндотелия.

У обследованных больных ХОБЛ определяется достоверно более широкий диаметр плечевой артерии (ПА) по сравнению с лицами 1-й контрольной группы ($p < 0,01$). У курильщиков из 2-й группы контроля диаметр (ПА) превышает аналогичный показатель у здоровых некурящих ($p < 0,01$). У пациентов с ХОБЛ отмечается наиболее выраженное расширение ПА, превышающее диаметр ПА у курильщиков группы контроля ($p < 0,05$). У больных ХОБЛ выявлено замедление начальной скорости кровотока, что мо-

жет быть связано с развитием синдрома гиперваско-сти у этой категории пациентов. Однако существенных различий между больными ХОБЛ обеих групп и здоровыми лицами 1-й и 2-й групп контроля (некурящих и курящих) по уровню реактивной гиперемии, рассматриваемой как эндотелий-зависимый стимул вазодилатации, не выявлено. Это свидетельствует о сопоставимом стимуле при пробе с РГ у больных ХОБЛ обеих групп и у здоровых лиц.

Несмотря на сопоставимый стимул при пробе с РГ, у активных курильщиков и у больных ХОБЛ отмечается достоверно более низкий уровень поток-зависимой дилатации, по сравнению с контролем, при этом у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ наблюдается более выраженное снижение эндотелийзависимой дилатации, чем у больных с легким и среднетяжелым течением и "здоровых" активных курильщиков. Согласно данным литературы, вызываемая потоком дилатация обратно пропорциональна диаметру сосуда, и в артериях диаметром 6 мм и менее среднее расширение сосуда составляет 10 %. Меньшее ее значение или вазоконстрикция считаются патологическими. У 5 курильщиков из 2-й группы контроля эндотелийзависимая дилатация составила менее 10 %, в то время как в группе некурящих — лишь у 1 человека ($\chi^2 = 5,14$, $p < 0,05$). У пациентов со среднетяжелым ХОБЛ лишь у 25 % пациентов потокзависимая дилатация составила менее 10 %, в то время как в группе с тяжелым течением ХОБЛ снижение эндотелийзависимой дилатации менее 10 % установлено у 67,4 % пациентов ($\chi^2 = 13,83$, $p < 0,001$). Следовательно, нарушение реакции эндотелия на стимулы нельзя объяснить только исходным более широким диаметром ПА у обследованных лиц, имеется нарушение способности сосудистой стенки к синтезу сосудодилатационных веществ. Уровень НТГ-индуцированной дилатации у активных курильщиков и у больных ХОБЛ обеих групп был снижен,

Таблица 2

Параметры исследования плечевой артерии и состояния эндотелия у здоровых лиц и у больных с различной тяжести ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n = 35)	Активный курильщики (n = 16)	Группа 1 (n = 32)	Группа 2 (n = 73)
Исходный диаметр ПА, мм	3,54 ± 0,08	4,03 ± 0,14**	4,20 ± 0,11***	4,38 ± 0,11***#
Начальная скорость кровотока, м/с	0,74 ± 0,03	0,77 ± 0,05	0,64 ± 0,04**	0,62 ± 0,02***#
Гиперемия, % увеличения скорости	150,29 ± 4,11	147,28 ± 5,10	141,47 ± 12,91	147,63 ± 7,60
Потокзависимая дилатация, %	15,70 ± 0,84	12,12 ± 1,04*	12,75 ± 1,93*	8,31 ± 0,80***#
НТГ-индуцированная дилатация, %	20,32 ± 1,36	15,70 ± 1,56*	16,69 ± 1,41*	15,42 ± 1,37*
Количество эндотелиоцитов, клетки на 100 мкл.	6,03 ± 0,6	10,33 ± 2,34*	10,87 ± 2,27*	15,26 ± 1,96***

Примечание: ПА — плечевая артерия, НТГ — нитроглицерин. Достоверность различий показателей с группой контроля 1: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. Достоверность различий показателей больных ХОБЛ с группой контроля 2: # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$.

по сравнению со некурящими из группы контроля ($p < 0,05$ соответственно), однако сопоставим у пациентов 1-й и 2-й групп.

В нашем исследовании все больные являлись активными курильщиками с длительным стажем курения, в связи с чем, вероятно, нам не удалось получить устойчивой корреляции между развитием эндотелиальной дисфункции и показателями интенсивности курения. Установлена взаимосвязь между ОФВ: и эндотелийзависимой вазодилатацией ($r = 0,46$, $p < 0,01$).

Таким образом, у курильщиков 2-й группы контроля, в сравнении с некурящими лицами 1-й контрольной группы, отмечены увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов ($p < 0,05$), расширение диаметра ПА ($p < 0,01$), снижение потокзависимой ($p < 0,05$) вазодилатации, что свидетельствует о развитии повреждения эндотелия и эндотелиальной дисфункции у активных курильщиков. При ХОБЛ эти изменения нарастают, достигая наибольшей выраженности у пациентов с тяжелым течением заболевания.

Необходимо отметить наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов с легким и умеренным течением ХОБЛ, а также то, что пациенты обследовались вне периода обострения, т. е. нарушения вазорегулирующей функции эндотелия являются стойкими. В настоящее время в литературе практически отсутствуют работы по изучению повреждения эндотелия, развития эндотелиальной дисфункции при ХОБЛ. Проводилось исследование функциональной активности эндотелия легочных сосудов. При этом считается, что наибольшее значение в развитии повреждения эндотелия имеет гипоксемия. В нашей работе продемонстрировано наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ, при которой выраженной гипоксемии не наблюдается. Это указывает на существование других факторов, способных вызывать нарушение функциональной активности эндотелия на ранних стадиях хронических заболеваний легких. К таким факторам можно отнести курение. Снижение эндотелийзависимой дилатации у курильщиков отметили и другие авторы, связывая ее с нарушением синтеза оксида азота [11–13]. Это подтверждается исследованиями R.S.Barua *et al.* (2001), которые изучали эндотелийзависимую дилатацию *in vivo* и продукцию NO, экспрессию и активность NO-синтазы *in vitro*. Они установили, что на фоне курения происходит снижение эндотелийзависимой вазодилатации, уменьшение образования оксида азота и активности eNOS. При этом выявлена взаимосвязь между снижением эндотелийзависимой вазодилатации *in vivo* и продукцией оксида азота *in vitro*. Даже при недлительной экспозиции сигаретного дыма происходит повышение циркулирующих эндотелиальных клеток [12].

Таким образом, у больных ХОБЛ выявлены признаки повреждения эндотелия, а также нарушения вазорегулирующей активности сосудистой стенки, требующие дальнейшего изучения. Одним из патогенетических механизмов развития эндотелиальной дис-

функции у этой категории пациентов, по всей видимости, является курение. Об этом свидетельствуют односторонние изменения эндотелийзависимой дилатации и диаметра плечевой артерии у активных курильщиков, не имеющих бронхообструкции, и у пациентов с ХОБЛ. Выявленная эндотелиальная дисфункция может лежать в основе развития артериальной гипертензии и ИБС, которые занимают лидирующую позицию в списке сопутствующих ХОБЛ заболеваний [14–16]. В нашем исследовании установлена тесная корреляция между потокзависимой вазодилатацией и систолическим ($r = -0,56$, $p < 0,01$) и диастолическим ($r = -0,47$, $p < 0,01$) артериальным давлением. Используемый нами неинвазивный ультразвуковой метод позволяет изучить функциональное состояние эндотелия у больных ХОБЛ и дает возможность надеяться на достоверную оценку динамики показателей функции эндотелия на фоне различных препаратов, способных модулировать его повреждение и функциональную активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol. Bohemoslov.* 1978; 27: 140–144.
2. Hladovec J., Prerovik I., Stanec V., Fabian J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin. Wschr.* 1978; 56: 1033–1036.
3. Glantz S.A., Parmley W.W. Passive and active smoking. A problem for adults. *Circulation* 1996; 94: 596–598.
4. Heitzer T., Yla-Herttuala S., Luoma J. *et al.* Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1996; 93: 1346–1353.
5. Howard G., Burke G.L., Szklo M. *et al.* Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. The atherosclerosis risk in communities study. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1277–1282.
6. Iribarren C., Tekawa I.S., Sidney S., Friedman G.D. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1773–1780.
7. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 269–280.
8. Repine I.E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 341–357.
9. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких. Доклад рабочей группы Национального института Сердца, Легких и Крови и Всемирной организации здравоохранения. 1998.
10. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 1998; 3: 37–41.
11. Barua R.S., Ambrose J.A., Eales-Reynolds L.-J. *et al.* Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001; 104: 1905.
12. Celermajer D.S., Adams M.R., Clarkson P. *et al.* Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 150–154.
13. Migliacci R. Smoking and impaired endothelium-dependent dilatation. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1674.
14. Задионченко В.С., Волкова Н.В., Копалова С.М. Системная и легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. *Рус. мед. журн.* 1996; 12: 28–37.

эреспал®

фенспирид

Новое эффективное
противовоспалительное средство

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- ✓ Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии
- ✓ Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты
- ✓ Противодействие бронхоконстрикции
- ✓ Улучшение отхождения мокроты
- ✓ Воздействие на кашель
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса

РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА



Регистрационное удостоверение П-8-242 № 005548

Адрес: Москва 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (095) 937-07-00. Факс: (095) 937-07-01

 **SERVIER**



АВЕЛОКС- когда каждый час на счету

Авелокс – антибактериальный препарат последнего поколения фторхинолонового ряда

Авелокс®
Моксифлоксацин

- ➔ совершенный спектр действия: высокая активность в отношении грамположительных, грамотрицательных, атипичных, анаэробных и полирезистентных возбудителей инфекций
- ➔ быстрое и продолжительное бактерицидное действие
- ➔ быстрая регрессия клинических симптомов
- ➔ возможность ступенчатой терапии тяжелых инфекций, оптимизирующая расходы на лечение
- ➔ быстрый переход с парентерального введения на таблетированный прием при ступенчатой терапии
- ➔ хорошая переносимость
- ➔ высокая безопасность
- ➔ 400 мг – одна дозировка – один раз в сутки без подбора дозы

Форма выпуска: в таблетках по 400 мг, покрытых оболочкой, 5 таблеток в упаковке; раствор для внутривенной инфузии 250 мл (400 мг моксифлоксацина)



Bayer HealthCare

Байер АГ, Лейпциг, Германия.
За дополнительной информацией обращаться в компанию ОНИКС ФАРМ:
129010 Москва, Гроховский пер., дом 13, строение 2.
Тел.: 007-095-2342090, факс: 007-095-2342070.
<http://www.avelox.com> <http://www.bayerhealthvillage.com>

15. Палеев Н.Р., Растопина Н.А., Шуганов Е.Г. Существует ли пульмоногенная артериальная гипертензия? Тер. арх. 2002; 9: 78–81.

16. Incalzi A.R., Fuso L., De Rosa M. et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 1997; 10: 2794–2800.

Поступила 18.11.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 613.84–07:[616.155+616.24–008.8]–074

*Л.И.Волкова, Е.Б.Букреева, В.В.Боярко, Н.Г.Польща, Е.А.Дементьева,
С.В.Нестерович, О.Е.Акбашева*

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНОГО И БИОХИМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЫ И КРОВИ У КУРЯЩИХ И НЕКУРЯЩИХ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Сибирский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней
педиатрического факультета, г. Томск

CHARACTERIZATION OF CELL AND BIOCHEMICAL PROFILE OF INDUCED SPUTUM AND BLOOD IN SMOKERS AND HEALTHY NONSMOKERS

*L.I.Volkova, E.B.Bukreyeva, V.V.Boyarko, N.G.Polscha, E.A.Dementieva,
S.V.Nesterovich, O.E.Akbasheva*

Summary

The aim of this study was to search cell structure of induced sputum (IS), activity of tripsin-like proteinase, elastase and their inhibitors: α_1 -proteinase inhibitor, α_2 -macroglobulin and acid-stable inhibitors in the IS and blood serum and of blood neutrophil activity in smokers and healthy nonsmokers.

We examined 67 healthy volunteers aged 19 to 42 yrs. The IS cytograms showed that the absolute amount of neutrophils and the percentage of lymphocytes were significantly higher and the percentage of macrophages was lower in smokers. They also had greater tripsin-like proteinase activity in serum and IS. The average cytochemical coefficient and the percentage of neutrophils with myeloperoxidase granules did not differ reliably in smokers and nonsmokers. There were quite strong positive correlations between smoking, neutrophils, lymphocytes, macrophages in IS and the tripsin-like activity in sputum and serum.

Резюме

Цель исследования — изучение клеточного состава индуцированной мокроты (ИМ), активности трипсиноподобных протеиназ, эластазы и их ингибиторов: α_1 -протеиназного ингибитора, α_2 -макроглобулина и кислотостабильных ингибиторов в ИМ и сыворотке крови, а также активности нейтрофилов периферической крови у некурящих и курящих здоровых.

Исследованы 67 здоровых волонтеров в возрасте от 19 до 42 лет. Исследование цитограмм ИМ показало, что у курильщиков достоверно больше абсолютное содержание нейтрофилов, процентное содержание лимфоцитов, меньше — процент макрофагов. У них же оказалась выше активность трипсиноподобных протеиназ как в сыворотке крови, так и в мокроте. Средний цитохимический коэффициент и процент нейтрофилов, содержащих гранулы миелопероксидазы, в группах курящих и некурящих достоверно не различались. Найдены достаточно высокие положительные корреляции между курением, нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами в ИМ и трипсиноподобной активностью как в мокроте, так и в сыворотке крови.

В настоящее время бронхиальную астму (БА) и хронический бронхит определяют по сути как хронические воспалительные заболевания бронхов. Изучение механизмов воспаления и контроль над ним, в частности для оптимизации лечения, предусматривает количественную оценку степени выраженности этого процесса. В связи с этим появление неинва-

зивного и воспроизводимого метода получения бронхиального содержимого методом индуцирования мокроты (ИМ) явилось существенным прогрессом [1–3]. Первые работы по исследованию ИМ для оценки воспаления при (БА) принадлежат *Pin I. et al.* [4]. За прошедшие годы было показано, что, по сравнению с другими неинвазивными методами получения

Таблица 1

Показатели клеточного состава индуцированной мокроты у здоровых людей (данные литературы)

Показатели	Jayaram L.	Lensmar C.		Holz	Hargreavae	Belda
		курящие	некурящие			
Цитоз, x 10 ⁶ /л	—	1,9	0,6		не более 0,55	
Макрофаги, %	60,8	59,2	41,2	66,0		58,8 ± 21,0
Нейтрофилы, %	36,7	34,0	52,2	25,2	< 36,0	37,2 ± 20,1
Эозинофилы, %	0,0	0,4	0,5		< 3,0	0,4 ± 0,9
Лимфоциты, %	0,5	0,9	2,0		< 2,0	1,0 ± 1,1

маркеров бронхиального воспаления, метод ИМ дает более взвешенные результаты, соответствующие степени воспаления.

Большое значение цитологических, цитохимических и молекулярных исследований ИМ подчеркивается Европейским респираторным обществом, которое поставило своей задачей стандартизацию метода и его дальнейшее усовершенствование [2].

Имеется еще много нерешенных вопросов, касающихся как самой методики индуцирования мокроты, так и оценки ее клеточного состава и других маркеров воспаления в ней. Интерпретация последних требует знания величин этих показателей у здоровых. Однако до настоящего времени не существует общепринятых норм цитологического и биохимического состава индуцированной мокроты (ИМ). Немногочисленные данные о клеточном составе ИМ у здоровых существенным образом различаются между собой, это же касается и сравнения цитограмм в зависимости от фактора курения (табл. 1). Пока нельзя говорить о наличии у здоровых общепринятых показателей ряда ферментов, свидетельствующих об активности клеток, участвующих в процессах воспаления, в частности нейтрофилов. В единичных работах на эту тему приводятся данные об активности протеиназ и их ингибиторов в бронхиальном секрете у здоровых [5]. Данных об активности миелопероксидазы (МПО), об уровнях активности протеиназ и МПО в мокроте у курящих и некурящих здоровых в доступной нам литературе не обнаружено.

Целью нашей работы явилось изучение клеточного состава ИМ, активности трипсиноподобных протеиназ, эластазы и их ингибиторов: α_1 -протеиназного ингибитора, α_2 -макроглобулина и кислотостабильных ингибиторов в ИМ и в сыворотке крови, а также активности нейтрофилов периферической крови у некурящих и курящих здоровых людей.

Материалы и методы

Обследованы 67 здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 42 лет (45 — мужчины, 22 — женщины).

Условиями для включения в исследование были следующие факторы: отсутствие кашлевого анамнеза, бронхита, БА, патологических изменений при обзорной рентгенографии легких; нормальные показатели функции внешнего дыхания, по данным спирометрии, — ОФВ₁ не менее 80 % к должному; в течение последних 3 мес. добровольцы не болели ОРЗ. На выполнение всех процедур было получено согласие всех добровольцев.

Сбор ИМ осуществлялся после последовательно проводимых ингаляций 3-, 4-, 5-процентного раствора NaCl посредством ультразвукового небулайзера, с продолжительностью каждой из них 4–5 мин. До и после процедуры производилось измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ). Мокрота исследовалась не позднее 2 ч после получения, ее обработка осуществлялась по стандартной методике [1]. Дифференцированный подсчет клеток проводился из 400 неэпителиальных клеток в мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе. Для биохимических исследований производили забор венозной крови в объеме 3 мл. Подсчет нейтрофилов осуществлялся в мазках крови.

Трипсиноподобную активность протеиназы и активность эластазы в сыворотке крови и гомогенате мокроты определяли по скорости гидролиза этилового эфира N-бензоил-L-аргинина (БАЭЭ) и нитрофенилового эфира N-бутилоксикарбонил-L-аланина (БАНЭ) фирмы "Ренал" (Венгрия) [5]. Трипсиноподобную активность выражали в наномолях гидролизованного БАЭЭ, активность эластазы — в наномолях гидролизованного БАНЭ за 1 мин на 1 мл сыворотки крови или мокроты.

Активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) и кислотостабильных ингибиторов (КСИ) в сыворотке крови и гомогенате мокроты определяли по торможению гидролиза БАЭЭ трипсином и выражали в условных ингибиторных единицах (ИЕ) на 1 мл сыворотки или мокроты [5–7].

Активность нейтрофилов (НФ) оценивалась по степени их заполненности гранулами МПО, для чего в мазках крови подсчитывали процент НФ (+ — НФ с пылевидными гранулами МПО, ++ — НФ с равно-

Aventis Pharma



УДОБНЫЙ АНТИБИОТИК.

 **ТАВАНИК**
(левофлоксацин)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДТВЕРЖДЕНА
У 350,000,000 ПАЦИЕНТОВ.

WWW.TAVANIC.RU

мерно заполненной гранулами МПО цитоплазмой, +++ — НФ с избыточным содержанием гранул МПО) и среднему цитохимическому коэффициенту (СЦК) [8, 9].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ *Statistica for Windows 5.0* с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни и коэффициента корреляции Спирмана. Результаты измерений количественных показателей представлены в виде $X \pm \sigma$, где X — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Все добровольцы хорошо перенесли ингаляции гипертонического раствора NaCl, и у всех получена достаточная для исследования порция мокроты. Результаты исследования клеточного состава ИМ у 19 человек (8 — некурящих, 11 — курящих) представлены в табл. 2. Преобладающими в ней клетками являются макрофаги (МФ) и НФ, что совпадает с результатами исследований других авторов [10–15]. При сравнении цитогрaмм ИМ в зависимости от фактора курения статистически достоверные различия были получены по абсолютному содержанию НФ и процентному содержанию лимфоцитов (ЛФ), которых оказалось больше у курящих, а также по процентному содержанию МФ, которых больше у некурящих.

Данные исследования активности протеиназ и их ингибиторов в ИМ и сыворотке крови у 28 здоровых (16 — некурящих, 12 — курящих) представлены в табл. 3. Эти данные совпадают с уже известными [5, 6, 16], что касается мокроты, то таких данных в доступной нам литературе найдено не было.

При сравнении средних показателей, характеризующих активность протеиназ и их ингибиторов в сыво-

Таблица 3
Активность протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и мокроте

Показатель	Сыворотка, n = 28	Мокрота, n = 28
α_1 -протеиназный ингибитор, ИЕ/мл	$23,8 \pm 13,6$	$0,2 \pm 0,1$
α_2 -макроглобулин, ИЕ/мл	$3,6 \pm 0,8$	$0,1 \pm 0$
Трипсиноподобная активность, нмоль БАЭЭ 1 мин/мл	$106,6 \pm 38,5$	$0,5 \pm 0,2$
Активность эластазы, нмоль БАНЭ 1 мин/мл	$90,0 \pm 30,8$	$0,2 \pm 0,1$
Кислотостабильные ингибиторы, МИЕ/мл	$296,6 \pm 163,3$	$11,4 \pm 7,7$

ротке крови и мокроте курильщиков и некурящих статистически достоверные различия получены только в отношении трипсиноподобных протеиназ. Их активность у курящих и некурящих в сыворотке крови соответственно составила $157,5 \pm 45,5$ и $93,84 \pm 24,7$ ($p = 0,03$), а в мокроте — $0,50 \pm 0,2$ и $0,3 \pm 0,1$ ($p = 0,04$), т. е. у курильщиков имело место явное преобладание трипсиноподобной активности как в сыворотке крови, так и в мокроте.

Данные, полученные в отношении содержания миелопероксидазы в нейтрофилах сыворотки крови у 20 добровольцев (10 курящих, 10 некурящих), представлены в табл. 4. НФ, не содержащих гранулы МПО, не найдено, но как у курящих, так и у некурящих обращает на себя внимание наличие НФ с единичными гранулами МПО, которых, согласно имеющимся данным литературы, в сыворотке у здоровых не должно быть [8]. Средние величины СЦК и НФ, содержащих гранулы МПО, в группах курящих и некурящих достоверно не различались.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязей курения с биохимическими показателями сыво-

Таблица 2
Клеточный состав ИМ у здоровых людей

Показатель	Некурящие (n = 8)	Курящие (n = 11)	p
Цитоз, $\times 10^6$ /л	$1,1 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,5$	0,480
МФ, %	$76,7 \pm 14,7$	$56,2 \pm 14,6$	0,040
МФ, абс. $\times 10^6$ /л	$0,9 \pm 0,5$	$0,8 \pm 0,4$	0,640
НФ, %	$23,5 \pm 23,8$	$31,1 \pm 14,4$	0,420
НФ, абс. $\times 10^6$ /л	$0,2 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1$	0,029
Эозинофилы, %	$0,6 \pm 0,8$	$1,8 \pm 2,2$	0,220
Эозинофилы, абс.	$0,0 \pm 0,0$	$0,1 \pm 0,0$	0,250
Лимфоциты, %	$5,6 \pm 2,4$	$10,4 \pm 7,9$	0,026
Лимфоциты, абс. $\times 10^6$ /л	$0,1 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,1$	0,080
Плоский эпителий, %	$0,3 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,2$	0,230

Таблица 4
Количество в сыворотке крови нейтрофилов, содержащих гранулы миелопероксидазы

Показатель	n = 20	Курящие n = 10	Некурящие n = 10
НФ +, %	$2,7 \pm 1,4$	$2,3 \pm 0,4$	$3,3 \pm 1,9$
НФ ++, %	$85,2 \pm 6,3$	$82,6 \pm 5,1$	$86,4 \pm 5,4$
НФ +++, %	$11,0 \pm 6,0$	$14,1 \pm 4,4$	$11,2 \pm 6,0$
Средний цитохимический коэффициент	$2,0 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,3$

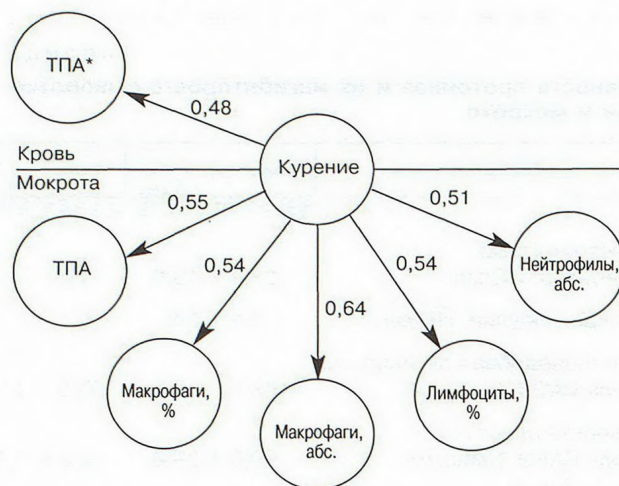


Рис. 1. Корреляционные связи цитологических и биохимических показателей сыворотки крови и мокроты с курением

* — трипсиноподобная активность.

ротки крови и ИМ, а также с ее клеточным составом представлены на рис. 1. Найдены достаточно высокие положительные корреляции между курением и цитологическими и биохимическими показателями, (НФ, ЛФ, МФ) в ИМ и ТПА, как в мокроте, так и в сыворотке крови.

Таким образом, наши исследования показали, что у курящих и некурящих здоровых ИМ и сыворотка крови различается по ряду показателей. У курильщиков найдено более высокое содержание в мокроте НФ и ЛМ, меньшее содержание МФ, повышение трипсиноподобной активности протеиназ как в мокроте, так и в сыворотке крови. Именно между этими показателями и курением существуют достаточно тесные взаимосвязи.

Повышенное содержание воспалительных клеток в бронхиальном секрете, вероятно, является результатом воздействия табачного дыма на слизистую бронхов. Повышение трипсиноподобной активности протеиназ также может быть результатом активации и секреторной дегрануляции НФ как в сыворотке крови, так и в мокроте под влиянием оксидантов табачного дыма [16]. В настоящее время общепризнанным является тот факт, что курение — основная причина воспалительного процесса в центральных и периферических бронхах и легочной паренхиме [17–19]. Повышенную активность протеиназ и их ингибиторов принято рассматривать как доказательство активации нейтрофилов при воспалении. Полученные нами данные можно трактовать как косвенное подтверждение воспалительного процесса в бронхах у курящих, хотя у них и нет клинической картины бронхита. Наши данные также согласуются с данными Saetta M. о том, что группа здоровых курильщиков неоднородна и включает в себя определенную категорию лиц с начальными проявлениями воспаления в слизистой бронхов [19]. Имеются исследования, выполненные с использованием инвазивных методов, способных подтвердить воспаление в бронхах. Эти исследования

свидетельствуют о наличии последнего у курильщиков с нормальными легочными функциями; в частности, в работе P.Maestrelli показано увеличение количества бокаловидных клеток в слизистой бронхов у курильщиков [20].

Выводы

У здоровых курильщиков найдено более высокое, по сравнению с некурящими, содержание в ИМ эффекторных клеток (НФ, ЛФ).

Трипсиноподобная активность как сыворотки крови, так и мокроты достоверно выше у здоровых курящих.

Вышеописанные изменения являются маркерами воспаления и могут косвенно свидетельствовать о наличии хронического бронхита у бессимптомных здоровых курильщиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей. Пульмонология 1998; 2: 81–87.
2. Djukanovic R., Sterk P.J., Fahy J.V., Hargreave F.E. Standardised methodology of sputum induction and processing. Eur. Respir. J. 2002; 20: 1–2.
3. Keatings V.M., Colling P.D., Scott D.M. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 530–534.
4. Pin I., Gibson P.G., Kolendowiz R. et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. Thorax 1992; 47: 25–29.
5. Оглоблина О.Г., Платонова Л.В., Пасхина Т.С. Измерение активности трипсина и эластазоподобных протеиназ полиморфно-ядерных лейкоцитов и уровня их кислотостабильных ингибиторов в бронхиальном секрете человека: Метод. рекомендации. М.: МГУ, 1984.
6. Шутлов Е.В. Протеиназы и их ингибиторы у больных хронической почечной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1981.
7. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. Вопр. мед. химии 1979; 25: 494–499.
8. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. М.: Медицина, 1987.
9. Astaldi G., Verga L. Acta haematol. (Basel) 1957; 17: 129–136.
10. Belda J., Leigh R., Sears M. Induced sputum cell counts in healthy adults. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 475–478.
11. Jayaram L. et al. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. Eur. Respir. J. 2000; 16: 150–158.
12. Hargreave F.H., Leigh R. Induced sputum, eosinophilic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 553–557.
13. Holz O., Kips J., Magnussen H. Update on sputum methodology. Eur. Respir. J. 2000; 16: 355–359.
14. Lensmar C., Elmberger G. et al. Leukocyte counts and macrophage phenotypes in induced sputum and bronchoalveolar lavage fluid from normal subjects. Eur. Respir. J. 1998; 12: 595–600.
15. Kips I., Peleman R., Rauwels R. Methods of examining induced sputum: do differences matter? Eur. Respir. J. 1998; 11: 529–533.
16. Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Чеботарь И.В. и др. Секретирование сериновой связанной с мембраной протеиназы полиморфноядерными лейкоцитами в условиях адгезии на различных типах рецепторзависимых и рецепторнезависимых сорбентов. Вопр. мед. химии 1994; 40: 385–390.

17. Barnes P.I. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease and chronic asthma. London: National Heart and Lung Institute; 1985.
18. Magnussen H., Hayrgreave F.E. Noninvasive monitoring of airway inflammation. Eur. Respir. J. 2000; 16: 1–2.

19. Saetta M. Airway inflammation in COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160(5): 17–20.
20. Maestrilli P., Saetta M. Remodeling in response to infection and injury airway inflammation and hypersecretion of mucus in smoking subjects with COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 76–80.

Поступила 11.06.03

© СЮРИН С.А., 2004

УДК [616.233–002.2–02:613.84]–074

С.А.Сюрин

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ТАБАКОКУРЕНИЯ НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ИММУННУЮ СИСТЕМУ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

МСЧ АО "Комбинат Североникель", г. Мончегорск

EFFECT OF LONG-TERM TOBACCO SMOKING ON LIPID PEROXIDATION AND IMMUNE SYSTEM IN CHRONIC BRONCHITIS PATIENTS

S.A.Syurin

Summary

Tobacco smoking is known to play a major role in the pathogenesis of chronic bronchitis (CB). The aim of this investigation was to determine an influence of long-term tobacco smoking on lipid peroxidation (LP) processes, antioxidant activity, and immune status in 122 stable CB patients. The study group included 60 "unconditional" smokers (the smoking history was 19.0 ± 0.7 pack-years). The control group consisted of 62 nonsmokers.

It was found that tobacco smoking resulted in activation of LP processes (an increase in malonyldialdehyde serum level) and to formation of a new oxidant-antioxidant balance at higher level of free radical oxidation. Smoking also had an immunosuppressive effect on local immunity (decrease in secretory IgA and lysozyme levels). Thus, the data obtained confirmed the importance of smoking cessation in the management of CB patients.

Резюме

Известна важная роль курения в патогенезе хронического бронхита (ХБ). Цель работы заключалась в изучении влияния длительного табакокурения на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантную активность и иммунную систему у 122 больных ХБ вне обострения. Основную группу составили 60 "безусловных" курильщиков (анамнез курения $19,0 \pm 0,7$ пачек-лет), а контрольную — 62 некурящих больных.

Установлено, что у больных ХБ длительное курение табака вызывает активацию процессов ПОЛ (повышение уровня малонового диальдегида), приводит к установлению баланса между оксидантами и антиоксидантами на более высоком уровне активности свободнорадикального окисления, оказывает умеренное иммуносупрессивное действие преимущественно на уровне местного звена иммунитета (снижение уровня секреторных IgA и лизоцима). Полученные данные подтверждают важность прекращения курения в лечебных программах для больных ХБ.

Известно, что курение не только является важнейшим фактором риска развития хронического бронхита (ХБ), но и способствует более тяжелому течению заболевания. Многие компоненты табачного дыма оказывают непосредственное повреждающее действие на бронхолегочную ткань, инициируют воспалительный процесс с характерной активацией ней-

трофилов и макрофагов, влияют на баланс протеолитических ферментов и антипротеаз, приводят к развитию оксидативного стресса, иммунодефицитного состояния [1–6].

Целью работы явилось исследование влияния курения на активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и иммунную систему больных ХБ.

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных больных

Показатели	Курящие	Некурящие	p
Возраст, лет	44,1 ± 1,5	43,7 ± 1,3	> 0,5
Длительность болезни, лет	15,0 ± 0,9	14,4 ± 0,8	> 0,5
Клинико-функциональная форма:			
обструктивный ХБ, чел.	37 (61,7 %)	35 (56,5 %)	> 0,5
необструктивный ХБ, чел.	23 (38,3 %)	27,4 (43,5 %)	> 0,5
Фаза процесса:			
ремиссия	16 (26,7 %)	17 (27,4 %)	> 0,5
неполная ремиссия	44 (73,3 %)	45 (72,6 %)	> 0,5

Под наблюдением находились 122 мужчины, больных ХБ, из которых 60 было курящими (основная группа) и 62 — некурящими (контрольная группа). Существенных различий по возрасту, длительности болезни, клинико-функциональной форме заболевания, фазе процесса между группами не было (табл. 1).

В основной группе интенсивность курения оценивалась по значениям индекса и анамнеза курящего человека, составивших соответственно $168,1 \pm 3,2$ сигарет в месяц и $19,0 \pm 0,7$ пачки в год, что позволило отнести обследованных больных к категории "безусловных курильщиков" [7].

Для оценки процессов ПОЛ и антиоксидантной активности (АОА) определяли следующие параметры: диеновые конъюгаты и кетоны в сыворотке спектрофотометрическим методом по В.Б.Гаврилову и М.И.Мишкорудной; вторичные ТБК-активные продукты гидроперекисей липидов — малоновый диальдегид — в сыворотке спектрофотометрическим методом по Т.Асакава и С.Метсushита; активность каталазы эритроцитов спектрофотометрическим методом по А.М.Корольюк и соавт.; активность пероксидазы эритроцитов спектрофотометрическим методом по Т.Попову и Л.Нейковской; активность супероксиддисмутазы в сыворотке по Е.Е.Дубининой и соавт.; уровень SH-групп в сыворотке (модифицированный метод Бойера); общую АОА сыворотки по В.Л.Семенову и А.М.Ярошу; содержание церулоплазмина в сыворотке по Ревину в модификации В.Г.Колб и В.С.Камышишкова; уровень обеспеченности организма аскорбатом лингвальным тестом с 0,01%-ным раствором 2,6-дихлорфенолиндифенола по П.Г.Пчелиной.

Изучение иммунного статуса проводилось общепринятыми методиками 1-го и 2-го уровней исследования [8]. Определяли общее число лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови по данным клинического анализа крови; субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител (фирма "Ortho Diagnostics Systems Inc.") против

соответствующих поверхностных маркеров. Концентрацию в крови иммуноглобулинов (Ig) основных классов А, М, G изучали методом радиальной иммунодиффузии по G.Manchini et al. Уровень общего Ige в крови определяли реакцией потребления комплемента со специальной антисывороткой по В.В.Желтвай и В.М.Чекотило, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови — реакцией дифференциальной преципитации с использованием полиэтиленгликоля-6 000 по V.Haskova et al., уровень лизоцима в сыворотке и слюне (СекЛиз) — нефелометрическим методом по В.В.Николаевскому, уровень секреторного IgA (SIgA) в слюне — по G.Manchini et al. Об активности фагоцитирующих клеток судили по фагоцитарному числу (ФЧ) и фагоцитарному индексу (ФИ) при инкубации с культурой S. aureus штамма 209Р по Е.Ф.Чернушенко и Л.С.Когосовой.

Статистическая обработка полученных результатов проведена методом вариационного анализа с использованием t-критерия Стьюдента.

Проведенные исследования (табл. 2) выявили умеренное прооксидантное влияние длительного курения на состояние системы "ПОЛ-АОА" у больных ХБ, что проявлялось повышением уровня малонового диальдегида (вторичные продукты ПОЛ). Уровни первичных продуктов ПОЛ (диеновые конъюгаты и кетоны) в сравниваемых группах существенно не различались.

Следует отметить у курящих больных ХБ тенденцию к повышению активности факторов антиоксидантной защиты (за исключением обеспеченности организма аскорбатом). Вероятно, хроническое воздействие компонентов табачного дыма ведет к установлению нового баланса между про- и антиоксидантными звеньями системы "ПОЛ-АОА" на более

Таблица 2
Влияние табакокурения на показатели системы "ПОЛ-АОА" ($M \pm m$)

Показатели	Курящие	Некурящие	p
Диеновые конъюгаты: Д 232/мл	2,39 ± 0,14	2,14 ± 0,12	> 0,10
Диеновые кетоны: Д 273/мл	0,46 ± 0,04	0,44 ± 0,03	> 0,50
Малоновый диальдегид: нм/мл	270,00 ± 18,4	219,90 ± 12,00	> 0,05
Каталаза: мМ/мин, мл	23,90 ± 1,9	23,20 ± 1,70	> 0,50
Пероксидаза: л/мин, мл	8,24 ± 0,64	6,96 ± 0,57	> 0,10
Церулоплазмин, г/л	284,90 ± 10,7	276,60 ± 13,80	> 0,50
АОА, мМоль/л	5,72 ± 0,32	5,28 ± 0,24	> 0,20
Супероксиддисмутаза, ед.	88,30 ± 9,4	80,30 ± 5,20	> 0,20
SH-группы сыворотки, мг %	2,56 ± 0,26	2,33 ± 0,13	> 0,20
Лингвальный тест, с	24,50 ± 1,9	28,60 ± 2,00	> 0,10

Таблица 3

Влияние табакокурения на показатели иммунной системы ($M \pm m$)

Показатели	Курящие	Некурящие	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$6,23 \pm 0,18$	$5,94 \pm 0,15$	$> 0,20$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$1,82 \pm 0,05$	$1,76 \pm 0,06$	$> 0,20$
Лимфоциты, %	$29,20 \pm 0,60$	$29,60 \pm 0,40$	$> 0,50$
Т-лимфоциты, %	$54,50 \pm 1,40$	$55,90 \pm 1,60$	$> 0,20$
В-лимфоциты, %	$24,60 \pm 0,80$	$25,00 \pm 0,80$	$> 0,20$
Т-хелперы, %	$39,10 \pm 1,60$	$40,60 \pm 2,00$	$> 0,20$
Т-супрессоры, %	$14,60 \pm 1,40$	$14,90 \pm 2,30$	$> 0,50$
IgA, г/л	$1,69 \pm 0,05$	$1,69 \pm 0,05$	$> 0,50$
IgM, г/л	$1,00 \pm 0,03$	$1,02 \pm 0,03$	$> 0,50$
IgG, г/л	$9,62 \pm 0,26$	$9,77 \pm 0,24$	$> 0,50$
IgE, ME	$198,10 \pm 23,90$	$144,50 \pm 21,40$	$> 0,10$
SIgA, г/л	$0,17 \pm 0,04$	$0,32 \pm 0,06$	$< 0,05$
СекЛиз, мкг/мл	$116,00 \pm 6,40$	$139,70 \pm 10,10$	$< 0,05$
Лизоцим, мкг/мл	$9,69 \pm 0,38$	$10,35 \pm 0,43$	$> 0,20$
ЦИК, ед	$183,40 \pm 16,90$	$158,40 \pm 15,5$	$> 0,10$
ФИ, %	$60,50 \pm 1,10$	$52,60 \pm 1,30$	$> 0,10$
ФЧ, ед	$2,93 \pm 0,08$	$3,12 \pm 0,10$	$> 0,10$

высоком уровне активности свободнорадикальных процессов. Полученные результаты в целом соответствуют ранее представленным данным об активации антиоксидантных ферментов при одновременном снижении в организме уровня аскорбиновой кислоты у здоровых курильщиков [9, 10].

Иммунологические исследования показали (табл. 3), что наиболее выраженное влияние длительное табакокурение оказывало на местное звено иммунитета больных ХБ, о чем свидетельствовало снижение уровней секреторных IgA и лизоцима. Количественные показатели изученных субпопуляций

лимфоцитов периферической крови и концентрация основных классов сывороточных иммуноглобулинов в сравниваемых группах не имели существенных различий. У курящих больных ХБ отмечалась тенденция к снижению фагоцитарной активности нейтрофилов и повышению уровней IgE и ЦИК. Последний факт можно рассматривать как формирование под влиянием курения предрасположенности к аллергическим и аутоиммунным реакциям.

Таким образом, длительное курение табака больными ХБ способствует дополнительной активации процессов ПОЛ, оказывает умеренное иммуносупрессивное действие преимущественно на уровне местного звена иммунитета. Полученные данные подтверждают важность прекращения курения в лечебных программах для больных ХБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия /: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких. Доклад рабочей группы Национального Института сердца, легких и крови и Всемирной организации здравоохранения. Краткое изложение. 1998.
2. Голуб Н.И. Влияние табакокурения на иммунную и неспецифическую резистентность. Пульмонология 1992; 1: 83–86.
3. Феценко Ю.И., Яшина Л.А., Горovenko Н.Г. Хронические обструктивные заболевания легких. Киев: Морион; 2001.
4. Hunninghake G.W., Crystal R.G. Cigarette smoking and lung destruction. Accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. Am. Rev. Respir. Dis. 1983; 128: 833–838.
5. Lapenna B.C., De Gioia S., Mezzetti A. et al. Cigarette smoke, ferritin and peroxidation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 431–435.
6. Wright J.L., Lawson L.M., Pare P.D. et al. Morphology of peripheral airways in current smokers and ex-smokers. Am. Rev. Respir. Dis. 1983; 127: 474–477.
7. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М.; 1999.
8. Оценка иммунологического статуса человека: Метод. рекомендации / Петров Р.В., Лопухин Ю.М., Череев А.И. и др. М.; 1984.
9. Chow C.K. Cigarette smoking and oxidative damage in the lung. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1993; 686: 289–298.
10. Toth K.M., Berger R.E., Beehler E.M., Repine J.E. Erythrocytes from cigarette smokers contain more glutathione and catalase and protect endothelial cells from hydrogen peroxide better than erythrocytes from nonsmokers. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 134: 281–284.

Поступила 28.05.03

Н.Г.Яковлева, В.К.Кузнецова, Н.И.Александрова, А.Л.Александров

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ И ЛЕГОЧНОГО ГАЗООБМЕНА В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

DYNAMICS OF PARAMETERS OF THE LUNG MECHANICS AND GAS EXCHANGE AS A RESULT OF TREATMENT OF AN EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

N.G.Yakovleva, V.K.Kuznetsova, N.I.Alexandrova, A.L.Alexandrov

SUMMARY

Dynamics of parameters lung mechanics and gas exchange at the 123 patients with chronic obstructive bronchitis (COB) on a background of treatment of an exacerbation of disease were investigated. Were revealed significant positive (though also small on size) change of the majority of functional parameters. The variants of dependence of dynamics of parameters of the mechanics of breath and gas exchange from changes VC and FEV₁ are revealed, that enables to use these two parameters (most accessible in clinical practice) as criteria describing change obstructive syndromes and gas exchange at treatment of an exacerbation at the COB patients.

Резюме

Изучена динамика параметров механических и газообменных свойств легких у 123 больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) на фоне лечения обострения заболевания. Выявлены достоверные положительные, хотя и небольшие по величине, изменения большинства параметров внешнего дыхания. Определены варианты зависимости динамики показателей механики дыхания и легочного газообмена от изменений ЖЕЛ и ОФВ₁, что дает возможность использовать эти два параметра (наиболее доступные в общеклинической практике) в качестве критериев, характеризующих изменение выраженности обструктивного синдрома и газообмена в легких при лечении обострения у больных ХОБ.

Известно, что для хронического обструктивного бронхита (ХОБ) характерно развитие необратимых, медленно, но неуклонно прогрессирующих изменений механических и газообменных свойств легких. В связи с этим заслуживает особого внимания оценка изменения параметров внешнего дыхания (ВД) при обострении заболевания, что способствует уточнению процессов, протекающих в дыхательных путях (ДП) и паренхиме легких, позволяет определить преобладание обратимого или необратимого компонента обструкции и в конечном итоге в совокупности с динамикой состояния и самочувствия больных дает возможность оценить эффективность проводимого лечения [1, 2].

С целью изучения динамики параметров механических и газообменных свойств легких у больных ХОБ на фоне лечения обострения заболевания были обследованы 123 больных, в основном мужчин (97 %), средний возраст — $51 \pm 0,6$ год. Из них 65 % были лица с большим стажем курения, 21 % прекратили курение до начала лечения и только 14 % больных не курили никогда.

При обострении больных госпитализировали в клинику НИИ пульмонологии, где была возможность проводить комплексное функциональное исследование ВД (КФИ ВД) в полном объеме и дважды — до начала лечения и перед выпиской. КФИ ВД включало в себя спирометрию, бодиплетизмографию, исследование эластических свойств легких с помощью внутрипищеводного зонда, диффузионной способности легких (ДСЛ) при задержке дыхания (ДСЛ_{зд}) и в устойчивом состоянии (ДСЛ_{ус}) ("МастерЛаб", "Эрих Йегер", Германия), газового состава крови ("АВЛ", Австрия).

Программа лечения подбиралась индивидуально с учетом степени тяжести, особенностей течения инфекционного процесса, характера сопутствующей патологии и осложнений. Длительность стационарного лечения составила 48 ± 8 дней. Во всех случаях учитывались аккуратность и систематичность выполнения врачебных рекомендаций с оценкой их эффективности по результатам лабораторных и функциональных тестов. Предусматривалось прекращение или уменьшение интенсивности курения.

У больных ХОБ в начале обострения в среднем по группе была выявлена тенденция к повышению общей емкости легких (ОЕЛ), перестройка ее структуры по обструктивному типу за счет умеренного снижения ЖЕЛ и значительного увеличения остаточного объема легких (ООЛ) с умеренным повышением воздухонаполненности легких на уровне спокойного выдоха (табл. 1).

Бронхиальное сопротивление (C_{aw}) в среднем было умеренно повышено с преобладанием повышения сопротивления выдоха.

Выраженность изменений объемных и скоростных показателей форсированного выдоха указывала на то, что для обследованной группы были характерны значительные и резкие нарушения проходимости (НП) ДП. Сочетание этих нарушений со значительным снижением индекса ретракции легких (ИР) (снижением эластической отдачи легких (ЭОЛ) и неоднородностью распределения C_{aw} (нелинейные формы петель C_{aw}) свидетельствует о том, что выявленные НП ДП обусловлены, главным образом, экзо-бронхиальными факторами или деструкцией опорных тканевых структур [3, 4].

Показатели, характеризующие легочный газообмен, были изменены в меньшей степени, чем показатели механики дыхания. Зарегистрировано в среднем по группе значительное снижение $ДСЛ_{yc}$ при сохранении нормальных величин $ДСЛ_{зд}$.

Указанные изменения $ДСЛ$ позволяют считать, что в ухудшении газообмена в легких преобладал механизм, связанный с усилением неоднородности регио-

нарного распределения в легких альвеолярной вентиляции и капиллярного кровотока. Средние значения PaO_2 и $PaCO_2$ существенно не отклоняются от нормы.

Таким образом, изучаемую группу составили больные с выраженными неоднородными генерализованными НП ДП, обусловленными преимущественно снижением ЭОЛ, с преобладанием ухудшения легочного газообмена вследствие распределительных нарушений при сохранении достаточной эффективности газообмена в покое [5].

На фоне лечения были выявлены достоверные положительные (хотя и небольшие по величине) изменения ОЕЛ ($p < 0,01$), ЖЕЛ, внутри-грудного объема (ВГО), ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, C_{aw} , $ОФВ_1$ ($p < 0,001$), ПОС, $МОС_{50}$ ($p < 0,03$), $ДСЛ_{yc}$, PaO_2 и $PaCO_2$ ($p < 0,001$).

В связи с тем, что одним из проявлений ХОБ является необратимость НП ДП, а показателями истинного улучшения проходимости ДП и уменьшения отечно-воспалительных изменений в них является увеличение $ОФВ_1$ и ЖЕЛ [5, 6], была детально изучена динамика этих параметров в процессе лечения обострения ХОБ.

Несмотря на то, что в среднем по группе получена достоверная динамика абсолютных величин ЖЕЛ и $ОФВ_1$, она не достигала уровня повторяемости этих показателей ($\pm 0,3$ л — для ЖЕЛ и $\pm 0,2$ л — для $ОФВ_1$) [7].

При индивидуальном анализе динамики $ОФВ_1$ и ЖЕЛ установлено, что почти у половины больных ХОБ (48 %) в процессе лечения не произошло изменений этих показателей, сопоставимых с повторяемостью (1-я группа). У 9 % обследованных было выявлено увеличение и ЖЕЛ, и $ОФВ_1$ (2-я группа). У 1/5 (21 %) больных отсутствовала динамика ЖЕЛ при увеличении $ОФВ_1$ (3-я группа), и в 13 % случаев увеличилась только ЖЕЛ, а $ОФВ_1$ не изменился (4-я группа). У 9 % пациентов зарегистрирована отрицательная динамика $ОФВ_1$ при отсутствии сдвигов ЖЕЛ (5-я группа).

Выявлено, что достоверная динамика $ОФВ_1$ в процессе лечения наблюдалась у тех больных, у которых было менее выраженное исходное снижение показателей, характеризующих ЭОЛ и отсутствовали изменения $ДСЛ_{зд}$, т. е. патологический процесс был ограничен преимущественно кондуктивной зоной. Положительная динамика $ОФВ_1$ сопровождалась позитивными сдвигами большинства остальных параметров ВД (табл. 2).

$ОФВ_1$ в процессе лечения не изменялся у больных с более выраженным исходным снижением ЭОЛ и $ДСЛ_{yc}$. У этой категории отсутствовала и достоверная динамика всех остальных показателей КФИ ВД.

Изолированное увеличение только ЖЕЛ в процессе лечения наблюдалось у больных с наиболее выраженными исходными изменениями механических и газообменных свойств легких и распространением этих нарушений на респираторную зону, что проявлялось в значительном снижении $ДСЛ_{зд}$ и умеренной гипоксемии в покое. Улучшение статических

Таблица 1

Показатели механики дыхания и легочного газообмена у больных ХОБ в начале обострения

Показатели	Единицы измерения	Границы нормы	$M \pm m$
ОЕЛ	% должн.	$> 81 < 125$	$123 \pm 2,20$
ЖЕЛ	— " —	> 80	$68 \pm 1,70$
ООЛ	— " —	$> 80 < 150$	$249 \pm 7,50$
ООЛ/ОЕЛ	— " —	$> 80 < 140$	$196 \pm 3,80$
ВГО	— " —	$> 80 < 150$	$180 \pm 5,10$
ИР	кПа $\times$ л ⁻¹	$> 0,3 < 0,6$	$0,19 \pm 0,01$
C_{aw}	кПа $\times$ л ⁻¹ $\times$ с	$< 0,3$	$0,62 \pm 0,03$
$ОФВ_1$	% должн.	> 79	$42 \pm 1,60$
ПОС	— " —	> 71	$48 \pm 1,80$
$МОС_{50}$	— " —	> 61	$18 \pm 0,90$
$СОС_{25-75}$	— " —	> 61	$21 \pm 1,20$
$ДСЛ_{зд}$	— " —	> 81	$77 \pm 2,70$
$ДСЛ_{yc}$	— " —	> 71	$70 \pm 2,30$
PaO_2	% должн.	> 81	$85 \pm 1,20$
$PaCO_2$	мм рт. ст.	$> 35 < 45$	$40 \pm 0,60$

Изменения показателей механики дыхания и легочного газообмена у больных ХОБ при обострении в зависимости от динамики ЖЕЛ и ОФВ₁

ΔЖЕЛ	ΔОФВ ₁	Частота встречаемости	Достоверные изменения
±0,3 л	±0,2 л	0,48	—
> +0,3 л	> +0,2 л	0,09	ООЛ ^{**} , ООЛ/ОЕЛ ^{**} , ВГО [*] , C _{aw} ^{**} , ПОС [*] , МОС ₅₀ ^{**} , СОС ₂₅₋₇₅ ^{**} , ДСЛ _{yc} ^{***} , РаО ₂ ^{***} , РаСО ₂ ^{***}
±0,3 л	> +0,2 л	0,21	ООЛ ^{***} , ООЛ/ОЕЛ ^{***} , ВГО [*] , C _{aw} [*] , ПОС [*] , МОС ₅₀ ^{**} , СОС ₂₅₋₇₅ ^{**} , ДСЛ _{yc} ^{**} , РаО ₂ ^{**} , РаСО ₂ ^{**}
±0,3 л	< -0,2 л	0,09	(-) R _{aw} ^{***} , ПОС ^{**} ,
> +0,3 л	±0,2 л	0,13	ООЛ ^{***} , ООЛ/ОЕЛ [*] , ВГО ^{***} , ДСЛ _{yc} ^{**}

Примечание: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$.

легочных объемов и ДСЛ_{yc} у этих пациентов при лечении обострения, скорее всего, можно объяснить тем, что проводимая терапия благотворно влияла на функцию дыхательных мышц, стимулируя ее, и способствовала улучшению экскурсий грудной клетки и увеличению вентилируемых пространств.

Группа обследованных с отрицательной динамикой ОФВ₁ характеризовалась наименьшими, по сравнению с остальными пациентами, изменениями параметров ВД и менее выраженными клиническими проявлениями обострения. Эти пациенты неаккуратно выполняли лечебные рекомендации и не сократили интенсивности курения. В этой группе изменения остальных показателей ВД либо отсутствовали, либо были достоверно негативными.

Выводы

1. На фоне лечения обострения ХОБ были выявлены достоверные положительные (хотя и небольшие по величине) изменения большинства параметров механики и газообмена легких.
2. При индивидуальном анализе динамики ОФВ₁ и ЖЕЛ установлено, что почти у половины больных ХОБ, несмотря на улучшение состояния, в процессе лечения не произошло изменений этих показателей, превосходящих уровень повторяемости.
3. Положительная динамика ОФВ₁ в процессе лечения наблюдалась у тех больных, у которых было менее выраженное исходное снижение показателей, характеризующих ЭОЛ, и отсутствовали изменения ДСЛ_{зд}, т. е. патологический процесс локализовался преимущественно в кондуктивной зоне. Положительная динамика ОФВ₁ сопровождалась позитивными сдвигами большинства остальных параметров ВД.
4. ОФВ₁ в процессе лечения не изменялся у больных с более выраженным исходным снижением ЭОЛ и ДСЛ_{yc}. У этой категории отсутствовала и достоверная динамика всех остальных показателей КФИ ВД.

5. Изолированное увеличение только ЖЕЛ в процессе лечения наблюдалось в случаях с наиболее выраженными исходными изменениями механических и газообменных свойств легких со значительным поражением респираторной зоны и сопровождалось улучшением статических легочных объемов и ДСЛ_{yc}.

6. Указанные сдвиги показателей КФИ ВД в зависимости от динамики ОФВ₁ и ЖЕЛ дают возможность использовать эти два параметра (наиболее доступные в общеклинической практике) в качестве критериев, характеризующих изменение выраженности обструктивного синдрома и газообмена в легких при лечении обострения у больных ХОБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: особенности клинической картины, клинко-функциональная диагностика и принципы лечения. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 1999; 4: 15–18.
2. Siafakas N.M., Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. Mon. 1998; 7: 264–287.
3. Кузнецова В.К., Любимов Г.А. Механика дыхания. В кн.: Бреслав И.С., Исаев Г.Г. (ред.) Физиология дыхания. СПб: Наука; 1994. 54–104.
4. Кузнецова В.К., Любимов Г.А., Скобелева И.М. Влияние динамического сжатия внутрилегочных дыхательных путей на форму петли бронхиального сопротивления неоднородных легких. Физиология человека 1996; 22 (3): 87–94.
5. Кузнецова В.К., Яковлева Н.Г., Аганезова Е.С., Каменева М.Ю. Диагностическое значение комплексного исследования анатомо-физиологических свойств легких. В кн.: Сборник материалов Всероссийской науч.-практ. конф. "Проблемы терапевтической и хирургической пульмонологии". СПб.; 1997. 69–72.
6. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Калманов Е.И. Функциональный диагноз у больных хронической обструктивной болезнью легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ; СПб: Невский диалект; 1998. 130–144.
7. Методика проведения и унифицированная оценка результатов функционального исследования механических свойств аппарата вентилиции на основе спирометрии: Пособие для врачей / Кузнецова В.К., Аганезова Е.С., Яковлева Н.Г. и др. СПб: 1996.

Поступила 30.01.02

С.Н.Авдеев, Н.А.Царева, Г.В.Неклюдова, А.Г.Чучалин

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННОГО ОКСИДА АЗОТА ПРИ ОСТРОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХОБЛ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

EFFICACY AND SAFETY OF INHALED NITRIC OXIDE IN PATIENTS
WITH ACUTE PULMONARY HYPERTENSION DUE TO EXACERBATION
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

S.N.Avdeev, N.A.Tsareva, G.V.Nekludova, A.G.Chuchalin

Summary

The study objective was to assess effects of inhaled nitric oxide (iNO) on pulmonary hemodynamics and gas exchange in patients with acute cor pulmonale due to acute exacerbation of COPD and to evaluate an optimal dose and factors predicting the response to iNO in these patients.

Fifteen patients (3 females, 12 males; mean age of 58.0 ± 6.4 yrs; FEV_1 0.88 ± 0.24 L; PaO_2 52.6 ± 3.5 mm Hg; $PaCO_2$ 49.4 ± 8.2 mm Hg) with acute exacerbation of COPD, not requiring respiratory support were involved to the study.

Oxygenation and haemodynamic variables were measured initially against the supplemental oxygen background and then 15 min after each sequential addition of 10, 20, and 30 ppm iNO to the gas mixture. The patients were considered as responders if the mean pulmonary artery pressure (Ppa) or the pulmonary vascular resistance (PVR) decreased by 20 %. An electrochemical gas sensor device PrinterNOx provided continuous analysis of nitric oxide and oxidative nitric oxide products.

There was an improvement in haemodynamic variables during the iNO inhalations: Ppa decreased from 36 ± 6 to 28 ± 3 mm Hg, PVR decreased from 371 ± 83 to 249 ± 49 dyne sec/cm⁻⁵ (all $p < 0.01$), the cardiac index did not change. There was a mild but significant improvement in oxygenation at 10 ppm iNO (PaO_2 increased from 64 ± 6 to 68 ± 9 mm Hg, $p < 0.01$, and Qs/Qt reduced from 23 ± 5 to 20 ± 4 %, $p < 0.05$), $PaCO_2$ remained unchanged. Twelve patients (80 %) responded to iNO. The iNO-induced decrease in Ppa and PVR correlated positively with the basal Ppa and PVR (all $p \leq 0.01$) and negatively with the basal pH (all $p \leq 0.05$).

Conclusion. Our data show that iNO improves the pulmonary hemodynamics and oxygenation in patients with acute exacerbation of COPD and that the optimal iNO dose for the treatment of both pulmonary hypertension and hypoxemia was 10 ppm. The response to iNO was greater in patients with more severe pulmonary hypertension and respiratory acidosis.

Резюме

Задачи исследования — изучить эффекты ингаляционного оксида азота (iNO) на легочную гемодинамику и газообмен у больных с легочной гипертензией на фоне обострения ХОБЛ, выявить оптимальную дозу iNO, оценить факторы-предикторы ответа на iNO.

Пациенты — 15 больных с обострением ХОБЛ (3 женщины, 12 мужчин; средний возраст $58,0 \pm 6,4$ года; FEV_1 $0,88 \pm 0,24$ л; PaO_2 $52,6 \pm 3,5$ мм рт. ст.; $PaCO_2$ $49,4 \pm 8,2$ мм рт. ст.), не требующих респираторной поддержки.

Параметры гемодинамики и оксигенации оценивались до начала исследования (на фоне O_2) и затем последовательно в конце сеансов iNO в концентрациях 10, 20 и 30 ppm (на фоне O_2). Пациенты считались "ответчиками" при наличии снижения среднего давления в легочной артерии (Ppa) или легочного сосудистого сопротивления (PVR) более чем на 20 %. Для постоянного контроля NO и NO_2 был использован электрохимический анализатор PrinterNOx.

На фоне терапии iNO наблюдалось улучшение легочной гемодинамики: Ppa снизилось от 36 ± 6 до 28 ± 3 мм рт. ст. ($p < 0,01$), PVR снизилось от 371 ± 83 до 249 ± 49 дин с/см⁻⁵ ($p < 0,01$), сердечный индекс не изменился. При iNO 10 ppm наблюдалось достоверное улучшение оксигенации (PaO_2 повысилось от 64 ± 6 до 68 ± 9 мм рт. ст., $p < 0,01$; Qs/Qt уменьшилось от 23 ± 5 до 20 ± 4 %, $p < 0,05$),

РаСО₂ не изменилось. 12 (80 %) больных ответили на терапию iNO. Была выявлена корреляция между изменениями Ppa и PVR и базальными уровнями Ppa и PVR (все $p \leq 0,01$) и показателем pH артериальной крови (все $p \leq 0,05$).

Закключение. iNO достоверно улучшает показатели легочной гемодинамики и газообмена у больных с обострением ХОБЛ, оптимальная доза iNO для терапии легочной гипертензии и гипоксемии составляет 10 ppm. Ответ на iNO выше у больных с более высокими значениями Ppa и PVR и респираторным ацидозом.

Легочная гипертензия (ЛГ) и ее прямое следствие — хроническое легочное сердце — являются одними из наиболее частых и прогностически неблагоприятных осложнений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). По приблизительным оценкам, ЛГ встречается у 40 % всех больных ХОБЛ, причем распространенность ЛГ и легочного сердца зависит от степени тяжести заболевания. При значениях показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) ниже 600 мл, частота развития легочного сердца приближается к 70 % [1].

Легочная гипертензия у больных ХОБЛ обычно характеризуется как легкая или умеренная, у большинства больных среднее давление в легочной артерии (Ppa) обычно находится в пределах 25–36 мм рт. ст. [1], т. е. значительно ниже уровней Ppa при первичной ЛГ, хронической тромбоэмболической ЛГ или при ЛГ у больных с митральными пороками сердца, где Ppa часто превышает 50 мм рт. ст. Однако уровень давления в легочной артерии может значительно повышаться у больных ХОБЛ во время обострения заболевания. Основной причиной такого ухудшения является нарушение газообмена и механики дыхания [3]. Острое повышение постнагрузки на правый желудочек (ПЖ) приводит к повышению конечно-диастолического объема ПЖ и снижению фракции выброса ПЖ. Кроме того, дополнительные факторы, появляющиеся во время обострения ХОБЛ, например системный воспалительный ответ организма на инфекционный фактор, могут вести к снижению сократительной способности ПЖ, что также может влиять на развитие недостаточности ПЖ и снижение сердечного выброса.

Терапия обострения ЛГ состоит из терапии причинного фактора обострения (инфекции, тромбоэмболии и т. д.), кислородотерапии, вазодилататоров [3]. Кислород является важнейшим компонентом ЛГ при обострении ХОБЛ, однако в условиях дисфункции сосудистого эндотелия ответ на O₂ со стороны легочных сосудов значительно снижен [4].

Все известные вазодилататоры (нитраты, антагонисты кальция, α -блокаторы, простагландин и др.) не только вызывают расширение легочных сосудов, но также обладают способностью к дилатации сосудов большого круга кровообращения, что приводит к развитию нежелательных системных эффектов (гипотензии, тахикардии). Более того, все перечисленные препараты оказывают и неблагоприятное влияние на легочный газообмен: вследствие неселективной вазодилатации легочных сосудов в регионах

с плохой вентиляцией происходит усугубление уже имеющейся гипоксемии [3].

В отличие от системных вазодилататоров, ингаляционный оксид азота (NO) не только обеспечивает мощный вазодилатирующий эффект, но также обладает и селективным действием на сосуды малого круга, т. е. не действует на системное кровообращение, не вызывает системной гипотензии и не ухудшает газообмен [5]. Получены данные об эффективности ингаляционного NO у больных ХОБЛ в стабильном состоянии [6], во время физической нагрузки [7], при обострении ХОБЛ во время респираторной поддержки [8], однако нет сведений об использовании NO при довольно частой и сложной ситуации — у больных с обострением ХОБЛ, не требующим респираторной поддержки.

Задачами нашего исследования являлись: 1) изучение влияния ингаляционного NO на показатели легочной гемодинамики и газообмена у больных с обострением ХОБЛ; 2) определение оптимальной дозы NO (исследование "доза-ответ"); 3) оценка факторов-предикторов ответа больных ХОБЛ на терапию NO.

Материалы и методы

В исследование были включены больные с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) на фоне обострения ХОБЛ (диагноз ХОБЛ подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики) [9]. Все пациенты отвечали следующим критериям: возраст > 45 лет; РаО₂ < 60 мм рт. ст., pH: 7,30–7,40, наличие *cor pulmonale* по данным Допплер-эхокардиографии (Ppa > 30 мм рт. ст. + соотношение конечно-диастолической площади правого желудочка к конечно-диастолической площади левого желудочка ($RVEDA / LVEDA$) > 1,0) [10].

Из исследования исключались больные с пневмонией, пороками сердца, раком легкого, тромбоэмболией ветвей легочной артерии; пациенты, нуждающиеся в респираторной поддержке (наличие признаков угнетения сознания, нестабильной гемодинамики, утомления дыхательной мускулатуры, выраженные изменения газового состава артериальной крови, респираторный ацидоз с pH < 7,3). От всех больных было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ пульмонологии Минздрава РФ. До

начала исследования всем больным были проведены следующие диагностические методы обследования: сбор анамнеза заболевания и физикальная оценка, газовый анализ артериальной крови, трансторакальная Допплер-эхокардиография.

Всем больным в условиях отделения интенсивной терапии делалась катетеризация центральных вен, что позволило провести инвазивную оценку легочной гемодинамики и транспорта кислорода во время лечебных манипуляций. Больным, участвовавшим в исследовании, подавали O_2 при помощи носовых канюль с потоками, достаточными для поддержания SpO_2 более 90 %, на протяжении всех этапов исследования поток O_2 был постоянным для каждого больного. Больные получали ингаляционно последовательно возрастающие концентрации NO : 10, 20 и 30 ppm (*particles per million*), при этом оценивались показатели легочной и системной гемодинамики, газовый анализ артериальной и смешанной венозной крови, субъективное состояние больных. Ответ на терапию NO оценивался как положительный при условии снижения $P_{ра}$ или легочного сосудистого сопротивления (PVR) более 20 % [11, 12].

Больные получали ингаляции NO через носовые канюли в течение, как минимум, 15 мин (каждую дозу). Доставка NO проводилась из специально обработанных баллонов, содержащих NO 250 ppm в азотной среде (*AGA Gas A/O*, Москва), при помощи редуктора-флоуметра "Регулятор Медконтрол" MC 4700 В (*AGA, Linde Gas*, Швеция) [13]. Точное титрование дозы NO проводилось путем постоянного анализа вдыхаемой смеси в полости носа больных при помощи электрохимического анализатора " NO/NO_2 Принтер NOx " ("Микро Медикл Лимитэд", Рочестер, Великобритания) (чувствительность — 0,1 ppm NO , время ответа — менее 30 с). Для контроля безопасности терапии NO с помощью " NO/NO_2 Принтер NOx " проводилось постоянное мониторирование концентрации метаболита реакции взаимодействия NO и O_2 — NO_2 .

Инвазивная оценка гемодинамики проводилась во время катетеризации центральных вен при помощи термодилуционного катетера "Сван Ганз 7F" (модель "Бэкстер 131F7", Ирвайн, Калифорния, США), который через подключичный или югулярный доступ под контролем кривой давления вводился в легочную артерию. Систолическое, диастолическое и среднее давление в легочной артерии ($PAPs$, $PAPd$, $P_{ра}$ соответственно) мониторировалось постоянно, в то время как окклюзионное давление легочной артерии ($PAOP$) измерялось перед и в конце каждого сеанса NO -терапии, а давление в правом предсердии (PAP) определялось только в начале и конце инвазивного исследования. Сердечный выброс (CO) определялся при помощи термодилуционной техники (HP модели 2350 А; "Хьюлетт Паккард", США), как минимум, трижды. Сердечный индекс (CI) был рассчитан как отношение CO к общей поверхности тела (m^2). Легочное сосудистое сопротивление рассчитывалось

как: $PVR = 80 \times (P_{ра} - PAOP) / CO$. На протяжении всего периода исследования проводилось мониторирование сердечного ритма, артериального давления и пульсоксиметрия.

Скрининговая оценка *cor pulmonale* проводилась при помощи ультразвукового анализатора "Лоджик-500" ("Дженерал Электрикс", США). Измерение среднего давления в легочной артерии проводили в режиме импульсно-волнового доплера по методу *A. Kitabatake*: $\text{Log}_{10}(P_{ра}) = -2,8 \times (AT/ET) + 2,4$, где AT — время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка, ET — время выброса (или время изгнания крови из правого желудочка) [14].

Газовый анализ артериальной и смешанной венозной крови проводили экспресс-методом на автоматическом анализаторе ABL-500 ("Радиометер Копенгаген", Швеция). Забор артериальной крови для анализа осуществлялся путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем, смешанной венозной крови — через проксимальный канал катетера "Сван-Ганз".

Исследование функции внешнего дыхания было сделано во время стабилизации состояния больных путем анализа кривой "поток-объем" на компьютерном спироанализаторе "Флоускрин" ("Эрих Йегер", Вюрцбург, Германия). При анализе спирометрии использовались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$). Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [15].

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 4.3. StatSoft, Inc.* Все численные данные представлены как *mean + SD*. Для оценки различий одноименных показателей, по сравнению с исходными данными, был использован непараметрический тест *Wilcoxon*. Анализ связи признаков проводилась при помощи метода ранговой корреляции по *Spearman*. Доверительный интервал > 95 % принимался как статистически значимый. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В течение 16 мес. (июнь 2001 — сентябрь 2002 г.) в исследование были включены 15 больных с обострением ХОБЛ, соответствующих критериям включения в протокол (12 мужчин и 3 женщины). Все они имели тяжелую форму ХОБЛ, и развитие обострения заболевания сопровождалось умеренной гипоксемией и гиперкапнией. Средний возраст больных составил $58,0 \pm 6,4$ года, средний индекс массы тела — $24,1 \pm 4$ кг/ m^2 . Все больные были курильщиками, стаж курения — 33 ± 7 пачек-лет. Длительность заболевания равнялась $18,1 \pm 3,4$ гг., среднее число обострений в течение года — $2,9 \pm 1,5$. У 9

Таблица 1

Характеристика пациентов ХОБЛ

Характеристика больных	Mean $\pm$ SD	Range
Число больных		15
Возраст, лет	58,0 $\pm$ 6,4	48–62
Пол: М/Ж	12/3	
ОФВ ₁ , л	0,88 $\pm$ 0,24	0,61–0,98
ОФВ ₁ , %	28 $\pm$ 8	22–35
ФЖЕЛ, л	2,01 $\pm$ 0,54	1,70–2,62
ФЖЕЛ, %	45 $\pm$ 12	31–59
PaO ₂ , мм рт. ст.	52,6 $\pm$ 3,5	46–58
PaCO ₂ , мм рт. ст.	49,4 $\pm$ 8,2	38–59
pH	7,33 $\pm$ 0,02	7,31–7,39
SpO ₂ , %	84 $\pm$ 4	81–88
Hb, г/дл	13,4 $\pm$ 0,4	11–18

больных при поступлении в стационар отмечены периферические отеки. Среднее давление в легочной артерии, по данным скрининговой Допплер-эхокардиографии, составляло 40,6 $\pm$ 4,9 мм рт. ст. Показатели функции внешнего дыхания и газообмена больных ХОБЛ представлены в табл. 1.

Терапия ингаляционным NO приводила к значительному снижению показателей Ppa (максимальные изменения в среднем на 8 мм рт. ст. или 22 % от исходных значений) и PVR (максимальные изменения

дин с/см⁵

мм рт. ст.

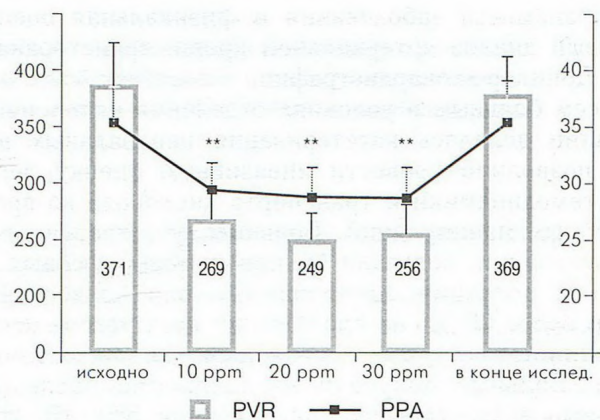


Рис. 1. Показатели легочной гемодинамики в зависимости от дозы ингаляционного NO

** — $p < 0,01$.

в среднем на 122 дин с/см⁵ или 32 % от исходного уровня). При анализе зависимости "доза-ответ" было отмечено, что улучшение показателей легочной гемодинамики достигается уже при использовании дозы NO 10 ppm, а дальнейшее повышение концентрации NO до 20 и 30 ppm практически не сопровождается дополнительным положительным эффектом (различия Ppa и PVR на фоне ингаляций 10, 20 и 30 ppm не достоверны) (рис. 1). Значения PAOP оставались неизменными на фоне терапии (исходно: 8 $\pm$ 3 мм рт. ст., NO 10 ppm: 9 $\pm$ 3 мм рт. ст., NO 20 ppm: 8 $\pm$ 3 мм рт. ст., NO 30 ppm: 8 $\pm$ 4 мм рт. ст., после сеансов NO: 8 $\pm$ 4 мм рт. ст., $p > 0,05$). Сердечный выброс и сердечный индекс также оставались неизменными на фоне всех доз терапии NO (табл. 2).

Таблица 2

Показатели гемодинамики и газообмена во время терапии NO

Параметр	O ₂	O ₂ $\pm$ NO ₁₀	O ₂ $\pm$ NO ₂₀	O ₂ $\pm$ NO ₃₀	O ₂
RAP	4 $\pm$ 2	ND	ND	ND	4 $\pm$ 1
CO, л/мин	5,9 $\pm$ 0,6	6,1 $\pm$ 0,5	6,1 $\pm$ 0,6	6,0 $\pm$ 0,6	5,9 $\pm$ 0,6
CI, л/мин/м ²	3,3 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,3
MAP, мм рт. ст.	81 $\pm$ 8	82 $\pm$ 9	83 $\pm$ 7	82 $\pm$ 10	83 $\pm$ 9
SVR, дин с/см ⁵	1 039 $\pm$ 335	1 022 $\pm$ 402	1 069 $\pm$ 369	1 060 $\pm$ 372	1 045 $\pm$ 387
HR, ударов/мин	88 $\pm$ 12	89 $\pm$ 11	89 $\pm$ 10	90 $\pm$ 13	89 $\pm$ 12
PaO ₂ , мм рт. ст.	64 $\pm$ 6	68 $\pm$ 9**	67 $\pm$ 8*	65 $\pm$ 7	64 $\pm$ 7
PaCO ₂ , мм рт. ст.*	46 $\pm$ 5	46 $\pm$ 6	45 $\pm$ 6	45 $\pm$ 6	45 $\pm$ 5
Qs/Qt, %	23 $\pm$ 5	20 $\pm$ 4*	21 $\pm$ 4	22 $\pm$ 5	24 $\pm$ 5

Примечание: RAP — давление в правом предсердии, ND — не определяли, CO — сердечный выброс, CI — сердечный индекс, MAP — среднее системное артериальное давление, SVR — системное сосудистое сопротивление, HR — частота сердечных сокращений, PaO₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, PaCO₂ — парциальное напряжение углекислоты в артериальной крови, Qs/Qt — венозное примешивание; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; ^ — на фоне O₂-терапии.

Таблица 3

Степень гемодинамического ответа на NO у больных ХОБЛ

Показатель	< 20 %	20–40 %	> 40 %
ΔPVR	3	7	5
ΔPpa	5	9	1

Показатели системной гемодинамики оставались стабильными на протяжении всего периода исследования, не было отмечено статистически значимых изменений со стороны показателей артериального давления, частоты сердечных изменений и системного сосудистого сопротивления ($p > 0,05$) (табл. 2).

На фоне терапии NO в дозах 10 и 20 ppm наблюдалось небольшое, но статистически достоверное улучшение показателей системной оксигенации — повышение PaO_2 , в среднем, на 4 и 3 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,01$ и $p < 0,05$) (табл. 2). При всех использованных дозах NO не было отмечено каких-либо значимых изменений показателей напряжения CO_2 артериальной крови ($p > 0,05$) (табл. 2). Наиболее оптимальные показатели газообмена были отмечены при ингаляции NO в дозе 10 ppm; кроме того, только на фоне данной дозы наблюдалось достоверное уменьшение фракции венозного примешивания — индекса вентилиционно-перфузионного дисбаланса ($p < 0,05$).

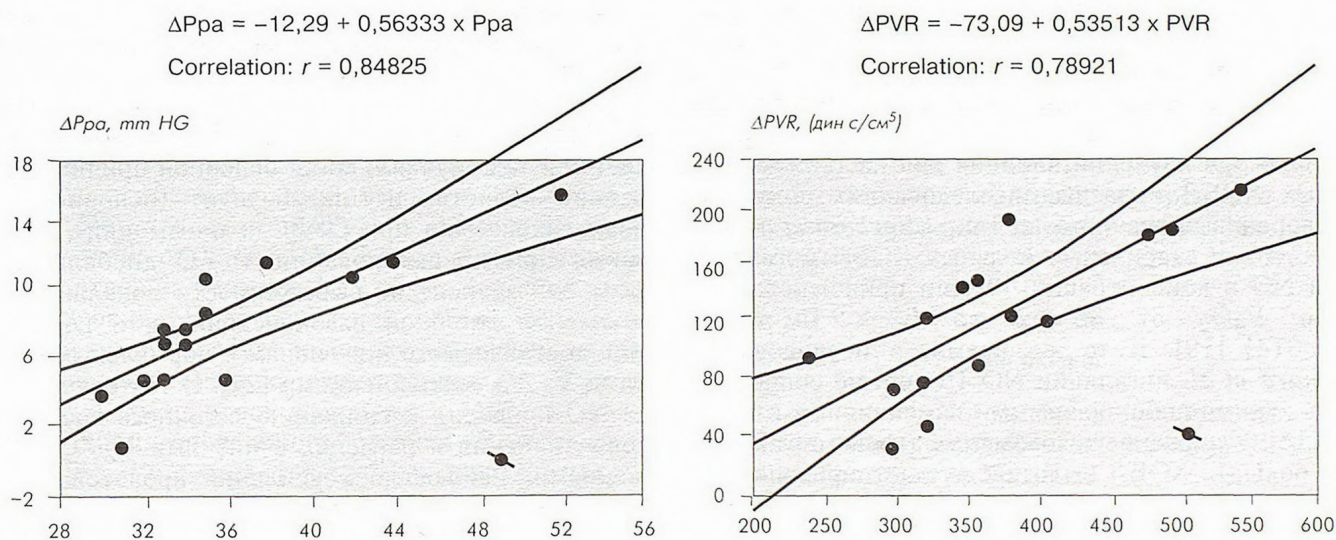
Ингаляции NO хорошо переносились больными, на протяжении всего периода исследования не наблюдалось ни одного серьезного побочного эффекта. Ни у одного больного во время всего периода исследования уровень NO_2 не превысил 0,5 ppm.

В соответствии с критериями гемодинамического ответа на NO (снижение Ppa более 20 %), большинство больных ХОБЛ были оценены как "ответчики" на вазодилатирующую терапию: снижение PVR более чем на 20 % наблюдалось у 12 больных и снижение Ppa более чем на 20 % — у 10 больных, у некоторых больных изменения гемодинамических показателей превышали 40 % (табл. 3).

При анализе зависимости гемодинамического ответа больных ХОБЛ от исходных показателей гемодинамики, газообмена, ФВД, демографических параметров, уровня гемоглобина была выявлена значимая корреляция между степенью снижения Ppa и исходным уровнем Ppa ($\Delta Ppa = -12,29 + 0,56 \times Ppa_{исх}$; $r = 0,85$; $p < 0,01$) и сильная корреляция между степенью снижения PVR и исходным уровнем PVR ($\Delta PVR = -73,09 + 0,54 \times PVR_{исх}$; $r = 0,79$; $p < 0,01$) (рис. 2). Кроме того, ответ на терапию NO также зависел от исходного уровня pH артериальной крови: $\Delta Ppa = 548,84 - 73,68 \times pH$; $r = -0,65$; $p < 0,05$ и $\Delta PVR = 7571,7 - 1014,0 \times pH$; $r = -0,60$; $p < 0,05$ (рис. 3).

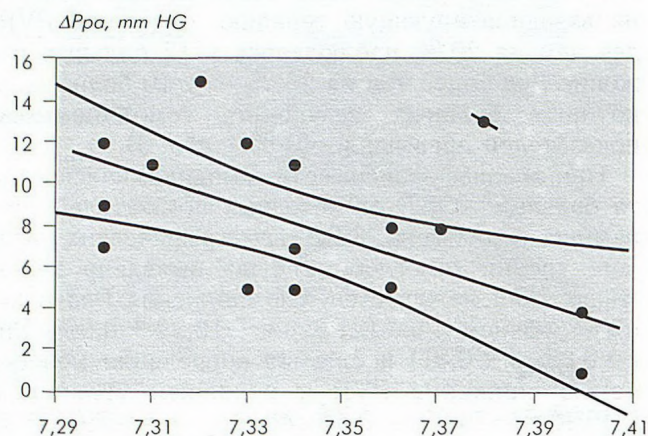
Обсуждение

Ингаляционный NO впервые был использован для терапии ЛГ в 1991 г. J. Pepke-Zaba et al. [16]. В настоящее время NO как селективный вазодилатор широко используется при таких состояниях, как острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), ЛГ новорожденных, ЛГ после операций на сердце, эмболия легочной артерии, первичная ЛГ [5]. Анатомической мишенью NO являются гладкомышечные клетки резистивных сосудов (артерий и артериол). Диффундируя через альвеолярную мембрану, NO попадает в эти клетки, где он повышает уровень циклического гуанозин-монофосфата, что приводит к за-

Рис. 2. Зависимость гемодинамического ответа на NO от исходных значений Ppa и PVR По оси абсцисс: на левом рисунке — Ppa (мм Hg), на правом — PVR (дин $с/см^5$)

$$\Delta P_{pa} = 548,84 - 73,68 \times pH$$

$$\text{Correlation: } r = -0,6522$$



$$\Delta PVR = 7571,7 - 1014 \times PVR$$

$$\text{Correlation: } r = -0,6024$$

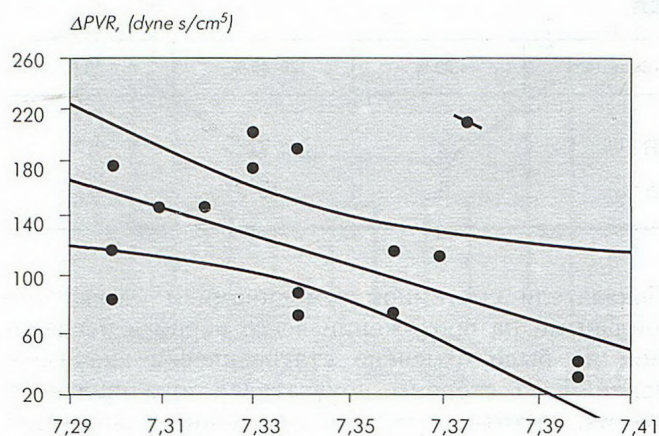


Рис. 3. Зависимость гемодинамического ответа на NO от pH артериальной крови
По оси абсцисс: pH.

пуску цепи реакций, результатом которых является снижение тонуса гладких мышц сосуда [17]. Затем NO поступает в системный кровоток, где и происходит его инактивация вследствие связывания с оксигемоглобином и образования конечных продуктов — метгемоглобина и нитратов. Внутриклеточная концентрация NO, достаточная для релаксации гладкой мускулатуры сосудов, составляет 10^{-10} М [5].

Наше исследование показало, что, в отличие от системных вазодилататоров, ингаляционный NO у больных с обострением ХОБЛ не только обеспечивает мощный вазодилатирующий эффект, но также обладает и селективным действием на сосуды малого круга, т. е. не действуют на системное кровообращение и улучшает газообмен. Благоприятный гемодинамический эффект ингаляционного NO при ХОБЛ был уже продемонстрирован в ряде проведенных ранее исследований. Так, в исследовании *P.Germann et al.* достигнуто снижение P_{ra} на 17 % и PVR на 26 % [6], в исследовании *J.Moinard et al.* — на 19 % и 2 % [18], что согласуется с нашими данными: снижение P_{ra} и PVR на 22 % и 32 %.

Однако при изучении влияния NO на газообмен у больных ХОБЛ в разных исследованиях получены противоречивые результаты. Так, *J.Barbera et al.* показали, что у стабильных больных ХОБЛ ингаляционный NO в концентрации 40 ppm приводил к снижению PaO_2 от 56 ± 2 до 53 ± 2 мм рт. ст. ($p = 0,014$) [19]. В то же время, в исследовании *J.Moinard et al.* ингаляции NO 15 ppm не сопровождались какими-либо значимыми изменениями газообмена [18]. Улучшение газообмена на фоне ингаляции NO у больных ХОБЛ было продемонстрировано, как минимум, в двух исследованиях. *M.Yoshida et al.* при назначении ингаляционного NO в дозе 2 ppm в сочетании с O_2 больным ХОБЛ наблюдали значительный прирост PaO_2 : от $91,4 \pm 6,6$ до $111,5 \pm 7,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) [20]. В исследовании

P.Germann et al. улучшение показателей оксигенации артериальной крови (PaO_2) (на 26 %) отмечено у 18 пациентов с тяжелым течением ХОБЛ при ингаляции комбинации кислорода и NO 5 ppm, а фракция венозного примешивания (Q_s/Q_t) снизилась на 17 % ($p < 0,05$) [6]. Наши данные — повышение PaO_2 в среднем на 8 % и снижение Q_s/Q_t также в среднем на 8 % — созвучны результатам двух последних работ. Как же можно объяснить такие неоднозначные данные о влиянии NO на газообмен у больных ХОБЛ?

Во-первых, вариативность газометрического ответа на NO зависит от исходных механизмов нарушения газообмена. У больных ХОБЛ основным механизмом гипоксемии является нарушение вентилиционно-перфузионного (V_A/Q) дисбаланса, а величина истинного шунта не превышает 4–10 %, что указывает на отсутствие полностью окклюзированных дыхательных путей и эффективную коллатеральную вентилиацию [21].

S.Hopkins et al. на животных моделях показали, что улучшение газообмена при ингаляции NO отмечается в тех случаях, когда основной причиной гипоксемии является истинный шунт (основной механизм гипоксемии при ОРДС и пневмонии), в то же время при превалировании V_A/Q дисбаланса эффект NO зависит от выраженности локальной гипоксической легочной вазоконстрикции и количества NO, доставляемого к регионам с нормальными и низкими V_A/Q соотношениями [22]. В тех случаях, когда NO приводил к снижению легочного сосудистого сопротивления в регионах с низкими V_A/Q соотношениями, наблюдалось усиление кровотока в этих регионах, что вызывало еще больший V_A/Q дисбаланс и усугубление гипоксемии. В то же время, если легочное сосудистое сопротивление уменьшалось только в регионах с нормальными или высокими V_A/Q соотношениями, кровоток в регионах с низки-

ми V_A/Q соотношениями снижался в результате перераспределения в нормальные регионы легких, что в итоге приводило к улучшению газообмена.

Во-вторых, благоприятный эффект NO на газообмен у больных ХОБЛ показан в исследованиях, где данный агент использовался в сочетании с кислородом (т. е. NO + O₂ больше увеличивает PaO₂, по сравнению с O₂) [6, 20]. В нашем исследовании также использовался NO только в сочетании с кислородом, так как исходно у всех больных наблюдалась умеренная гипоксемия. Большая эффективность такой сочетанной терапии может быть объяснена следующим образом: при одновременном назначении NO и O₂ происходит более значимое повышение напряжения O₂ в альвеолярном газе, что, в свою очередь, приводит к увеличению оксигенации смешанной венозной крови. Кроме того, усиление кровотока вследствие NO-индуцированной вазодилатации может приводить к уменьшению V_A/Q дисбаланса [20].

В-третьих, большое значение имеет доза ингаляционного NO. Рекомендаций, касающихся дозирования NO при ХОБЛ, пока не существует. При других состояниях, например, при ОРДС, дозы NO, достаточные для достижения желательного газометрического и гемодинамического эффекта, значительно варьируются — от 1 до 100 ppm [23, 24]. В то же время, при анализе результатов исследований, посвященных использованию NO у больных ХОБЛ, можно заметить, что улучшение оксигенации было отмечено при ингаляции низких доз NO — 2 ppm [20], 5 ppm [6], тогда как ухудшение газообмена наблюдалось при применении более высоких концентраций NO — 40 ppm [19]. В нашем исследовании оптимальной концентрацией NO явилась доза 10 ppm, что ближе к результатам работ *M.Yoshida et al.* и *P.German et al.* Из-за того, что вазодилатирующий эффект NO является дозозависимым, вероятнее всего, высокие концентрации NO (более 20 ppm) способны вызвать чрезмерную вазодилатацию легочных сосудов и привести к ухудшению V_A/Q баланса и гипоксемии.

Гемодинамический ответ на NO у больных ХОБЛ был тем выше, чем выше были исходные уровни Ppa и PVR. Такая закономерность была уже показана в работе *J.Moinard et al.* ($\Delta P_{pa} = 0,205 \times P_{pa_{исх}} + 0,121$; $r = 0,76$; $p < 0,05$) [18]. Кроме того, мы показали, что ответ на терапию NO также зависел от исходного уровня pH артериальной крови. Обсуждая данный феномен, следует подчеркнуть, что наше исследование является пока единственным, в котором терапия NO проводилась у больных с ОДН на фоне ХОБЛ во время спонтанного дыхания. В исследование *F.Baigorri* и соавт. также были включены больные с обострением ХОБЛ, но ингаляции NO проводились во время респираторной поддержки после стабилизации газового состава артериальной крови [8]. При сравнении функциональных показателей наших больных и больных группы *F.Baigorri et al.* об-

ращают внимание на различия в исходном уровне Ppa (36 ± 6 мм рт. ст. и 26 ± 6 мм рт. ст. соответственно) и pH артериальной крови ($7,33 \pm 0,02$ и $7,43 \pm 0,08$ соответственно), т. е. у наших больных наблюдались более высокий уровень легочной гипертензии и респираторный ацидоз. В тех ситуациях, когда гипоксемия уже скорректирована при помощи O₂-терапии (что находит отражение в различии между данными неинвазивного и инвазивного Ppa у наших больных: 4 ± 5 мм рт. ст. и 36 ± 6 мм рт. ст.), NO приносит дополнительный положительный эффект, что подтверждает положение о том, что гипоксемия не является единственной причиной ЛГ у больных ХОБЛ [1]. Респираторный ацидоз вносит дополнительный вклад в повышение легочного сосудистого сопротивления, что может быть с успехом устранено ингаляцией NO.

Еще одним объяснением вазодилатирующего действия NO на фоне коррекции гипоксемии у больных ХОБЛ может быть восполнение дефицита эндогенного NO вследствие дисфункции эндотелия [25]. Продукция NO значительно снижена в условиях хронической гипоксемии [26], недавно *E.Clini et al.* продемонстрировали у больных ХОБЛ обратную зависимость между уровнем легочной гипертензии и продукцией легкими эндогенного NO [27]. Дисфункция эндотелия легочных сосудов у больных ХОБЛ может быть связана не только с хронической гипоксемией, но и с воспалением. *R.Zieche et al.* показали, что хроническое воспаление приводит к значительному снижению экспрессии NO-синтазы III и, следовательно, продукции NO [28]. Таким образом, курение, рецидивирующие вирусные и бактериальные инфекции дыхательных путей могут вносить определенный вклад в развитие легочной гипертензии при ХОБЛ.

В дополнение к своим гемодинамическим эффектам NO может играть важную роль в предотвращении и обратном развитии ремоделирования легочных сосудов и правого желудочка. В работах *in vitro* была продемонстрирована способность NO регулировать процесс утолщения интимы легочных артерий, включая пролиферацию, миграцию и апоптоз гладкомышечных клеток, а также формирование экстрацеллюлярного матрикса [29]. Кроме этого, NO также регулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, рекрутирование и активацию лейкоцитов и цитокин-индуцированную активацию эндотелиальных клеток [29].

Выводы

1. Ингаляционный NO является эффективным селективным вазодилататором для терапии ЛГ у больных с обострением ХОБЛ.
2. Оптимальной дозой NO при ЛГ у больных с обострением ХОБЛ является концентрация NO 10 ppm.
3. Гемодинамический ответ на терапию NO у больных ХОБЛ более выражен при исходно высокой ЛГ и наличии респираторного ацидоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. MacNee W. State of the art: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease (Parts 1). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 833–852.
2. Weitzenblum E., Hirth C., Roeslin N. *et al.* Les modification hemodynamiques pulmonaire au cours de l'insuffisance respiratoire aigue des bronchopneumopathies chroniques. *Respiration* 1971; 28: 539–554.
3. Cremona G., Higenbottam T. Is there a place for vasodilators in stable COPD? In: Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.-P., eds. *Clinical management of stable COPD*. New York: Marcel Dekker. Inc., 2002. 359–382.
4. Peinado V., Santos S., Ramirez J. *et al.* Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: an in vitro study. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 332–338.
5. Hart C.M. Nitric oxide in adult lung disease. *Chest* 1999; 115: 1407–1417.
6. Germann P., Ziesche R., Leitner C. *et al.* Addition of nitric oxide to oxygen improves cardiopulmonary function in patients with severe COPD. *Chest* 1998; 114: 29–35.
7. Roger N., Barbera J.A., Roca J. *et al.* Nitric oxide inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 800–806.
8. Baigorri F., Joseph D., Artigas A., Blanch L. Inhaled nitric oxide does not improve cardiac or pulmonary function in patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 2153–2158.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. NHLBI/WHO workshop report. Publication N 2701, April 2001. 1–100.
10. Jardin F., Dubourg O., Bourdorias J.P. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; 111: 209–217.
11. Sitbon O., Humbert M., Jagot J.L. *et al.* Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 265–270.
12. Chemla D., Castelain V., Herve P. *et al.* Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1314–1331.
13. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В. и др. Ингаляционный оксид азота при первичной легочной гипертензии: влияние на легочную гемодинамику, газообмен и транспорт кислорода. *Пульмонология* 2001; 4: 34–39.
14. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. *et al.* Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed doppler technique. *Circulation* 1983; 68: 302–309.
15. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. *et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
16. Pepke-Zaba J., Higenbottam T.W., Dinh-Xuan A.T. *et al.* Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173–1174.
17. Ignarro L.J. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circ. Res.* 1989; 65: 1–21.
18. Moinard J., Manier G., Pillet O. *et al.* Effect of inhaled nitric oxide on hemodynamics and V/Q inequalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1482–1487.
19. Barbera J.A., Roger N., Roca J. *et al.* Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347: 436–440.
20. Yoshida M., Taguchi O., Gabazza E.C. *et al.* Combined inhalation of nitric oxide and oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 526–529.
21. Wagner P.D., Dantzker D.R., Dueck R. *et al.* Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 1977; 59: 203–216.
22. Hopkins S.R., Johnson E.C., Richardson R.S. *et al.* Effects of inhaled nitric oxide on gas exchange in lungs with shunt or poorly ventilated areas. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 484–491.
23. Gerlach H., Rossaint R., Pappert D., Falke K. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.* 1993; 23: 499–502.
24. Puybasset L., Stewart T., Rouby J.-J. *et al.* Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1994; 80: 1254–1267.
25. Le Cras T.D., McMurtry I.F. Nitric oxide production in the hypoxic lung. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 280: L575–L582.
26. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lung of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 214–221.
27. Clini E., Cremona G., Campana M. *et al.* Production of endogenous nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease and patients with cor pulmonale. Correlates with Echo-Doppler assessment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 446–450.
28. Ziehe R., Petkov V., Williams J. *et al.* Lipopolysaccharide and interleukin 1 augment the effects of hypoxia and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 12478–12483.
29. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: A new therapeutic target. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 3–8.

Поступила 09.02.04

М.А.Хмелькова, З.О.Гринева, В.С.Задюченко, Е.И.Шмелев

ВЛИЯНИЕ БРОНХОДИЛАТАТОРОВ НА ЛЕГОЧНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Центральный НИИ туберкулеза РАМН,
Московский медицинский стоматологический университет;
Городская клиническая больница № 11, Москва

EFFECT OF BRONCHODILATORS ON PULMONARY HYPERTENSION IN COPD PATIENTS

M.A.Khmelkova, Z.O.Grinea, V.S.Zadionchenko, E.I.Shmelev

Summary

Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale are the most important consequences of bronchial obstruction in COPD. Effects of typical bronchodilating therapy on the pulmonary artery haemodynamics are quite uncertain.

The aim of this study was to search effects of long-term inhaled bronchodilating therapy on the pulmonary artery hypertension (PAH) in patient with COPD. The study involved 60 patients with 2 to 3 stage COPD and pulmonary artery pressure (PAP) higher than 20 mm Hg treated with Berodual 2 doses 4 times daily for 24 weeks. When having FEV₁ less that 50 % of predicted values, patients received the drug via a nebulizer. The main COPD symptoms (cough, sputum, dyspnoea, wheezing) were scored. We also used spirometry, chest X-ray, ECG and Doppler echocardiography.

On the 24-week therapy the main symptoms reduced from 7.6 ± 0.4 до 1.6 ± 0.2 numbers ($p < 0.05$), the PAH dropped from 32.3 ± 0.8 до 23.2 ± 1.2 mm Hg ($p < 0.05$). The ECG and the chest X-ray examination appeared to be not quite valuable to detect PAH. Therefore, the Doppler echocardiography is thought to be used to diagnose PAH in COPD. As far as the long-term bronchodilating therapy resulted in the PAP decrease, it should be included to an algorithm of managing COPD patients with PAH.

Резюме

Одним из важнейших следствий бронхиальной обструкции при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является формирование легочной гипертензии (ЛГ) и хронического легочного сердца. Недостаточно изученным остается вопрос о влиянии классической бронходилатирующей терапии на гемодинамику в бассейне легочной артерии.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния длительного применения ингаляционных бронхорасширяющих средств на ЛГ у больных ХОБЛ. Исследованы 60 больных ХОБЛ 2–3-й стадий с ЛГ (более 20 мм рт. ст.) на фоне постоянной терапии Беродуалом по 2 дозы 4 раза в день в течение 24 нед. Больные с ОФВ₁ менее 50 % от должных величин ингалировали препарат через небулайзер. Оценивали клиническое состояние пациентов с использованием балльной оценки выраженности кашля, мокроты, одышки, аускультативных изменений в легких, проводили спирометрию, рентгенографию легких, ЭКГ, доплеровскую эхокардиографию. На фоне терапии в течение 24 нед. произошло уменьшение основных симптомов заболевания с $7,6 \pm 0,4$ до $1,6 \pm 0,2$ баллов ($p < 0,05$), снижение среднего давления в легочной артерии (Рла) с $32,3 \pm 0,8$ до $23,2 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Показана недостаточная диагностическая значимость ЭКГ и рентгенографии легких в выявлении ЛГ у больных ХОБЛ.

Таким образом, для диагностики ЛГ у больных ХОБЛ должна применяться доплеровская эхокардиография. Длительная бронходилатационная терапия приводит к снижению Рла, вследствие чего она может быть включена в алгоритм лечения ЛГ у больных ХОБЛ.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одно из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания. Характерной чертой ХОБЛ является неуклонно прогрессирующая бронхиальная обструкция, по выраженности которой принято определять степень тяжести заболевания. Одним из важнейших следствий бронхиальной обструкции

является легочная гипертензия (ЛГ), существенно влияющая на течение заболевания [1, 2, 3]. Хроническое легочное сердце, нередко наблюдаемое во 2-й стадии ХОБЛ и практически всегда осложняющее 3-ю стадию заболевания — естественный результат длительно существующей ЛГ. Известны результаты применения гипотензивных средств в компенсации

легочной гипертензии у больных ХОБЛ [4, 5]. Хорошо известны и побочные влияния на респираторную систему длительно применяемых ингибиторов АПФ [2, 3]. В настоящее время не существует единого мнения о целесообразности систематического применения гипотензивных средств для снижения ЛГ [2, 3]. В то же время бронходилататоры занимают центральное место в базисной терапии ХОБЛ [1]. Эффективность их применения в значительной мере зависит от полноты доставки в респираторную систему с учетом нарушений вентиляционных функций легких, что является основанием для модификации методов доставки (использование бесфреоновых форм, спейсеров, небулайзеров) [6]. Недостаточно изученным остается вопрос о влиянии на показатели гемодинамики в бассейне легочной артерии средств адекватной классической бронходилатирующей терапии.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния длительного применения наиболее распространенной комбинации ингаляционных бронхорасширяющих средств короткодействующих β_2 -агонистов (фенотерол) и антихолинергических препаратов (ипратропиум бромид) на ЛГ у больных ХОБЛ.

Обследованы 60 больных ХОБЛ 2–3-й стадии, ранее не получавших систематической постоянной базисной бронхорасширяющей терапии. Диагноз ХОБЛ ставился на основании критериев программы GOLD (2003) и Федеральной программы по ХОБЛ [1, 7]. Важным условием включения больных в исследование было наличие ЛГ (среднее давление в легочной артерии более 20 мм рт. ст.). Обследование больных состояло из 2 этапов: 1-й — скринирующий (для выявления лиц с ЛГ), 2-й — основной (для решения основных задач исследования). На 1-м этапе проводилось физикальное исследование, изучалась ФВД с бронходилатирующими тестами, ЭКГ, Допплеровская эхокардиография, рентгенография грудной клетки, общий анализ крови и мокроты.

После постановки диагноза ХОБЛ и обнаружения ЛГ больные включались в исследование. Пациенты, включенные в исследование, получали постоянную поддерживающую терапию β_2 -агонистом короткого действия и антихолинергическим препаратом короткого действия в виде фиксированной комбинации (фенотерол + ипратропиум бромид, 50 мкг + 20 мкг, дозированный аэрозоль (Беродуал)) — 2 дозы 4 раза в день в течение 24 нед. Для лечения больных с ОФВ₁ менее 50 % должных величин использован небулайзерный способ введения препарата на начальных этапах лечения.

Физикальное обследование больного включало в себя сбор анамнеза — оценку длительности заболевания, индекс курения, клинической картины заболевания, объективное обследование пациента. Индекс курения (ИК) — количество пачек-лет — определялся по формуле:

$$ИК = [\text{количество выкуриваемых сигарет в день} \times \text{стаж курения (гг.)}] : 20.$$

Клиническая картина заболевания — наличие и

выраженность кашля, мокроты, одышки, аускультативная картина в легких — подсчитывалась с применением балльной оценки выраженности каждого симптома.

Оценка выраженности симптомов в баллах:

1. Одышка: 0 баллов — отсутствие симптома; 1 балл — минимальное проявление признака, неограниченная активность; 2 балла — выраженное проявление признака, ограничивающее активность; 3 балла — симптом резко ограничивает активность.

2. Кашель: 0 баллов — отсутствие симптома; 1 балл — только утром; 2 балла — редкие эпизоды (2–3) в течение дня; 3 балла — частые (более 3 раз) в течение дня.

3. Хрипы: 0 баллов — отсутствие симптома; 1 балл — единичные, постоянные; 3 балла — множественные, постоянные.

4. Количество отделяемой мокроты: 0 баллов — отсутствие; 1 балл — скудное количество, постоянно; 3 балла — умеренное количество (до 50 мл) в течение дня; 4 балла — больше 50 мл в течение дня.

5. Ночное удушье: 0 баллов — отсутствие симптомов; 1 балл — иногда; 2 балла — 1 раз в неделю; 3 балла — ежедневно.

Спирометрия проведена на аппарате “Мастер Лаб” (“Эрих Йегер”). Оценивались следующие параметры: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха в 1 с (ОФВ₁), соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ — тест Тиффно, пиковая скорость выдоха (ПСВ), максимальная скорость выдоха 50 и 25 (МСВ₅₀, МСВ₂₅). Бронходилатационный тест проведен с 200 мкг Сальбутамола. Качественный контроль проводился согласно критериям ERS (1993), оценивались три воспроизводимые попытки.

Электрокардиограмма производилась в 12 стандартных отведениях.

Допплеровская эхокардиограмма проводилась на аппарате *Konton Sigma 4*. Определялись следующие параметры: среднее давление в легочной артерии (Рар), аорта (АО), левое предсердие (ЛП), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО), конечный систолический объем левого желудочка (КСО), конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), размер правого желудочка (ПЖ), размер правого предсердия (ПП), задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Рентгенография легких проводилась в прямой и боковых проекциях. Лабораторные исследования крови включали в себя общий анализ крови, мокроты.

В течение всего исследования проводилось наблюдение за нежелательными явлениями.

Сравнение данных проводилось с использованием парного *t*-теста. Значение $p < 0,5$ считалось статистически значимым. Для статистического анализа применялась версия SPSS 11,0.

Результаты и обсуждение

На 1-м этапе исследования из 60 больных ХОБЛ у 30 отмечалось повышение среднего давления в легочной артерии Рла более 20 мм рт. ст. Именно эти пациенты и были включены в дальнейшее исследование. Из них 15 мужчин, 15 женщин в возрасте от 44 до 74 лет. Средний возраст составил $60,4 \pm 1,5$ года. Длительность заболевания колебалась от 3 до 12 лет, составив в среднем $8,6 \pm 1,4$ года. Индекс курения колебался от 4 до 80 пачек-лет, составив в среднем $37,4 \pm 5,3$ пачек-лет. Из сопутствующих заболеваний у 10 человек была артериальная гипертензия, у 3 — атеросклеротический кардиосклероз, находящиеся в компенсированном состоянии.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у подавляющего большинства больных наблюдались изменения со стороны легких и со стороны сердца и сосудов (табл. 1). Рентгенологические изменения со стороны легких отмечались у 70 % больных. Наиболее часто (в 60 % случаев) регистрировались признаки эмфиземы легких, соответственно низкое стояние купола диафрагмы. Достаточно часто, у 1/3 больных, определялось усиление легочного рисунка, однако, уплотнение корней легких, диффузный пневмосклероз определялись у небольшого числа больных. Также у 4 пациентов определялись плевральные спайки. У 9 пациентов изменения со стороны легких при рентгенологическом исследовании не были обнаружены. При анализе выявленных изменений со стороны сердца и сосу-

дов наиболее часто встречались уплотнение и удлинение аорты (40 % больных) и увеличение левого желудочка (33 %), что можно объяснить, в первую очередь, старшей возрастной группой больных и наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (в частности артериальной гипертензии). У 1/5 больных при рентгенологическом обследовании были выявлены признаки легочного сердца. Тем не менее у 33 % больных не было выявлено каких-либо изменений сердца и крупных сосудов при рентгенологическом обследовании.

Полученные данные подтверждают недостаточную информативность рентгенологического метода обследования у больных ХОБЛ, так же как и для выявления легочной гипертензии у данной категории пациентов.

При электрокардиографическом исследовании существенных изменений у включенных в исследование пациентов не отмечалось (табл. 2). Наиболее часто регистрировались гипертрофия ЛЖ и синусовая тахикардия (33 % случаев), что объясняется наличием сопутствующих заболеваний и имеющимся патологическим процессом. ЭКГ-признаки повышения давления в легочной артерии и/или правых отделах сердца в виде гипертрофии ПП, изменения электрической оси сердца, блокады правой ножки пучка Гиса отмечались у половины больных.

Таким образом, данные ЭКГ не являются диагностически значимыми для определения ЛГ у больных ХОБЛ.

Изменения основных клинических признаков ХОБЛ в течение 24-недельного систематического приема Беродуала представлены в табл. 3. Средний исходный балл клинических симптомов составлял $7,6 \pm 0,4$. Через 4 нед. постоянной бронхолитической терапии состояние больных значительно улучшилось — уменьшился кашель, одышка, хрипы в

Таблица 1

Результаты рентгенологического исследования грудной клетки

Выявленная патология	Число больных	% больных
Изменения со стороны легких		
Усиление легочного рисунка	9	30
Уплотнение корней легких	4	13
Диффузный пневмосклероз	4	13
Признаки эмфиземы легких	18	60
Низкое стояние купола диафрагмы	15	50
Плевральные спайки	4	13
Нет изменений	9	30
Изменения со стороны сердца		
Уплотнение и удлинение аорты	12	40
Признаки <i>cog pulmonale</i>	6	20
Увеличение ЛЖ	10	33
Нет изменений	10	33

Таблица 2

Данные электрокардиографического исследования

Выявленная патология	Число больных	% больных
Отклонение ЭОС влево	2	6,6
Вертикальное положение ЭОС	7	23
Горизонтальное положение ЭОС	6	20
Гипертрофия ЛЖ	3	10
Гипертрофия ПП	2	6,6
Блокада правой ножки пучка Гиса	6	20
Синусовая тахикардия	10	33
Синусовая аритмия, предсердная экстрасистолия	1	3,3
Нет изменений	4	13

Таблица 3

Изменения выраженности клинической симптоматики в течение 24-недельного применения Беродуала

Показатели	Сроки наблюдения			
	Исходно	через 4 нед.	через 12 нед.	через 24 нед.
Кумулятивный индекс (в баллах)	7,6 ± 0,4	4,4 ± 0,4*	3,2 ± 0,4*	1,6 ± 0,2*
Средние изменения кумулятивного индекса относительно исходного показателя (Δ в баллах)	—	3,2 ± 0,3*	4,3 ± 0,3*	5,7 ± 0,3*

* — статистически достоверно.

легких определялись у меньшего числа больных. Средний балл снизился до $4,4 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). При продолжении постоянной терапии фенотеролом + ипратропиумом бромидом определялось дальнейшее улучшение общего самочувствия и уменьшение проявлений основных симптомов заболевания, что нашло отражение в дальнейшем снижении общего балла клинических симптомов до $3,2 \pm 0,4$ через 12 нед. и до $1,6 \pm 0,2$ через 24 нед. лечения ($p < 0,05$) (табл. 3).

Анализ крови и мочи, проведенные в начале и в конце исследования, не выявили существенных клинически значимых изменений.

Результаты исследования функции внешнего дыхания представлены в табл. 4, 5.

Исходные показатели ФВД свидетельствовали о выраженности бронхиальной обструкции, что характерно для больных ХОБЛ 2–3-й стадии, не получавших ранее систематического лечения. Через 4 нед. регулярного лечения фенотеролом + ипратропиумом бромидом произошло значительное улучшение функциональных показателей: увеличение ОФВ₁ до $58,3 \pm 3,3$ % от должного, ФЖЕЛ до $83,0 \pm 4,1$ %, ЖЕЛ до $79,0 \pm 3,5$ ($p < 0,05$, по сравнению с исходными величинами). Также произошло статистически до-

стоверное возрастание таких показателей, как ПСВ и МСВ₅₀.

Через 12 нед. лечения сохранялось достигнутое улучшение функции внешнего дыхания: ОФВ₁ — $57,9 \pm 2,9$ %, ФЖЕЛ — $80,5 \pm 3,0$ %, ЖЕЛ — $77,8 \pm 3,1$ %, ПСВ — $60,0 \pm 2,9$ % ($p < 0,05$, по сравнению с исходными величинами). Можно было бы думать о достижении плато в изменениях функциональных параметров. Однако при исследовании ФВД через 24 нед. лечения постоянного поддерживающего лечения Беродуалом происходит дальнейшее улучшение бронхиальной проходимости. Так, ОФВ₁ возрастает до $66,6 \pm 2,5$ %, ФЖЕЛ — до $87,2 \pm 3,0$ %, ЖЕЛ — до $83,6 \pm 2,8$ %, ПСВ — до $63,8 \pm 3,1$ %. Увеличиваются и средние изменения данных параметров, по сравнению с исходными (табл. 5). Обращает на себя внимание увеличение ПСВ на $19,2 \pm 2,7$ %. Интересно, что через 24 нед. лечения достигает статистически значимых величин и возрастание соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ.

Полученные данные еще раз подчеркивают необходимость постоянного и адекватного применения комбинированной ингаляционной бронходилатирующей терапии. Даже у лиц, ранее систематически не получавших базисную бронходилатирующую тера-

Таблица 4

Показатели ФВД у больных ХОБЛ в течение 24-недельного применения Беродуала

Параметры	Исходно		Через 4 нед.		Через 12 нед.		Через 24 нед.	
	Л	% от должного	Л	% от должного	Л	% от должного	Л	% от должного
ЖЕЛ	2,3 ± 0,14	64,8 ± 2,6	3,06 ± 0,17	79,0 ± 3,5	2,7 ± 0,16	77,8 ± 3,1	2,7 ± 0,12	83,6 ± 2,8
ФЖЕЛ	1,4 ± 0,11	67,4 ± 2,9	2,0 ± 0,15	83,0 ± 4,1	1,8 ± 0,14	80,5 ± 3,0	1,8 ± 0,10	87,2 ± 3,0
ОФВ ₁	2,3 ± 0,14	47,7 ± 2,6	2,97 ± 0,17	58,3 ± 3,3	2,7 ± 0,15	57,9 ± 2,9	2,7 ± 0,12	66,6 ± 2,5
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	59,0 ± 1,70	69,1 ± 2,5	65,6 ± 2,20	71,2 ± 2,9	61,4 ± 2,30	71,9 ± 2,2	64,9 ± 1,75	79,2 ± 2,7
ПСВ	3,3 ± 0,27	43,1 ± 2,6	5,2 ± 0,39	57,8 ± 3,4	4,8 ± 0,30	60,0 ± 2,9	4,3 ± 0,29	63,8 ± 3,1
МСВ ₅₀	1,07 ± 0,14	21,1 ± 1,9	2,2 ± 0,30	25,3 ± 2,3	1,76 ± 0,28	23,0 ± 2,4	1,52 ± 0,10	31,2 ± 2,3
МСВ ₂₅	1,7 ± 0,26	23,8 ± 2,1	1,2 ± 0,16	28,0 ± 2,9	0,8 ± 0,12	25,9 ± 2,4	0,9 ± 0,16	31,9 ± 2,8

Таблица 5

Изменения ФВД у больных ХОБЛ при 24-недельном лечении Беродуалом относительно исходных показателей (Δ)

Параметры	Через 4 нед.		Через 12 нед.		Через 24 нед.	
	Л	% от должного	Л	% от должного	Л	% от должного
ЖЕЛ	$0,7 \pm 0,1^*$	$14,2 \pm 2,4^*$	$0,5 \pm 0,1^*$	$13,0 \pm 2,5$	$0,3 \pm 0,1^*$	$16,7 \pm 2,4^*$
ФЖЕЛ	$0,7 \pm 0,1^*$	$15,6 \pm 3,0^*$	$0,5 \pm 0,1^*$	$13,0 \pm 2,5^*$	$0,4 \pm 0,1^*$	$17,4 \pm 2,7^*$
ОФВ ₁	$0,6 \pm 0,1^*$	$10,0 \pm 2,1^*$	$0,4 \pm 0,1^*$	$10,2 \pm 2,3^*$	$0,3 \pm 0,08^*$	$16,9 \pm 2,2^*$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	$7,5 \pm 2,8^*$	$0,9 \pm 2,6$	$4,4 \pm 1,7$	$0,1 \pm 2,1$	$3,8 \pm 1,8$	$5,8 \pm 2,6^*$
ПСВ	$1,9 \pm 0,4$	$14,7 \pm 3,1^*$	$1,6 \pm 0,3^*$	$16,8 \pm 2,3^*$	$0,7 \pm 0,3^*$	$19,2 \pm 2,7^*$
МСВ ₅₀	$1,2 \pm 0,2$	$4,2 \pm 2,08^*$	$0,8 \pm 0,2$	$2,6 \pm 1,9$	$0,3 \pm 0,1$	$9,0 \pm 2,2^*$
МСВ ₂₅	$0,4 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,2^*$	$0,3 \pm 0,2$

* — статистически достоверно.

пию, она оказывается достаточно эффективной, несмотря на возможное формирование необратимых изменений в течение длительного срока ($8,6 \pm 1,4$ года) существования заболевания у больных до начала систематического лечения.

При эхокардиографическом исследовании исходно определялось повышение среднего давления в легочной артерии Рла до $32,3 \pm 0,8$ мм рт. ст. Другие параметры ЭхоКГ не имели существенных изменений (табл. 6). Через 12 нед. регулярной комбинированной бронходилатационной терапии Беродуалом произошло снижение среднего Рла до $25,8 \pm 0,9$ ($p < 0,05$). Определение среднего Рла через 24 нед. лечения

показало дальнейшее его снижение до $23,2 \pm 1,2$ ($p < 0,05$). Для объяснения причин и механизмов уменьшения через 24 нед. КДР необходимо продолжение исследования.

Таким образом, регулярная длительная бронходилатационная терапия приводит к снижению ЛГ у больных ХОБЛ.

Заключение

Регулярная комбинированная бронходилатационная терапия β_2 -агонистами короткого действия и антихолинергическими препаратами короткого дейст-

Таблица 6

Изменения эхокардиограммы у больных ХОБЛ при длительном применении Беродуала

Параметры	Исходные	через 12 нед.		через 24 нед.	
АО, см	3,2 ± 0,6	3,2 ± 0,6	0,001 ± 0,01	3,2 ± 0,6	0,02 ± 0,02
ЛП, см	3,4 ± 0,7	3,5 ± 0,8	0,04 ± 0,05	3,6 ± 0,1	0,1 ± 0,1
КДО, мл	109,6 ± 5,3	111,9 ± 4,8	2,27 ± 3,7	113,8 ± 5,06	4,1 ± 4,5
КСО, мл	39,5 ± 1,7	40,1 ± 2,3	0,6 ± 1,1	40,6 ± 2,7	0,9 ± 1,5
КДР, см	4,9 ± 0,8	4,8 ± 0,1	0,7 ± 0,05	4,7 ± 0,1*	0,1 ± 0,06*
КСР, см	3,1 ± 0,7	3,1 ± 0,9	0,01 ± 0,08	3,1 ± 0,9	0,02 ± 0,07
ПЖ, см	2,7 ± 0,04	2,7 ± 0,04	0,02 ± 0,02	2,7 ± 0,04	0,02 ± 0,02
ПП	2,8 ± 0,01	2,8 ± 0,01	0,001 ± 0,01	2,8 ± 0,01	0,001 ± 0,01
ЗСЛЖ	0,9 ± 0,01	0,9 ± 0,01	0,04 ± 0,08	0,9 ± 0,01	0,001 ± 0,01
МЖП	0,9 ± 0,02	0,9 ± 0,02	2 ± 0,009	0,9 ± 0,02	0,01 ± 0,01
ФВЛЖ	66,5 ± 0,8	66,7 ± 1,0	1,7 ± 1,1	66,7 ± 1,0	0,01 ± 1,03
Рла	32,3 ± 0,8	25,8 ± 0,9*	6,5 ± 1,1*	23,2 ± 1,2*	9,3 ± 1,3*

Примечание: В темных столбцах приведены различия в сравнении с исходными показателями

вия (Беродуалом) приводит к снижению среднего давления в легочной артерии у больных ХОБЛ и может быть включена в алгоритм их лечения.

Для диагностики ЛГ у больных ХОБЛ должна применяться Допплеровская эхокардиография.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Institute of Health; 2003.
2. Hida W., Tun Y., Kikuchi Y. *et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respirology* 2002; 7: 3–13.

3. Barberb J., Peinado V., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 892–905.
4. Макарьянц Н.Н. Легочная гипертензия и ее коррекция у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
5. Дегтярева С.А. Длительное непрерывное применение ангиотензинпревращающих ферментов в лечении хронического легочного сердца у больных ХОБЛ и туберкулезом легких: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2001.
6. Шойхет Я.Н., Лагутин А.А., Беднаржевская Т.В. и др. Критерии эффективности воздействия ипратропиума бромидом на давление в легочной артерии. *Пульмонология* 2002; 4: 54–58.
7. Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. М.; 1999.

Поступила 26.01.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616–056.43–085.37

*Е.Б.Букреева, С.В.Нестерович, Е.А.Дементьева, Р.И.Плешко, О.Е.Акбашева,
Г.А.Суханова, Т.Г.Мельник, Г.Н.Сеитова, И.В.Березко*

ПРИМЕНЕНИЕ ЭРЕСПАЛА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

THERAPY WITH ERESPAL IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*E.B.Bukreeva, S.V.Nesterovich, E.A.Dementieva, R.I.Pleshko, O.E.Akbasheva,
G.A.Sukhanova, T.G.Melnik, G.N.Seitova, I.V.Berezko*

Summary

Comparative efficacy of long-term treatment with Erespal (fenspirid, Servier) and Atrovent as the basic therapy of patients with COPD exacerbation was studied. The patients with clinical and laboratory signs of COPD exacerbation were involved in the study. Patients treated by oral or inhaled glucocorticosteroids, with severe concomitant diseases and with acute exacerbations of chronic co-existing diseases were excluded. The patients were randomized into 2 groups: the 1-st group patients ($n = 35$) were treated with Erespal 160 mg daily during 3 months, the 2-nd group patients ($n = 32$) were treated with Atrovent 40 mcg 3 to 4 times daily. The efficacy was evaluated by visual scoring of cough and dyspnoea severity, sputum volume, elastase-like and tripsin-like serum and sputum activities, TNF- α serum and sputum levels, lung function parameters, cell number in induced sputum and bronchial mucus brushing. A reliable improvement ($p < 0.05$) in clinical symptoms was observed in both the groups at the end of the treatment, but the dyspnoea decreased reliably ($p < 0.05$) only in the patients treated with Erespal. The lung function parameters were considerably improved ($p < 0.05$) in both the groups. The elastase-like and tripsin-like serum and sputum activities and the TNF- α serum and sputum levels were significantly decreased ($p < 0.05$) only in the patients treated with Erespal. The neutrophil number was reliably decreased ($p < 0.0001$) and macrophages number was reliably increased ($p < 0.0001$) in the induced sputum, atrophic and proliferating bronchial epithelial cell counts were reliably decreased ($p < 0.05$) in the 1-st group patients compared with the 2-nd group. Thus, Erespal is effective anti-inflammatory drug for treatment of COPD patients. Persisting bronchial inflammation at clinically stable period (after 3-month therapy) is a reason to include Erespal in the basic therapy of COPD.

Резюме

Изучена эффективность длительного применения Эреспала (фенспирид, Сервье), по сравнению с базисной терапией Атровентом (ипратропиум бромид), у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В исследование включены больные с наличием клинических и лабораторных признаков обострения ХОБЛ на момент обследования, при этом не включались больные,

получавшие терапию глюкокортикостероидами (пероральными или ингаляционными) или имевшие тяжелые сопутствующие заболевания, а также лица с острыми или обострением хронических сопутствующих заболеваний. Пациенты методом рандомизации были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 35$), в которой в течение 3 мес. наряду с симпатомиметиками и/или теофилином проводилось лечение Эреспалом в суточной дозе 160 мг/сут, 2-я группа ($n = 32$), в которой в течение 3 мес. назначался Атровент по 2 ингаляции 3–4 раза в день и по потребности бронхолитики других групп. Эффективность терапии оценивали по визуальным шкалам выраженности кашля, одышки, количества мокроты, а также по эластазо- и трипсиноподобной активности сыворотки крови и мокроты, уровню ФНО- α как в сыворотке крови, так и в мокроте, показателям функции внешнего дыхания, клеточному составу индуцированной мокроты и браш-биоптатов слизистой оболочки бронхов. К моменту окончания лечения в обеих группах выявлено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение кашля и количества мокроты, вместе с тем, только в группе больных, получавших Эреспал, отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение выраженности одышки. Показатели функции внешнего дыхания достоверно ($p < 0,05$) повысились в обеих группах. Достоверное ($p < 0,05$) снижение эластазо- и трипсиноподобной активности сыворотки крови и мокроты, а также уровня ФНО- α в сыворотке крови и мокроте имело место только в группе больных, принимавших Эреспал. В этой же группе выявлено достоверное снижение количества нейтрофилов и повышение количества макрофагов в индуцированной мокроте, а также достоверное снижение атрофически измененных реснитчатых эпителиоцитов (ЭКПА) и увеличение эпителиоцитов с признаками пролиферации (ЭКПП) в браш-биоптатах слизистой оболочки на фоне лечения Эреспалом по сравнению со 2-й группой. Побочные эффекты (тахикардия, сонливость и диспептические расстройства) наблюдались только у 5 человек в группе больных, получавших Эреспал. Ни в одном случае указанные нежелательные эффекты не стали причиной отмены терапии и прошли после снижения дозы и адаптации к препарату. Таким образом, Эреспал является эффективным противовоспалительным средством лечения больных с обострением ХОБЛ. Сохраняющиеся признаки воспаления в бронхиальном дереве в период клинической ремиссии (через 3 мес. терапии) служат основанием для включения Эреспала в базисную терапию больных ХОБЛ в сочетании с бронхолитиками.

В XXI в. человечество входит с новой проблемой: наблюдается резкое увеличение числа больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). По данным ВОЗ, по наносимому экономическому ущербу ХОБЛ с 12-го места в 1990 г. переместится на 5-е место к 2020 г., опередив все другие заболевания респираторной системы, в т. ч. туберкулез легких [1, 2]. В России приблизительно 11 млн человек страдают ХОБЛ [3, 4], и, по прогнозам специалистов, в дальнейшем будет отмечен неуклонный рост данной патологии как в развитых, так и в развивающихся странах [5, 6]. ХОБЛ приводит к инвалидизации в среднем через 10 лет после установления диагноза, и более чем в половине случаев — это лица моложе 50 лет [7]. Драматизм и актуальность проблемы определяется не только широтой распространенности ХОБЛ, но и высокой смертностью. В условиях ухудшающейся экологии, при сохраняющемся темпе расширения табакокурения к 2020 г. ХОБЛ как причина смерти выйдет на 3-е место во всем мире [8, 9]. В настоящее время доказано, что основой прогрессирования ХОБЛ является хроническое воспаление в дыхательных путях, которое ведет к формированию основных морфологических проявлений болезни [4, 6]. Также известно, что бронхиальная обструкция при ХОБЛ имеет необратимый и обратимый компоненты. Обратимый компонент бронхиальной обструкции связан с воспалением и характеризуется сокращением гладкой мускулатуры бронхов и гиперсекрецией слизи [5]. Недостаточная эффективность фармакотерапии ХОБЛ в определенной степени обусловлена низкой противовоспалительной ак-

тивностью традиционно используемых препаратов (бронхолитики, муколитики, антибиотики) или отсутствием у них подобного эффекта. При исследовании большой популяции больных ХОБЛ было установлено, что антибактериальная терапия не уменьшает число рецидивов [10, 11]. Все вышесказанное является причиной продолжающегося активного поиска противовоспалительных средств для терапии ХОБЛ [12, 13]. В связи с этим все большее внимание привлекает противовоспалительный препарат Эреспал фирмы *Servier* [14, 15]. Проведенные исследования *in vitro* и *in vivo* подтвердили следующие механизмы действия Эреспала: уменьшение образования лейкотриенов и простагландинов, антагонизм к H1-гистаминовым и α -адренорецепторам, торможение секреции цитокинов, в частности фактора некроза опухоли- α , уменьшение гиперплазии бокаловидных клеток, нормализация объема и состава бронхиального секрета, уменьшение продукции свободных радикалов [16–19]. Клиническая эффективность и хорошая переносимость Эреспала подтверждена в ряде клинических исследований [5, 20–23].

Целью настоящей работы было изучение эффективности длительного применения Эреспала по сравнению с базисной терапией (ипратропиум бромид) при обострении ХОБЛ.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование противовоспалительной эффективности Эреспала при обострении ХОБЛ.

Наблюдались 67 больных ХОБЛ (55 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 26 до 80 лет (средний возраст $51,9 \pm 14,1$ года), из них 57 (85 %) — курящие. Средний индекс курения составил $58,9 \pm 37,5$ пачек-лет. Профессиональные вредности в анамнезе (переохлаждение, химические раздражители, пары, пыль) имели 56 (83,5 %) пациентов. Средняя длительность заболевания составила $16,5 \pm 10,3$ года. Легкое течение ХОБЛ имели 23 (34,3 %), среднетяжелое — 39 (58,2 %) и тяжелое 5 (7,5 %) больных (согласно GOLD, 2001).

Основанием для включения больного в исследование были следующие факторы:

- наличие хронического бронхита: ежедневный кашель с мокротой в течение 3 мес. в году и более на протяжении 2 лет и более;
- наличие бронхиальной обструкции, при которой обратимость обструкции не превышала 15 %;
- клинические и лабораторные признаки обострения ХОБЛ на момент обследования;
- отсутствие в анамнезе типичных приступов удушья, атопии;
- отсутствие других заболеваний, сопровождающихся кашлем и одышкой;
- получение у пациента согласия.

В исследование не включались больные:

- получавшие терапию глюкокортикостероидами (пероральные или ингаляционные) и нестероидными противовоспалительными препаратами на момент включения в исследование;
- с тяжелыми сопутствующими заболеваниями;
- с острыми или обострением хронических сопутствующих заболеваний.

Исследование проводилось в 2 этапа. 1-й этап — скрининговый отбор больных, 2-й — активное лечение Эреспалом или Атровентом (ипратропиум бромид) в сочетании с симпатомиметиками и/или теофиллином, динамическое наблюдение над больными. 1-й этап продолжительностью 1 нед. состоял из стационарного обследования необходимого для верификации диагноза и подтверждения соответствия пациента критериям отбора. Во всех случаях предшествующая терапия (нерегулярный прием бронхолитиков, муколитиков) была малоэффективной, и у всех больных к началу обследования сохранялись клинические и лабораторные признаки обострения болезни. У 43 (64,1 %) пациентов была подтверждена инфекционная этиология обострения ХОБЛ и проведен курс антибактериальной терапии.

На 2-м этапе пациенты методом рандомизации были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 35$), в которой пациенты в течение 3 мес. в составе комплексной терапии получали Эреспал по 80 мг 2 раза в сутки, 2-я ($n = 32$), в которой больные в течение 3 мес. получали терапию Атровентом по 2 ингаляции 3–4 раза в день и по потребности бронхолитики других групп. В течение всего периода исследования пациенты ежедневно вели дневник самоконтроля, где оценивали выраженность кашля, одышки и количество мокроты.

Для оценки эффективности терапии ежемесячно изучались жалобы больного и осуществлялся общий осмотр. Выраженность клинических симптомов оценивали с помощью визуальных шкал по баллам: кашель: 0 — отсутствует, 1 — редкий, 2 — умеренно выраженный, 3 — выраженный; количество мокроты: 0 — отсутствует, 1 — скудная, 2 — до 50 мл/сут, 3 — 50–100 мл/сут, 4 — более 100 мл/сут., одышка: 0 — отсутствует, 1 — при ходьбе и обычной физической нагрузке, 2 — при небольшой физической нагрузке, 3 — в покое. Кроме того, до начала лечения и сразу после его окончания проводились следующие методы исследования:

- общий анализ крови;
- определение активности протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и мокроте. Активность эластазы и трипсиноподобных протеиназ в сыворотке крови и мокроте определяли по скорости гидролиза этилового эфира N-бензоил-L-аргинина (БАЭЭ) и нитрофенилового эфира N-бутилоксикарбонил-L-аланина (БАНЕ) фирмы *Reanal* (Венгрия) [24];
- определение уровней фактора некроза опухоли (ФНО- α) методом твердофазного иммуно-флюоресцентного анализа (ИФА) в сыворотке крови и мокроте. Определение уровня ФНО- α проводилось при помощи автоматического фотометра для микроплашкетов и набора реагентов ProCon TNF- α ООО "Протеиновый контур". В наборе ProCon TNF- α для измерения уровня ФНО- α использовался твердофазный иммуноферментный метод с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента;
- цитологическое исследование индуцированной мокроты (ИМ). Забор ИМ проводился после 7–14-минутной ингаляции 3–5%-ным раствором NaCl через ультразвуковой небулайзер. Мокрота исследовалась в течение 2 ч после ее получения;
- браш-биопсия и подсчет цитогрaмм браш-биоптатов. Фибробронхоскопия (ФБС) проводилась больным с их добровольного согласия и с соблюдением всех необходимых условий. Она проводилась натощак в утренние часы, в условиях бронхологического кабинета. ФБС проводилась трансорально с использованием фибробронхоскопа BF-P20D (*Olympus*, Япония). Браш-биоптаты получали из слизистой главного или среднедолевого бронхов. Мазки браш-биопсии по 3–4 от каждого больного фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому–Гимзе;
- исследование функции внешнего дыхания проводилось путем анализа кривой "поток-объем" и показателей спирометрии с использованием программного обеспечения *SpiroVision II Spirometry system*, США. Спирометрию анализировали по следующим показателям: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Тиффно), форсированный среднеэкспираторный поток (МОС_{25–75}), форсиро-

ванные экспираторные потоки на различных уровнях ЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). Бронходилатационный тест проводили ингаляцией Атровента в дозе 80 мкг, бронходилатационный ответ измеряли через 40 мин. Обратимость бронхиальной обструкции изучали по приросту ОФВ₁ к должным величинам.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась непараметрическими методами: с использованием коэффициента корреляции по Спирману, парного анализа Уилкоксона, теста Манна-Уитни. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

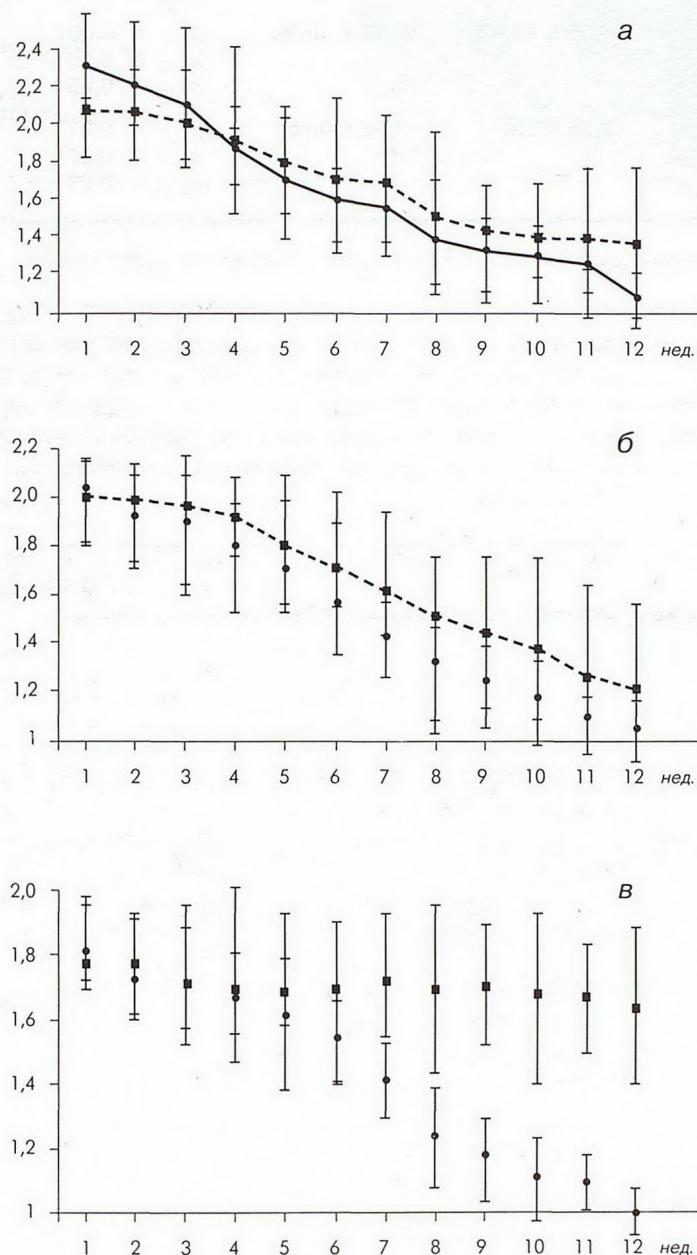


Рис. 1. Сравнительная динамика клинических показателей у больных ХОБЛ, получавших различную базисную терапию: а — выраженность кашля в баллах; б — количество мокроты в баллах; в — выраженность одышки в баллах

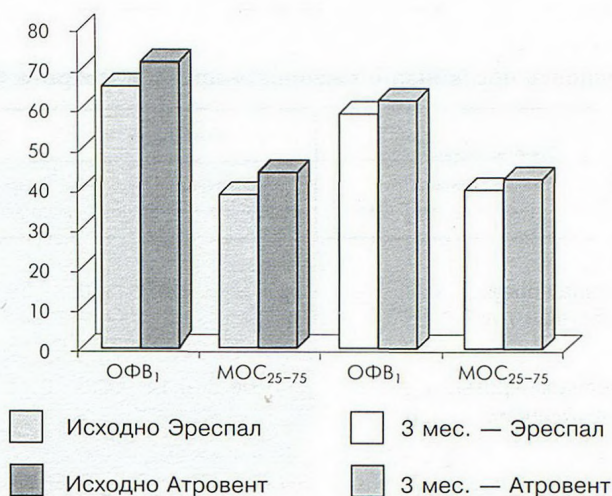


Рис. 2. Сравнительная динамика показателей функции внешнего дыхания у пациентов, получавших различную базисную терапию

Результаты и обсуждение

На момент включения в исследование сформированные группы не различались между собой по анамнестическим и клиническим параметрам. Далее по тексту 1-я группа ($n = 35$) — это больные, которые в течение 3 мес. получали Эреспал, и 2-я группа ($n = 32$), соответственно, Атровент. К моменту окончания лечения клинический эффект отмечался у 29 (82,8 %) больных, получавших Эреспал, и у 24 (75,0 %) больных, принимавших Атровент, что проявлялось в уменьшении интенсивности кашля, количества мокроты, выраженности одышки, в исчезновении либо значительном уменьшении количества сухих хрипов. Статистически значимая положительная динамика со стороны кашля (рис. 1 а) и объема выделяемой мокроты (рис. 1 б) была отмечена у пациентов обеих групп, тогда как выраженность одышки (рис. 1 в) достоверно уменьшилась только в группе больных, принимавших Эреспал ($p = 0,005$).

В обеих группах больных ХОБЛ к моменту окончания лечения отмечено существенное уменьшение явлений бронхиальной обструкции, что выражалось в достоверном повышении таких показателей функции внешнего дыхания, как ОФВ₁, МОС₂₅₋₇₅. В группе Эреспала отмечалось достоверное повышение как ОФВ₁ ($66,58 \pm 5,21$ %; $71,72 \pm 6,06$ %; $p < 0,001$), так и форсированного среднеэкспираторного потока МОС₂₅₋₇₅ ($38,47 \pm 5,46$ %; $43,71 \pm 6,08$ %; $p < 0,05$), тогда как в группе Атровента отмечалось только достоверное повышение ОФВ₁ ($58,31 \pm 5,13$ %; $63,84 \pm 9,21$ %; $p < 0,01$, рис. 2).

При сравнительном анализе активности протеиназ в зависимости от вида назначенной терапии получены данные, подтверждающие выраженный противовоспалительный эффект Эреспала (табл. 1). Так, имело место достоверное снижение эластазо- и трипсиноподобной активности в сыворотке крови и мокроте после 3 мес. приема Эреспала, тогда как в группе больных, получавших Атровент, активность

Таблица 1

Активность протеиназ в сыворотке крови и мокроте больных ХОБЛ в зависимости от вида терапии, $M \pm m$

Биохимические показатели	Группы обследуемых				Достоверность различий между группами
	Эреспал (исходные данные, $n = 35$)	Эреспал (через 3 мес., $n = 35$)	Атровент (исходные данные, $n = 32$)	Атровент (через 3 мес., $n = 32$)	
Эластаза крови, нмоль/мин/мл	127,32 $\pm$ 10,72	57,39 $\pm$ 6,11	107,62 $\pm$ 13,71	98,13 $\pm$ 12,01	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
Эластаза мокроты, нмоль/мин/мл	1,08 $\pm$ 0,14	0,41 $\pm$ 0,06	0,91 $\pm$ 0,12	0,76 $\pm$ 0,11	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-4} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
ТПА сыворотки крови, нмоль/мин/мл	113,8 $\pm$ 14,11	66,82 $\pm$ 6,83	96,05 $\pm$ 11,42	86,48 $\pm$ 10,98	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-4} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
ТПА мокроты, нмоль/мин/мл	5,61 $\pm$ 2,27	1,08 $\pm$ 0,18	3,76 $\pm$ 1,81	2,62 $\pm$ 0,65	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$

Примечание: ТПА — трипсиноподобная активность; p_{1-3} — различия исходных данных между группами по всем показателям недостоверны.

протеиназ достоверно не изменилась. Различия между двумя группами статистически достоверны (табл. 1, $p_{2-4} < 0,05$). Существенно изменился и клеточный состав как индуцированной мокроты, так и браш-биоптатов слизистой бронхов в группе больных,

получавших Эреспал (табл. 2, 3). Достоверно уменьшилось содержание нейтрофилов, плазмочитов, атрофически измененных реснитчатых эпителиоцитов, и увеличилось количество макрофагов и эпителиоцитов с признаками пролиферации. При этом содержание в

Таблица 2

Сравнительная характеристика клеточного состава индуцированной мокроты у больных ХОБЛ в зависимости от вида терапии, $M \pm m$, (Эреспал $n = 35$; Атровент $n = 32$)

Показатели	Препарат	Исходно	Через 3 мес.	Достоверность различий между группами
Макрофаги, %	Эреспал	28,02 $\pm$ 3,37	31,25 $\pm$ 3,39	$p < 0,05$
	Атровент	31,04 $\pm$ 5,97	30,65 $\pm$ 6,11	$p > 0,05$
Макрофаги, абс.	Эреспал	0,55 $\pm$ 0,05	0,89 $\pm$ 0,33	$p < 0,0001$
	Атровент	0,61 $\pm$ 0,08	0,57 $\pm$ 0,10	$p > 0,05$
Нейтрофилы, %	Эреспал	59,86 $\pm$ 4,00	54,87 $\pm$ 3,75	$p < 0,01$
	Атровент	56,74 $\pm$ 5,45	61,36 $\pm$ 6,30	$p > 0,05$
Нейтрофилы, абс.	Эреспал	1,26 $\pm$ 0,12	1,09 $\pm$ 0,10	$p < 0,0001$
	Атровент	1,25 $\pm$ 0,19	1,43 $\pm$ 0,22	$p > 0,05$
Лимфоциты, %	Эреспал	7,46 $\pm$ 0,89	6,84 $\pm$ 0,65	$p > 0,05$
	Атровент	7,1 $\pm$ 1,79	4,68 $\pm$ 0,83	$p > 0,05$
Лимфоциты, абс.	Эреспал	0,15 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,01	$p > 0,05$
	Атровент	0,16 $\pm$ 0,07	0,09 $\pm$ 0,01	$p > 0,05$
Эозинофилы, %	Эреспал	2,00 $\pm$ 0,66	1,08 $\pm$ 0,10	$p > 0,05$
	Атровент	1,82 $\pm$ 0,49	1,3 $\pm$ 0,25	$p > 0,05$
Эозинофилы, абс.	Эреспал	0,04 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,002	$p < 0,0001$
	Атровент	0,02 $\pm$ 0,004	0,02 $\pm$ 0,006	$p > 0,05$

Примечание: абс. — абсолютное количество клеток в 1 мл мокроты.

Таблица 3

Показатели клеточного состава слизистой оболочки бронхов при разной терапии обострений ХОБЛ, $M \pm m$

Клетки слизистой бронхов, %	Группы обследуемых					
	Эреспал (исходные данные, $n = 25$)	Эреспал (через 3 мес., $n = 25$)	p_{1-2}, p_{3-4}^*	Атровент (исходные данные, $n = 16$)	Атровент (через 3 мес., $n = 16$)	p_{2-4}^{**}
Эпителиоциты с признаками атрофии	$8,05 \pm 1,49$	$7,22 \pm 1,65$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$	$8,23 \pm 2,69$	$7,83 \pm 3,75$	$p > 0,05$
Эпителиоциты с признаками пролиферации	$4,03 \pm 0,40$	$5,73 \pm 0,63$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$	$4,93 \pm 0,77$	$3,96 \pm 0,49$	$p > 0,05$
Макрофаги	$35,50 \pm 3,60$	$43,45 \pm 3,17$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$	$39,64 \pm 4,56$	$30,26 \pm 7,33$	$p < 0,01$
Нейтрофилы	$33,15 \pm 4,39$	$30,66 \pm 4,41$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$	$28,92 \pm 7,36$	$42,9 \pm 10,23$	$p < 0,05$
Плазмocyты	$1,11 \pm 0,26$	$0,21 \pm 0,04$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$	$0,65 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,02$	$p > 0,05$

Примечание: * — достоверность различий между группами 1–2 и 3–4; ** — достоверность различий между группами 2–4.

мокроте нейтрофилов оставалось выше, а макрофагов, соответственно, ниже нормальных значений. Вероятно, для полной нормализации клеточного состава и купирования воспалительного процесса требуется более длительный прием Эреспала [20].

На фоне лечения Эреспалом уровень ФНО- α достоверно уменьшился как в сыворотке крови ($808,36 \pm 300,66$ пкг/мл; $347,61 \pm 186,98$ пкг/мл; $p < 0,01$), так и в мокроте ($181,07 \pm 89,83$ пкг/мл; $27,18 \pm 6,68$ пкг/мл; $p < 0,05$).

В группе больных, получавших Атровент, клеточный состав индуцированной мокроты и браш-биоптатов слизистой бронхов достоверно не изменился (табл. 2, 3), но тенденция к увеличению содержания нейтрофилов и уменьшению количества макрофагов может быть проявлением повышения активности воспалительного процесса в бронхиальном дереве. К окончанию 3 мес. приема препаратов в группе больных, получавших Эреспал, количество нейтрофилов в слизистой оболочке бронхов было достоверно ниже, а макрофагов — достоверно выше, по сравнению с группой больных, получавших Атровент.

У 6 (17,1 %) пациентов 1-й группы и 8 (25 %) 2-й группы было зарегистрировано отсутствие эффекта, выраженность клинико-лабораторных показателей оставалась на прежнем уровне либо менялась незначительно. Все 14 больных с отсутствием эффекта имели тяжелое (3-я стадия) или среднетяжелое (2-я стадия) течение ХОБЛ (GOLD, WHO, 2001).

Переносимость препаратов была хорошей. Во время приема Атровента ни у одного больного не было зарегистрировано побочных эффектов. В группе больных, получавших Эреспал, у 2 (5,7 %) пациентов возникла тахикардия, у 1 (2,8 %) — сонливость и у 2 (5,7 %) — диспептические расстройства. Ука-

занные нежелательные явления прошли после снижения дозы и адаптации к препарату.

Заключение

Поскольку даже в период клинической ремиссии заболевания у больных ХОБЛ выявляются признаки воспаления в бронхиальном дереве, противовоспалительная терапия должна быть обязательной составляющей базисного лечения больных ХОБЛ. Эреспал, в отличие от традиционно применяемой базисной терапии (ипратропиум бромид) ХОБЛ, обладает выраженным противовоспалительным действием, которое подтверждено достоверным снижением активности протеиназ (эластаза, трипсиноподобные протеиназы) в сыворотке крови и в мокроте, улучшением цитологической картины индуцированной мокроты и браш-биоптатов слизистой бронхов и, как следствие, уменьшением выраженности клинических симптомов обострения ХОБЛ и достоверным увеличением ОФВ₁. Полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности использования Эреспала у больных ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. Рус. мед. журн. 2000; 8 (7): 1–5.
2. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. Пульмонология. Избран. вопр. 1000; 2: 1–9.
3. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9–32.
4. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; СПб.: Невский диалект; 1998.
5. Овчаренко С.И. Противовоспалительная терапия хронического бронхита. Рус. мед. журн. 2001; 9 (5): 201–204.
6. Anto J.M., Vermeir P., Sunyer J. Chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. Mon. 2000; 15: 1–22.

7. Кокосов А.Н. Болезни органов дыхания. Клиника и лечение. СПб; 1999.
8. Lin B.Q., Peto R., Chen Z.M. et al. Emergins tobacco hazards in China. I. Retrospective mortality study of one million deaths. Br. Med. J. 1998; 317: 1411–1422.
9. Murrey C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Braden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1498–1504.
10. Синопальников А.И., Фесенко О.В., Маев Э.З. Антибиотики и хронический бронхит. Инфекции и антимикроб. химиотер. 1999; 1 (1): 4–7.
11. Holmes W.F. Traditionale treatment in the community. Eur. Respir. Rev. 2000; 10 (71): 156–160.
12. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Geneva: WHO; 2001.
13. White M.V., Kaliner M.A. Histamine in allergic disease. In: Simons F.E.R., ed. Histamine and H1-receptor antagonists in allergic disease. New York: Marcel Dekker; 1996. 61–91.
14. Evrarde Y., Kato G., Bodinier M.C. Chapelain B. Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (rev.2): 93–100.
15. Pipy B., Evrard Y. Inflammation experimentale et effets du fenspiride sur les cytokine, les metabolites de l'acide arachidonique et la migratin cellulaire. Lettre Pharmacol. 1992; 6 (suppl.7): 13–19.
16. Broillet A., White R., Ventrone R., Glessinger N. Efficacy du fenspiride dans la brondute chronique induite pur le SO₂ chez le rat et dans la rhinite allergique du cobaye. Rhinology 1988; suppl.4: 77–86.
17. Lima M., Hatmil M., Martins M. et al. Mediateurs de l'inflammation et antagonisme par le fenspiride de la pleuresie experimentale chez le rat. Rhinology 1988; suppl.4: 87–95.
18. Quartulli F., Pinelli E. et al. Le fenspiride inhibe les reponses induites par l'histamine dans une lignee cellulaire epitheliale pulmonaire. Eur. J. Pharmacol. 1998; 34: 297–304.
19. Sozzani P., Cambon C., Frisach M.F. et al. Fenspiride inhibits phosphatidyl inositol hydrolysis in mouse inflammatory macrophages. Eur. Respir. J. 1993; 6 (suppl.17): 3055–3077.
20. Безленко А.В. Опыт длительного применения фенспирида (эреспала) при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом (сообщение второе). Пульмонология 2002; 3: 76–82.
21. Akount G., Arnaud F., Blanchot F. Effects du (Pneumorel 80) sur la fonction respiratorie et la patients presentant, une bronchopathie chronique obstructive stable. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (suppl.2): 51–65.
22. Leophonte P., Thuch K.S., Voigt J.J. et al. Le fenspiride (pneumorel) danus le traitement des bronchopneumopathies chroniques obstructives. Vie Med. 1986; 67: 1047–1057.
23. Lirsac B., Benezet O., Dansin E. et al. Evaluation and symptomatic treatment of surinfections exacerbations of COPD: preliminary study of antibiotic treatment combined with fenspiride (pneumofrol 80 mg) versus placebo. Rev. Pneumol. Clin. 2000; 56 (1): 17–24.
24. Оглоблина О.Г., Платонова Л.В., Пасхина Т.С. Измерение активности трипсино- и эластазоподобных протеиназ полиморфноядерных лейкоцитов и уровня их кислотостабильных ингибиторов в бронхиальном секрете человека: Метод. рекомендации. М.: МГУ; 1984.

Поступила 05.12.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–053.2–056.7

А.М.Убайдуллаев¹, С.С.Мирзахамидова¹, Ф.У.Исмаилова²

СОСТОЯНИЕ ГАЗООБМЕНА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА

¹ НИИ фтизиатрии и пульмонологии; ² Первый Ташкентский государственный медицинский институт, кафедра факультетской и госпитальной терапии, Ташкент

GAS EXCHANGE UNDER EXERTION AS A PREDICTOR
OF VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION

A.M.Ubaidullaev, S.S.Mirzakhmidova, F.U.Ismailova

Summary

The article presents results of gas exchange study at rest and under exertion and echocardiography data of 32 patients with chronic obstructive bronchitis (COB).

Reduction in gas exchange parameters under the exertion and limitation of functional and adapting capacity of the respiratory system in all the COB patients were found to precede ventricular diastolic dysfunction that allows predicting this complication. An increase of diffusion disorders severity is regularly accompanied by worsening of the left and right ventricles dysfunctions as well as by growing of pulmonary arterial pressure and the myocardial weight.

Резюме

В статье представлены результаты исследования газообмена в покое и при физической нагрузке и данных эхокардиографии у 32 больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ).

Установлено, что снижение показателей газообмена при физической нагрузке и ограничение функционально-адаптационных способностей респираторной системы у всех больных ХОБ предшествует нарушению диастолической функции желудочков, что позволяет прогнозировать это осложнение. Утяжеление диффузионных нарушений закономерно сопровождается нарастанием дисфункции как правого, так и левого желудочков, а также ростом легочного артериального давления и показателя массы миокарда.

Хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) и заболевания сердечно-сосудистой системы представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины, в связи с их высоким удельным весом в общей структуре заболеваемости, и являются частой причиной не только временной, но и стойкой утраты трудоспособности. При этом ХОБЛ наносят значительный экономический ущерб, связанный с временной и стойкой утратой трудоспособности самой активной частью населения.

Наиболее часто причиной ХОБЛ является хронический обструктивный бронхит (ХОБ). Прогноз жизни больных ХОБ становится неблагоприятным при развитии хронического легочного сердца (ХЛС) и недостаточности кровообращения: 2/3 больных умирают в течение 5 лет после декомпенсации ХЛС, которая занимает 3–4-е место среди причин смерти людей старше 50 лет после артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [1]. Ведущую роль в развитии легочной гипертензии (ЛГ) и хронического легочного сердца играют гипоксия, гиперкапния и ацидоз, обусловленный нарушением газообмена [2]. Рядом авторов установлена четкая корреляция нарушений гемодинамики малого круга кровообращения с изменениями функции внешнего дыхания. Выявлена тесная связь между средним легочным артериальным давлением ($\text{Лад}_{\text{ср}}$) и рО_2 , а также $\text{Лад}_{\text{ср}}$ и объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ_1), $\text{Лад}_{\text{ср}}$ и индексом Тиффно, что свидетельствует о роли бронхоспазма в гипоксической вазоконстрикции.

Тесная анатомическая и функциональная связь сердца и легких проявляется при многих патологических состояниях, протекающих с дыхательной недостаточностью. По этой причине осложнением и частой причиной смерти больных ХОБ является декомпенсация кровообращения. Несмотря на это клинические признаки недостаточности функции миокарда при ХОБ обычно долгое время остаются в тени основного заболевания и не всегда учитываются при лечении. Результатами многих исследований доказано, что сократительная недостаточность миокарда, особенно правого желудочка (ПЖ), проявляется на ранних стадиях ХОБ, осложненного ЛГ. Однако большинством авторов рассмотрена преимущественно систолическая функция ПЖ, тогда как не менее важное значение в патогенезе сердечной недостаточности придается нарушениям диастолической функции желудочков, которые могут предшествовать нарушению систолической функции и появлению признаков сердечной недостаточности [3].

Вследствие того, что заболевание сердечно-сосудистой и дыхательной систем сопровождаются сни-

жением физической работоспособности и потребления кислорода [4–6], роль нагрузочных тестов при проведении функциональных исследований все более возрастает.

Нагрузочные тесты в течение многих лет применяются у больных кардиологического профиля в упрощенном варианте (велоэргометрия) для определения толерантности к физической нагрузке сердечно-сосудистой системы и выявления скрытой коронарной патологии. Однако в пульмонологии нагрузочные тесты появились относительно недавно, при этом недостаточное внимание уделяется исследованию газообмена при физической нагрузке. Между тем для полного представления о функциональном состоянии респираторной системы при выполнении физической нагрузки необходимо углубленное исследование ее способности поддерживать легочный и тканевый газообмен при стрессовых условиях физической работы.

В связи с изложенным выше целью нашего исследования было изучение влияния нарушений газообмена при физической нагрузке на внутрисердечную гемодинамику и легочное артериальное давление у больных ХОБ.

Материал и методы исследования

На базе пульмонологического отделения НИИ фтизиатрии и пульмонологии и НИИ медицинской реабилитации и физической терапии нами были обследованы 32 больных ХОБ в возрасте 28–68 лет (19 мужчин и 13 женщин). Больным проводилось стандартное эхоплерографическое исследование (ЭхоДКГ). Исследование газообмена в покое и при физической нагрузке осуществлялось на анализаторе "ЭОС-Спринт" ("Эрих Йегер", Германия) в режиме анализа каждого дыхательного цикла (методом *breath by breath*). Нагрузка задавалась с помощью программируемого велоэргометра ER 900 (Германия). Одновременно мониторировались артериальное давление, пульс и II стандартное отведение ЭКГ. Все больные ХОБЛ выполняли тест со ступенчато-возрастающей физической нагрузкой по 10–20 Ватт в мин. Скорость вращения педалей составляла 40–50 оборотов в мин. Тест выполнялся до достижения субмаксимальной нагрузки. Причинами прекращения нагрузки могли быть: появление диспноэ, выраженных мышечных болей, спазмов, достижение субмаксимального показателя частоты сердечных сокращений ЧСС (более 85 % от максимально допустимого по возрасту), появление признаков ограничения физической работоспособности вследствие изменений на ЭКГ.

Таблица 1

Распределение основных показателей газообмена в группах больных ХОБ

Показатели	I группа (n = 11)	II группа (n = 12)	III группа (n = 9)	p
VO ₂ (л/мин)	$0,99 \pm 0,09$ $76,40 \pm 3,60$	$0,82 \pm 0,08$ $62,80 \pm 2,90$	$0,64 \pm 0,11$ $49,80 \pm 2,40$	p < 0,1
VCO ₂ (л/мин)	$1,12 \pm 0,10$ $79,10 \pm 4,10$	$0,97 \pm 0,09$ $68,30 \pm 3,20$	$0,76 \pm 0,09$ $53,60 \pm 2,10$	p < 0,1
V (л/мин)	$25,80 \pm 1,10$ $73,70 \pm 3,80$	$21,30 \pm 1,00$ $60,80 \pm 2,70$	$16,40 \pm 1,30$ $46,90 \pm 2,70$	p < 0,01

Примечание: в числителе даны показатели в процентах от должных, в знаменателе — абсолютные величины.

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало снижение всех показателей газообмена у всех больных ХОБ: показателя потребления кислорода (VO₂), выделения углекислого газа (VCO₂) и минутной вентиляции легких (VE). Тесты с физической нагрузкой позволили установить ограничение функционально-адаптационных способностей респираторной системы. Прирост показателей в ответ на нагрузку был низким и не обеспечивал адаптационно-компенсаторные возможности.

По результатам проведенной эргоспирометрии, все больные были поделены на 3 группы в зависимости от тяжести вентиляционных нарушений во время физической нагрузки (табл. 1). К 1-й группе были отнесены больные с незначительными вентиляционными нарушениями, где отклонения показателей от должных величин составили 85–70 %, ко 2-й группе — больные с умеренными нарушениями вентиляции, с отклонениями показателей на 70–60 %, и к 3-й группе — больные с выраженными нарушениями, где показатели были ниже 60 %.

По данным ЭхоДКГ, отмечены диастолическая дисфункция обоих желудочков — у 75 % больных, нарушение внутрисердечной гемодинамики, повышение давления в ЛА — у 81 % больных, гипертрофия ПЖ — у 25 % больных.

На эхограмме у обследованных больных выявлено нарушение характера наполнения левого и правого желудочков в фазу диастолы на основании скоростных и временных параметров трансмитрального и транстрикуспидального потоков (РЕ и РА). Так, наблюдалось уменьшение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ и ПЖ, ускорение фазы систолы предсердий и уменьшение соотношения РЕ/РА.

При анализе изменений показателей ЭхоДКГ в зависимости от тяжести нарушения вентиляционных нарушений были выявлены достоверные различия показателей в 3 группах (табл. 2). Так, показатель РЕ ПЖ во 2-й группе был снижен на 12 %, по сравнению с 1-й группой, а в 3-й — на 23 %. РА ПЖ во

2-й и 3-й группах повышался от уровня 1-й группы на 8 и 15 % соответственно.

Функция левого желудочка страдала больше, что сказывалось на показателях: РЕ ЛЖ во 2-й и 3-й группах снижался на 17 % и 32 %, а РА ЛЖ увеличился на 13 и 19 % соответственно.

Показатель РЕ обоих желудочков у больных с выраженными диффузионными нарушениями снижался больше, чем показатель РА, что отражалось на их соотношении. Так, отношение РЕ/РА правого желудочка снижалось на 18 % во 2-й группе и на 33 % в 3-й, по сравнению с больными 1-й группы. РЕ/РА ЛЖ во 2-й и 3-й группах снижался на 27 и 42 % соответственно.

Давление в легочной артерии закономерно увеличивалось с ростом тяжести вентиляционных нарушений. Так, во 2-й группе ЛАД выросло на 30 %, а в 3-й — на 71 % от уровня 1-й группы. Диаметр пра-

Таблица 2

Анализ показателей эходоплерографии в зависимости от тяжести диффузионных нарушений

Показатели	I группа	II группа	III группа
РЕ ПЖ м/с	$0,6 \pm 0,05$	$0,53 \pm 0,03^*$	$0,46 \pm 0,03^*$
РА ПЖ м/с	$0,48 \pm 0,03$	$0,52 \pm 0,02^*$	$0,55 \pm 0,03^*$
РЕ/РА ПЖ	1,25	1,02	0,84
РЕЛЖ	$0,41 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,02^*$	$0,28 \pm 0,02^*$
РАЛЖ	$0,31 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,01^*$	$0,38 \pm 0,02^*$
РЕ/РА ЛЖ	1,32	0,97	0,76
ЛАД 2,20**	$21,90 \pm 1,80$	$28,40 \pm 1,90^{**}$	$37,41 \pm$
Диаметр ПЖ в диастолу	$2,60 \pm 0,13$	$3,01 \pm 0,09^{**}$	$3,41 \pm 0,08^{**}$

Примечание: * — p < 0,1; ** — p < 0,01.

вого желудочка в диастолу увеличился на 16 % — у больных 2-й группы и на 31 % — в 3-й группе, по сравнению с больными 1-й группы.

Выводы

1. Снижение показателей газообмена при физической нагрузке и ограничение функционально-адаптационных способностей респираторной системы предшествует нарушению диастолической функции желудочков, что позволяет по результатам эргоспирометрии прогнозировать это осложнение.
2. Утяжеление диффузионных нарушений закономерно сопровождается нарастанием дисфункции как правого, так и левого желудочков, а также ростом ЛАД и показателя массы миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казанбиев Н.К. Особенности лечения легочно-сердечной недостаточности при хронических обструктивных заболеваниях легких. Рос. мед. журн. 1998; 2: 16–21.
2. Казанбиев Н.К. Дигностические критерии легочно-сердечной недостаточности и ее обратимость при лечении. Пульмонология 1994; 4: 63–68.
3. Перлей В.Е., Дундуков Н.Н., Рыбкина Т.В. Кардиология 1992; 2: 75–78.
4. Аулик И.В. Определение физической работоспособности. М., Медицина; 1979.
5. Бекенова З.И. Бронхиальная астма и физическая нагрузка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1988.
6. Vu-Dinh M., Lee H.M., Vasques P., Shephard J. W. Relation of VO_2 max to cardiopulmonary function in patients with chronic obstructive lung disease. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1979; 15: 359–375.

Поступила 05.06.02

Лекции

© ЧУЧАЛИН А.Г., 2004

УДК 616–008.93–085

А.Г.Чучалин

СИСТЕМА ОКСИДАНТЫ–АНТИОКСИДАНТЫ И ПУТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Прогресс в изучении патогенеза болезней дыхательной системы человека достигнут, в первую очередь, благодаря концентрации исследовательских программ по таким вопросам, как интерреакция между воспалительным процессом и гладкими мышцами; установления роли нейропептидов в функции и дисфункции дыхательной системы. Приоритетные темы исследования: функциональная активность рецепторов и вторичных мессенджеров, факторы роста эпителиальных клеток и их репарация; процесс образования муцина; кровообращение в дыхательной системе. Новые данные получены при изучении роли интегринов и других адгезивных молекул, имбаланса в системе протеаз и антипротеаз; биологических аспектов вирусной, бактериальной инфекции; генетической предрасположенности к бронхиальной астме (БА);

воспалительного процесса у больных, страдающих хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ); механизмов иммуномодуляции и ремодулирования дыхательных путей.

В последние годы особый интерес вызывает изучение роли оксидантов в формировании биологических сигналов различных клеточных структур дыхательной системы, а также их роли в антимикробных свойствах различных клеток. Этот интерес связан с установлением механизмов антиоксидантной защиты дыхательной системы, направленной на снижение повреждающего эффекта оксидативного стресса.

Токсические эффекты кислорода в легочной ткани были описаны более 100 лет назад *Lorraine Smith*. Однако активные исследования начались только в конце 1960-х гг. Интерес к проблеме оксиданты–ан-

тиоксиданты непрерывно возрастает. В настоящее время число публикаций в области респираторной медицины по этому разделу превысило 7 000.

В данной статье суммируются некоторые данные о роли оксидантов в патогенезе легочных заболеваний, в первую очередь ХОБЛ, и освещаются современные лечебные подходы, направленные на повышение антиоксидантных свойств легочной ткани.

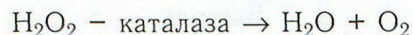
К активным формам кислорода (АФК) относятся анион супероксида (O_2^-) и перекись водорода (H_2O_2). АФК образуются в аэробных клетках в процессе переноса электронов в митохондриях или же окислительных реакций с участием оксиредуктаз или окислительных реакций, которые катализируются металлсодержащими ферментами (Zn, Cu и др.). Стимулированная продукция АФК впервые была описана в клетках, участвующих в фагоцитозе (нейтрофилы, макрофаги). Процесс фагоцитоза сопровождается повышенным потреблением кислорода. Это явление получило название "респираторного взрыва". Завершенный фагоцитоз в фаголизосомах клеток достигается при высокой активности никотинамид аденин динуклеотидит фосфатата (НАДФ). АФК продуцируются не только в фагоцитирующих клетках, что было продемонстрировано в исследованиях *H. Forman, M. Torres* (2002) [1] и рассматривается как процесс формирования биологического сигнала.

Таким образом, современная концепция о физиологической роли системы оксиданты-антиоксиданты рассматривает процесс образования O_2 и H_2O_2 как естественный процесс в различных клетках, необходимый для формирования биологической сигнальной системы. Этот процесс обозначен как сигнальная система редокс (*redox signaling*). В настоящее время внимание привлекает исследование роли НАДФ-оксидазы в формировании сигнальной системы редокс. Особый интерес вызван открытием новых оксидантных энзимов, принимающих участие в сигнальной системе.

Следующим этапом в исследованиях по участию оксидантной и антиоксидантной систем в патологических процессах является исследование роли в них сигнальной системы редокс и антиоксидантных ферментов. Так, было установлено, что соотношение между глутатион сульфидом (GSSH)/2 и глутатионом (GSH) является хорошим маркером в установлении статуса редокс. Этим соотношением определяется состояние процесса элиминации перекиси водорода, концентрация которой, в частности, повышается в процессе фагоцитоза. С другой стороны, уровень глутатиона регулируется активностью глутатион редуктазы. Таким образом, определяется уровень активности оксиданты и антиоксиданты. Необходимо указать на близость обмена O_2^- и H_2O_2 . Так, образование перекиси водорода может произойти при метаболизме супероксида аниона.



Большая и разнообразная группа энзимов элиминирует перекись водорода. Каталаза, которая обычно содержится в пероксисомах, быстро катализирует реакцию метаболизма перекиси водорода.



Глутатион пероксидаза локализована в цитозоле и митохондриях. Этот фермент относится к селопротеинам, и при его участии редуцируется содержащая перекись водорода. Глутатион вследствие данной химической реакции трансформируется в глутатион дисульфид.

Одна из возможностей участия редокс-реакции в сигнальной системе состоит в том, что АФК вступают во взаимодействие с дисульфидами глутатиона и тиоловыми протеинами. Реакция между перекисью водорода и тиоловыми протеинами катализируется участием транзитных металлов. Так, происходит превращение тиолового аниона ($-S^-$) в сульфениковую кислоту ($-SOH$); и при физиологических параметрах pH происходит дальнейшее превращение кислоты в сульфенат ($-SO^-$).

В последние годы большое внимание привлечено к семейству пероксидантов, в состав которых входит цистеин (1–2 молекулы). Эти соединения обладают высокой антиоксидантной активностью. Важным звеном в формировании биологических сигналов считается каталитический процесс, происходящий при участии тирозин фосфатазы.

Таким образом, накоплено большое количество данных, подтверждающих, что эндогенная продукция АФК оказывает влияние на большое количество механизмов трансдукции биологических сигналов в самых разных клетках. Особая роль отводится тирозин фосфатазе, которая рассматривается как основная мишень для перекиси водорода.

Наконец, следует указать, что установлен факт влияния редокс на фактор транскрипции. Ядерный фактор транскрипции (NF- κ B) играет центральную роль в экспрессии медиаторов воспаления в цитозоле клеток. АФК оказывают депрессивное влияние на активность нуклеарного фактора.

В 1973 г. *Babior et al.* открыли, что макрофаги являются клетками, продуцирующими активные формы кислорода, однако оставалось неясным, какая энзиматическая система обеспечивает внутриклеточную продукцию АФК. В последующие годы этот механизм изучался достаточно интенсивно. Образование АФК происходит в нестимулированных макрофагах на границе цитозоля и плазматической мембраны под воздействием НАДФ. Процесс активации макрофагов, который наблюдается при их участии в воспалительной реакции, сопровождается увеличением продукции перекиси водорода и супероксида аниона. Возросшая продукция АФК обеспечивается участием мембрансвязанных субъединиц флавоцитохрома (gp91 и p22). Наибольшая продукция супероксида аниона происходит во время кислородного взрыва.

Продукция АФК изучается, в первую очередь, с позиций участия макрофагов в гибели различных патогенов, играющих этиологическую роль в возникновении инфекционного процесса. В последние годы внимание привлекает также способность макрофагов продуцировать АФК и влиять на развитие гранулематозных процессов в легочной ткани. При некоторых генетических заболеваниях установлено снижение продукции НАДФ, что приводит к нарушению клиренса целого ряда микроорганизмов и грибов. Однако при сравнительной характеристике нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов в их способности синтезировать АФК-макрофаги по этой функции уступают первым двум клеткам. Приобретаемая в процессе участия макрофагов в воспалительных реакциях бактерицидная активность регулируется редокс-сигналом. АФК оказывают влияние на процесс экспрессии целого ряда генов, регулирующих синтез цитокинов и их участие в воспалительной реакции. Этот процесс происходит при участии NF-κB. Установлена связь повышенного синтеза тумор некротического фактора, который происходит под действием АФК на NF-κB.

В связи с изучением патогенетической роли системы окислители–антиоксиданты большой интерес вызвало исследование высоко реактогенных субстанций, содержащих молекулу азота (РСА). В этом плане исследования были сфокусированы на участии оксида азота (NO), пероксинитрита (ONOO⁻), диоксида азота (NO₂). Химическая реакция с участием РСА индуцируется синтетазой NO, поэтому и происходит повышение концентрации NO в конденсате выдыхаемого воздуха. Существует тесная связь между обменом активных форм кислорода и продукцией NO (рис. 1). В процессе генерации супероксида аниона NO быстро метаболизируется в конечный продукт пероксинитрит. ONOO⁻ относится к числу высоко реактогенных молекул, которые вызывают повреждение биологических мембран. Конечным звеном этой реакции, в которой участвует NO, а затем

пероксинитрит, является NO₂. Эта химическая реакция применяется в практической медицине для того, чтобы индивидуально титровать дозу NO, который можно использовать для лечения больных с острым респираторным дистресс-синдромом, первичной легочной гипертонией. Личный опыт автора свидетельствует о высокой чувствительности данной реакции при лечении больных с первичной легочной гипертонией. Титрование индивидуальной дозы NO, который у большинства больных (как правило, эта форма легочной патологии встречается у женщин) происходит при мониторингировании концентрации выдыхаемого NO₂. Как только эта концентрация начинает возрастать, то следует признать, что доза NO является лечебной и индивидуально установленной. Дальнейшее наращивание дозы NO будет сопровождаться увеличением концентрации ONOO⁻, что и приведет к повреждающему действию легочных структур. В клинической практике это проявится усилением интенсивности разлитого цианоза и одышки. Процессу увеличения концентрации NO₂ также способствует высокая активность пероксидаз: эозинофильная пероксидаза и нейтрофильная миелопероксидаза. Последние являются маркерами воспалительной активности эозинофилов и нейтрофилов. Генерация NO₂ происходит под воздействием активных форм кислорода. Таким образом, система окислители–антиоксиданты объединяет как процесс образования активных форм кислорода, так и образование высоко реактогенных соединений, содержащих молекулы азота.

Обсуждаемые патогенетические механизмы имеют важное значение при большой группе легочных заболеваний: ХОБЛ, бронхиальная астма (БА), острый респираторный дистресс-синдром, муковисцидоз, первичная легочная гипертония и другие формы заболеваний дыхательных путей. Yvonne et al. удалось показать, что тяжесть клинического течения БА коррелирует с уровнем активности индуцибельной синтетазы NO [2]. NO является чувствительным маркером аллергического воспалительного процесса при БА. Содержание NO в конденсате выдыхаемого воздуха редуцируется при проведении терапии глюкокортикостероидами (ГКС) и практически не меняется при назначении других противоастматических препаратов. Таким образом, мониторингирование NO в выдыхаемом воздухе позволяет судить об эффективности проводимой терапии ГКС. Данный тест с определением концентрации NO используется при проведении экспертизы астмоподобных состояний и позволяет провести дифференциальную диагностику между БА и схожими состояниями, но не имеющими в основе своего патогенетического развития аллергической воспалительной реакции.

Необходимо подчеркнуть, что при первичной цилиарной дискинезии мерцательного эпителия дыхательных путей, первичной легочной гипертонии, муковисцидозе, синдроме Картагенера отмечается предельно низкая концентрация NO в выдыхаемом



Рис. 1. Связь между активными формами кислорода и высоко реактогенными соединениями, содержащими азот

воздухе, что также используется для проведения дифференциальной диагностики этой сложной формы легочной патологии. Однако принцип точного действия механизма сниженной концентрации NO при этих формах патологии остается малоизученным вопросом.

Исследование системы оксиданты—антиоксиданты у человека при различных заболеваниях потребовало развития методов, достаточно чувствительных для определения оксидативного стресса. Большие надежды связывают с неинвазивными методами, которые можно было бы применить для определения в конденсате выдыхаемого воздуха различных соединений, прямо или косвенно участвующих в формировании оксидативного стресса. Из газообразующих веществ наибольшая информация накоплена по исследованию NO. Эта тема уже обсуждалась выше. В последние годы накоплены данные по исследованию монооксида углерода (CO). Он образуется при распаде гемоглобина. Под воздействием конституционной гемоксидазы образуется железо и CO. Увеличение концентрации CO наблюдается у больных ХОБЛ; на его концентрацию большое влияние оказывает фактор табакокурения, поллютанты внешней среды. Однако диагностическая роль CO до конца еще не изучена. Чувствительным тестом оказалось исследование перекиси водорода (H_2O_2); ее концентрация значительно повышается при оксидативном стрессе. В работах последних лет (*P.Barnes et al.*, *A.B.Емельянов*) показана диагностическая значимость концентрации H_2O_2 в выдыхаемом воздухе у больных ХОБЛ и БА. Автор статьи совместно с *Н.Д.Варфоломеевым* применили специфический биосенсор для определения низких степеней концентрации H_2O_2 .

Центральное место в оксидативном стрессе занимает пероксидация липидов, поэтому такое большое внимание уделяется развитию методов, которые могли бы количественно определять как первичные, так и конечные продукты пероксидации. Первичными продуктами являются конъюгированные диены и липиды, подвергшиеся пероксидации. Вторичными продуктами являются тиобарбитуратовые реактивные субстанции, газообразующие алканы и группа простагландинов, обозначенных термином F2-изопропраны (F2-IsoPs). Они образуются при метаболизме простагландина серии F2. В работах группы профессора *P.Barnes* было показано, что уровень концентрации F2-IsoPs в выдыхаемом воздухе повышается у больных ХОБЛ. Проведено их сравнение с больными, у которых была диагностирована БА. Этот тест стали рекомендовать в качестве дифференциально диагностического между двумя этими заболеваниями. Фактор курения оказывает существенное влияние на уровень F2-IsoPs; их повышенная концентрация сохранялась более 2 нед. после того, как человек переставал курить. Определение простагландинов и их дериватов оказалось достаточно чувствительным тестом для исследования оксидативного стресса у человека.

Таким образом, современный этап исследования системы оксиданты—антиоксиданты пополнился принципиально новыми данными о патогенетической роли при большой группе заболеваний дыхательной системы. Большим прогрессом следует признать разработку методов определения различных дериватов оксидативного стресса. Особенно продуктивным направлением оказалось исследование выдыхаемого воздуха и его конденсата, что позволило сформировать новое направление медицины. В клиническую практику внедрены достаточно чувствительные методы, позволяющие диагностировать разнообразную группу болезней органов дыхания, проводить дифференциальный диагноз между БА и ХОБЛ, индивидуально титровать дозы отдельных препаратов (ГКС, NO и других), мониторировать их противовоспалительную или вазодилатирующую эффективность. Можно предполагать, что в ближайшее время появятся современные диагностические лаборатории, которые позволят комплексно оценить состояние системы оксиданты—антиоксиданты непосредственно у постели больного человека. В этих лабораториях будут применены современные технологии обработки биологической информации.

Активные научные исследования проводятся по поиску новых молекул, обладающих антиоксидантной защитой. В дыхательных путях, в зависимости от анатомической структуры, по-разному распределены субстанции, противодействующие активным формам кислорода. Особое внимание было сосредоточено на характеристике слоя жидкости, прилежащего к поверхности ресничек мерцательного эпителия. Так, антиоксидантной активностью обладает муцин, секретируемый бокаловидными клетками и обогащенный пероксиредоксином. Бактерицидные свойства слизистой поддерживаются также лактоферином, трансферином, дефензинами, лактопероксидазой. Более универсальный характер носит экстрацеллюлярный глутатион, витамины С и Е, тиреодоксин, мочевая кислота, тиоловые протеины, жирные кислоты, экстрацеллюлярная супероксид дисмутаза (рис. 2). Биологическая жидкость, прилежащая к поверхност-



Рис. 2. Антиоксиданты, которые сгруппированы на энзиматические и неэнзиматические соединения

ному слою респираторного эпителия, является местом химических реакций системы оксиданты—антиоксиданты.

Особое место в лечении большой группы больных занимает N-ацетилцистеин, который относится к тиолсодержащим субстанциям. Он был внедрен в клиническую практику в начале 1960-х гг.; основным обоснованием к назначению являлись его муколитические свойства. За более чем 40-летний период широкого клинического применения N-ацетилцистеина значительно изменились наши представления о механизмах его действия, показаниях и противопоказаниях. С сегодняшних позиций он рассматривается как одно из наиболее эффективных лекарственных средств, которые назначают в качестве антиоксиданта. Если муколитические свойства связаны со способностью ацетилцистеина приводить молекулы муцина в состояние деполимеризации, тем самым снижая вязкость бронхиального секрета и способствовать эффективной экспекторации, то антиоксидантные характеристики препарата обусловлены его химической структурой, в состав которой входит аминокислота цистеин. Способность ацетилцистеина оказывать влияние на систему оксиданты—антиоксиданты вызывает особый интерес, о чем свидетельствует количество научных публикаций на эту тему. Так, в *Medline* цитируется свыше 4 000 работ, посвященных антиоксидантным и антитоксическим свойствам N-ацетилцистеина. Эти свойства были открыты более 10 лет назад *R.Ruffmann* [3] и *A.Wendel*. Толчком к исследованию антиоксидантных свойств ацетилцистеина явились фармакокинетические исследования различных форм лекарственного средства. При ингаляционном способе его назначения проявляются больше муколитические свойства, в то время как при системном назначении практически достигнуть этого эффекта не удается.

Сегодня хорошо известно, что N-ацетилцистеин является хорошим источником сульфгидрильных групп (SH, тиоловая группа). Тиоловая группа в структуре лекарственного средства отвечает за его метаболическую активность, в то время как ацетиловая субстанция проявляет свои антиоксидантные свойства. Аминокислота цистеин является важным субстратом для синтеза глутатиона, с которым связана система антиоксидантной защиты. Метаболиты N-ацетилцистеина играют важную роль в достижении эффекта детоксикации. Так, при токсическом эффекте Парацетамола показано антидотное действие ацетилцистеина. В последние годы одну из ле-

карственных форм N-ацетилцистеина — Флуимуцил — стали широко применять с целью снижения нежелательных свойств некоторых химиотерапевтических препаратов (например, лекарственных средств, применяемых в онкологии).

В настоящее время, когда показания к назначению Флуимуцила значительно расширились, все же следует подчеркнуть, что в области респираторной медицины он назначается в большей степени, чем в других медицинских областях.

Наиболее часто врачи назначают N-ацетилцистеин больным ХОБЛ, учитывая при этом не только муколитические эффекты препарата, но и его антиоксидантные свойства. Как известно, при ХОБЛ ведущим патогенетическим механизмом является нарушение в системе оксиданты-антиоксиданты, имбаланс которой сдвинут в сторону высокого содержания активных форм кислорода. Флуимуцил при такой патологии играет роль патогенетической терапии. *C.Stey et al.* опубликовали в 2000 г. систематический обзор, в котором с позиций медицины, основанной на доказательствах, представили данные об эффективности Флуимуцила у больных ХОБЛ [4]. Так, у больных ХОБЛ, которые получали регулярно терапию Флуимуцилом, число обострений было меньше на 0,11; на 0,65 дня уменьшилось число дней нетрудоспособности, и на 0,65 дня меньше назначали антибиотики.

Следует подчеркнуть, что помимо ХОБЛ данное лекарственное средство было применено в другой группе — тяжело больных идиопатическим легочным фиброзом легких. Больные получали повышенные дозы Флуимуцила (1 200–1 800 мг в сутки), у них удалось снизить прогрессирование фиброзного процесса в легких. Эффект в данном случае объясняется антиоксидантной активностью лекарственного средства и повышением толерантности к проводимой жесткой лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Forman H.J., Torres M.* Reactive oxygen species and cell signaling: respiratory burst in macrophage signaling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (12): 4–9.
2. *Yvonne M.V., Persinger R.L., Korn S.H. et al.* Reactive nitrogen species and cell signaling: implications for death or survival of lung epithelium. *Am. J. Crit. Care Med.* 2002; 166 (12): 9–12.
3. *Ruffman R.* N-acetylcysteine — back to the future. *Estrado da tribuna medica ticinese* 2001; 66.
4. *Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al.* The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 253–262.

Поступила 07.04.04

Г.И.Нечаева, И.А.Викторова, И.В.Друк, М.В.Вершинина

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Омская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней
и семейной медицины Центра последипломного образования

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — одна из важнейших и малоизученных проблем врожденной патологии. Несмотря на успехи в ее понимании, достигнутые отечественными и зарубежными учеными за последние 20 лет, не существует единой классификации ДСТ, нет единых, согласованных подходов к лечению и реабилитации пациентов этой группы, более того, диагностические критерии и методические подходы различаются иногда достаточно существенно [1, 2]. Тем не менее абсолютное большинство исследователей рассматривает ДСТ как нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на уровне тканей, органов и организма в виде различных морфо-функциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением [2]. Именно прогрессирующий характер течения многих форм диспластических изменений заставляет не только рассматривать данное состояние как высокий фактор риска (структурно-функциональный фон) возникновения приобретенных заболеваний, но и разрабатывать методы ранней диагностики органных изменений, искать наиболее оптимальные направления и механизмы интервенции в системный процесс с целью нормализации метаболизма соединительнотканых структур и, по возможности, предотвращения развития тяжелой органной патологии. Снижение качества жизни (КЖ), предрасположенность к возникновению приобретенной патологии, ограничения профессионального выбора, непригодность к военной службе, ранняя и тяжелая инвалидизация, наконец, внезапная смерть в молодом возрасте — аспекты ДСТ, имеющие значение, прежде всего, на уровне индивида. Актуальность же проблемы ДСТ на уровне популяции и вида в целом определяется широкой распространенностью признаков дисморфогенеза (по различным данным середины

1990-х гг., частота встречаемости ДСТ в популяции — 35–64 %) и тенденцией к накоплению генетических дефектов в общем генофонде.

ДСТ — крайне полиморфная группа наследственной патологии. И если изменения в соединительной ткани различных видов в значительной мере стереотипны, несмотря на бесконечное множество генетических дефектов, лежащих в их основе, то вторичные изменения в паренхиме внутренних органов, наоборот, крайне полиморфны и проявляются в виде различных общепатологических процессов [2]. Всеобъемлющее распространение в организме соединительной ткани определяет полиорганность поражений при ДСТ. Тем не менее ведущими в определении КЖ, тяжести состояния, прогноза ассоциированной патологии, возможностей реабилитации являются кардиоваскулярные расстройства и изменения бронхолегочной системы.

Орган дыхания находится в особых условиях постоянной физической нагрузки, вследствие чего к соединительнотканым белкам — коллагену и эластину — предъявляются совершенно иные требования, чем, например, к белкам печени и почек. Именно эти белки определяют стабильность и податливость, столь необходимые для выполнения основной функции — функции газообмена [3]. Морфологические изменения бронхолегочной системы при ДСТ приводят к изменениям функции мышечно-хрящевого каркаса трахеобронхиального дерева и альвеолярной ткани, делая их повышено эластичными, что отрицательно сказывается на дренажной функции бронхов и стромальной устойчивости альвеол [2]. Генетически обусловленные нарушения архитектоники легочной ткани при повышенной растяжимости и сниженной эластичности формируют основные диспластикозависимые изменения органов дыхания (трахеобронхомегалия, трахеобронхомалия, синдром Вильямса–Кемпбелла, кистозная гипоплазия легкого) [2]. Изменения трахеобронхиального дерева

сопровождаются дискинезией стенки воздухоносных путей (раздувание на вдохе и коллапс на выдохе, экспираторный пролапс), клинические проявления которой (сухой пароксизмальный кашель, загрудинные боли в проекции бифуркации трахеи, приступы затрудненного дыхания, порой переходящие в удушье и имитирующие приступ бронхиальной астмы [4]), изменения функции внешнего дыхания (ФВД) зависят от локального или диффузного характера поражения [2]. В последнем случае характерны более ранние проявления осложнений, особенно эмфиземы легких [4].

С врожденной слабостью или атрофией эластического каркаса легких связана первичная диффузная эмфизема легких. Поскольку при эмфиземе страдает вся соединительная эластическая ткань, то упругость бронхиальной стенки снижается, поэтому при динамической компрессии происходит не экспираторный стеноз (ограничение потока), а экспираторный коллапс, следствием которого являются нарушения бронхиальной проходимости. В результате уменьшения радиальной тяги эластических элементов легких просвет внутри легочных дыхательных путей, особенно дистальных, перестает быть стабильным, и бронхи спадаются даже при очень небольшом увеличении внутригрудного давления. Возрастное сопротивление вдоху, увеличение внутригрудного объема увеличивают активную работу дыхания, растут энерготраты, и ухудшаются условия газообмена [3]. Хроническое кислородное голодание клинически может выражаться в развитии выраженной астении, формировании дистрофических изменений сердечной мышцы, ухудшении функционального состояния всего организма и усугублении диспластических изменений внутренних органов в условиях повышенной чувствительности аномального коллагена к изменениям pH, что замыкает патологический круг [1, 2]. При кистозном недоразвитии бронхов выявляются более выраженные нарушения бронхиальной проходимости, чем при приобретенных бронхоэктазах, но меньшая, в сравнении с последними, выраженность диффузионных нарушений, что свидетельствует о наличии процессов компенсации [5]. Частым осложнением генерализованной или локализованной буллезной эмфиземы и врожденных аномалий легких является спонтанный пневмоторакс, который можно в этом случае рассматривать как проявление диспластического легкого. Именно в плане развития подобного осложнения врожденная буллезная эмфизема легких характеризуется практически непредсказуемым течением, требующим значительных ограничений физической активности со стороны больного и повышенного внимания со стороны врача. Так, в нашей клинике наблюдается пациент 18 лет с многочисленными внешними и висцеральными признаками дисморфогенеза в рамках недифференцированной дисплазии соединительной ткани, с клиническим диагнозом врожденная буллезная эмфизема легких, перенесший на фоне выполнения

всех рекомендаций по образу жизни 5 эпизодов спонтанного пневмоторакса за 4 года.

Диспластикозависимые изменения трахеобронхиальной стенки и аномалии легких, как правило, существуют на фоне торако-диафрагмального синдрома той или иной степени выраженности. Изменения строения определенных типов коллагена, плотности упаковки, а также взаимоотношений с гликозаминогликанами и гликопротеидами могут вызвать образование нестабильных коллагеновых структур и влиять на биохимическую прочность реберного хряща, приводя к деформации грудной клетки [1, 2, 6]. У пациентов с ДСТ наиболее часто встречается воронкообразная деформация грудной клетки, на втором по частоте месте — килевидная, реже — астеническая форма грудной клетки [1, 2, 6, 7]. Указанные деформации существуют на фоне различных форм нарушений осанки. Чаще встречаются комбинированные изменения позвоночного столба: кифосколиозы, гиперкифозы-гиперлордозы, гиперкифозы-сколиозы-гиперлордозы. Сложные сочетанные состояния грудной клетки и позвоночного столба сопровождаются изменениями хода ребер (полувертикальным или вертикальным при астенической форме и горизонтальным при деформациях грудины) и приводят к формированию цилиндрической и колоколоподобной формы грудной полости [2]. Основные факторы и механизмы формирования торако-диафрагмального синдрома у пациентов с ДСТ представлены на рис. 1.

Диспластикозависимые изменения грудины, ребер, позвоночника приводят к уменьшению объема и ригидности грудной клетки, сужению легочного поля со стороны искривления позвоночника и при деформации грудины, понижению растяжимости дыхательной системы, инертности диафрагмального компонента дыхания, дополнительному механическому воздействию на внутригрудные органы (смещение и деформация просвета трахеи и крупных бронхов), формированию участков ателектазов, механическому сдавлению сердца и торсии сосудов [2, 7, 8]. По мере

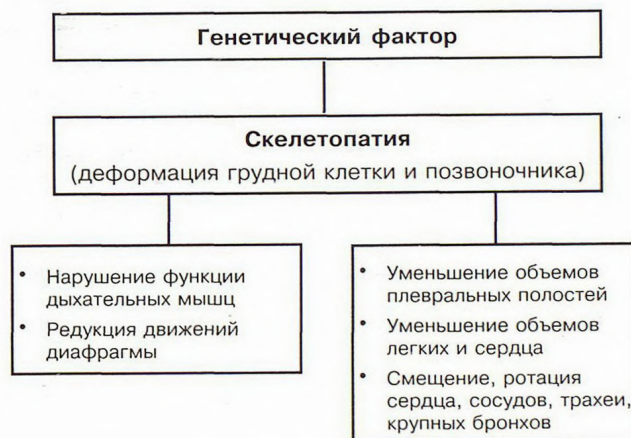


Рис. 1. Схема формирования торако-диафрагмального синдрома при ДСТ

прогрессирования торако-диафрагмального синдрома претерпевает ряд закономерных изменений ФВД, отражающих ее нарушения как под влиянием формирующейся деформации грудной клетки и позвоночного столба, так и под действием механизмов компенсации этих нарушений. Нарушения внешнего дыхания выражаются, в первую очередь, гипервентиляцией, достигаемой за счет учащения дыхания до 24 в мин, что является отражением компенсаторно-приспособительной реакции при структурно-функциональных изменениях респираторной системы. По мере прогрессирования деформации грудной клетки и позвоночника, снижения силы и выносливости дыхательных мышц в условиях гиперинфляции легких и уплощения диафрагмы снижается максимальная произвольная вентиляция и вентиляционное обеспечение, т. е. минутная вентиляция, которую человек может поддерживать неограниченно долго без утомления дыхательной мускулатуры [2, 7]. Характер и выраженность вентиляционных нарушений зависят от тяжести диспластического процесса и являются следствием сочетанного действия торакальных и эндопульмональных факторов: торако-диафрагмального синдрома, нестабильности просвета бронхов при слабости их стенки и отечно-воспалительных нарушений [2]. Склонность к формированию obstructивных нарушений, наличие гиперреактивности бронхов при бронхо-пульмональной дисплазии отмечены многими авторами [2, 9–11], но пока не нашли однозначного объяснения. Одной из причин респираторной декомпенсации при ДСТ может быть усталость дыхательных мышц, клинические проявления которой определяют степень выраженности субъективных ощущений затрудненного дыхания. Утомление дыхательной мускулатуры может являться следствием уплощения диафрагмы и гиперинфляции легких как результата существования торако-диафрагмального синдрома, что ведет к повышению потребления кислорода дыхательными мышцами, снижению их силы и выносливости на фоне хронической гипоксии и недостаточного энергообеспечения [2].

Фактором, усугубляющим сложность функционирования респираторной системы, является наличие синдрома вегетососудистой дистонии, которая обнаруживается уже в препубертатном возрасте у значительного числа пациентов с наследственными коллагенопатиями и рассматривается как обязательный компонент ДСТ [1, 2]. При ДСТ вегетососудистая дистония может быть опосредована через системный дефект биологических мембран и перинатальные поражения гипоталамических структур, на ситуацию влияют и изменения позвоночного столба. По данным литературы, у большинства пациентов выявляется симпатикотония, реже встречается смешанная форма, в малом проценте случаев — ваготония. Структура вегетативного синдрома не различается в группах с различной степенью ДСТ, однако носит более выраженный и яркий характер при тяжелых ДСТ [2]. Одно из ведущих мест в клинической карти-

не синдрома вегетососудистой дистонии у пациентов с ДСТ занимает дыхательная дисфункция, выражающаяся в чувстве нехватки воздуха, неудовлетворенности вдохом, ощущении препятствия прохождению воздуха в легкие либо потери регуляции дыхания [1, 2, 7], что укладывается в клиническую картину гипервентиляционного синдрома [2, 11–13]. В формировании последнего при ДСТ участвуют изменения психологического статуса [1, 2], сложные нарушения минерального обмена [14], сформированный, предсуществующий особый паттерн дыхания с высокой частотой дыхательных движений [2, 12], исходная неустойчивость механизмов регуляции дыхания в особых условиях функционирования дыхательного центра при нарушениях церебральной гемодинамики [13].

Еще одним усугубляющим фактором является наличие при ДСТ синдрома иммунологической недостаточности, которая на клиническом уровне выражается рецидивирующими хроническими воспалительными процессами, в частности, в бронхолегочной системе, чему, кроме того, способствует ухудшение дренажной функции диспластичных бронхов [1, 2, 12]. Синдром иммунологической недостаточности проявляется снижением числа Тл с изменением в соотношениях субпопуляций (в частности, снижается число Тh и увеличивается численность молодых посттимических клеток на уровне эффекторов), — снижением фагоцитарного индекса, снижением глобулинов класса А и некоторым увеличением содержания глобулинов класса Е, достоверным снижением циркулирующих комплексов. Результатом наложения ассоциированной воспалительной патологии на диспластикозависимые изменения трахеобронхиального дерева являются obstructивные изменения бронхов, частичная облитерация мелких бронхиальных ветвей, формирование участков пневмосклероза с деформацией бронхов [2], возникновение экспираторного пролапса трахеобронхиальной стенки [4].

Таким образом, структурные и функциональные изменения респираторной системы при ДСТ, прямую или опосредованно связанные с генетическими дефектами соединительнотканых структур, чрезвычайно сложны и присутствуют в различной степени выраженности и в различных комбинационных взаимодействиях у большинства больных с дифференцированной и недифференцированной формами ДСТ. Имея самостоятельное значение, они усугубляют проявления диспластикозависимых изменений кардиоваскулярной системы, формируя единый кардиореспираторный синдром [2].

Кроме того, бронхолегочная дисплазия закономерно изменяет течение ассоциированной патологии. В литературе имеются данные о наблюдениях за детьми с признаками ДСТ, страдающими бронхиальной астмой [9, 15]. У больных бронхиальной астмой на фоне ДСТ отмечают преимущественно проксимальный характер бронхообструкции [15], вегетативную

окраску приступа, достоверно преобладает первоначально тяжелое течение заболевания (по данным анамнеза), пациенты менее выражено отвечают на бронхолитическую терапию, для купирования приступа необходимо более длительное использование системных кортикостероидных препаратов, течение заболевания сопровождается спонтанными пневмотораксами и подкожной эмфиземой. Достоверно реже у пациентов с ДСТ наблюдали сенсибилизацию к бытовым и эпидермальным аллергенам [9]. Диагностировались нарушения церебральной гемодинамики. Интересны наблюдения "немного" варианта приступов (без аускультативных хрипов) при легком течении астмы [15], выраженной дыхательной аритмии при приступе, сопровождавшейся головокружением, головной болью, болью в области сердца и живота, ощущением тяжести в груди, эмоциональным дискомфортом [9], что, безусловно, требует дифференциальной диагностики с гипервентиляционным синдромом. Обострения хронического деформирующего бронхита у больных с ДСТ протекают более длительно и в большинстве случаев требуют 3 курсов антибиотикотерапии [9].

Одним из наиболее частых вариантов ассоциированной патологии при ДСТ, традиционно связываемой с диспластикозависимыми изменениями бронхолегочной системы, является внебольничная пневмония. Многие исследователи отмечали необычно частые и тяжелые пневмонии при синдроме Марфана и недифференцированных вариантах ДСТ [16, 17]. Рассмотренные выше морфологические и функциональные особенности системы внешнего дыхания при ДСТ приводят к нарушению местных защитных механизмов и создают благоприятный фон для развития инфекционного процесса. В процессе воспаления происходит каскад патофизиологических реакций, наиболее значимыми из которых являются нарушение протеазно-ингибиторного баланса, а также интенсификация перекисного окисления липидов с образованием активных форм кислорода. Это приводит к аутолизу межальвеолярных перегородок и разрушению эластического каркаса легких, определенная "слабость" которого у больных с ДСТ генетически детерминирована, т. е. к формированию центрацитарной эмфиземы — необратимому и прогрессирующему компоненту обструкции бронхов [16]. Прогноз для конкретного пациента будет определяться не только тяжелым течением пневмонии и высокой вероятностью развития осложнений, но и тем, насколько своевременно будут выявлены диспластикозависимые изменения бронхолегочной системы и будут ли предприняты меры для предупреждения развития необратимой обструкции.

Кроме того, наблюдая в клинике многочисленных пациентов с приобретенными заболеваниями дыхательной системы (прежде всего бронхиальной астмой, острыми и хроническими бронхитами, пневмониями и т. д.), мы убедились, что бронхо-пульмональная дисплазия изменяет течение ассоциированной патологии органов дыхания, нередко требуя

более энергичной медикаментозной интервенции, направленной не только на лечение приобретенного заболевания, но и на протекцию соединительнотканых структур.

В последние годы общие представления о ДСТ проникли в практическую медицину, однако нередко присутствует недооценка значения ДСТ именно во взаимосвязи с ассоциированной приобретенной патологией. Фоновую ДСТ и ассоциированную патологию необходимо рассматривать как единый, качественно новый процесс, требующий особых подходов к диагностике, лечению и реабилитации пациентов.

Безусловно, ближайшая перспектива — оптимизация лечебных и реабилитационных действий в отношении здоровых пациентов с ДСТ, а также разработка наиболее адекватных протективных мероприятий при ДСТ и сопутствующей патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. СПб: Невский диалект; 2000.
2. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск: ОГМА; 1994.
3. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А. Метаболическая активность легких при воспалении в легких и бронхах. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб.: Нордмед-издат; 1998: 175–193.
4. Скиба В.П. Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный пролапс мембранозной стенки трахеи и бронхов). Пульмонология 1996; 2: 54–57.
5. Орлова А.Г. Нарушения легочного дыхания у больных с кистозной гипоплазией легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1977.
6. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. J.A.M.A. 1989; 262 (4): 523–528.
7. Дубилей Г.С. Восстановительное лечение больных с клинко-функциональными нарушениями кардио-респираторной системы при дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск; 1997.
8. Головской Б.В., Усольцева Л.В., Орлова Н.С. Наследственная дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача. Рос. семейн. врач 2000; 4: 52–57.
9. Гавалов С.М., Зеленская В.В. Дисморфогенез соединительной ткани и его влияние на течение некоторых хронических заболеваний у детей. Консилиум 2000; 1: 27–32.
10. Немцов В.И., Щемелинина Т.И. Роль воспалительных изменений бронхов в развитии и клинической реализации их гиперчувствительности и гиперреактивности. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб.: Нордмед-издат; 1998: 141–156.
11. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В. и др. Дифференциальная диагностика хронической обструктивной болезни легких при дисплазии соединительной ткани. В кн.: Тезисы докладов X Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2000: 338, 1250.
12. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Недоступ А.В. и др. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана. Кардиология 1995; 2: 55–58.
13. Пахновский И.М., Маринин В.Ф., Иванова И.Л. Гипервентиляционный синдром у больного с наследственной мезенхимальной дисплазией. Тер. арх. 1997; 3: 45–47.

14. *Lichodziejewcka B., Ktos J., Rezler J. et al.* Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 768–772.
15. *Зеленская В.В.* Особенности бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 1998.
16. *Кокосов А.Н.* Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. СПб.: Лань; 2002.
17. *Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Потапов В.В.* Бронхолегочный синдром при дисплазиях соединительной ткани. В кн.: Материалы IV Регионального симпозиума по ДСТ. Омск; 1994. 25–26.

Поступила 24.03.03

Научно-практическая конференция во Владимире

19–20 декабря 2003 г. в одном из красивейших городов Золотого кольца России — Владимире — прошла научно-практическая конференция молодых ученых НИИ пульмонологии Минздрава РФ и практикующих врачей Владимира.

Руководителями конференции выступили директор НИИ пульмонологии Минздрава РФ академик РАМН профессор А.Г.Чучалин и главный врач ЦРБ г. Владимира кандидат медицинских наук А.В.Кирюхин.

Доклады М.В.Гобуновой, С.В.Кулик, С.З.Батын, А.А.Аппаевой, Е.В.Шуваловой, Г.Э.Поливанова, Е.В.Сухаревой, А.В.Кирюхина затрагивали актуальные проблемы респираторной медицины. Особый интерес аудитории вызвали выступления, посвященные муковисцидозу, латексной аллергии, коронавирусам, лечению и реабилитации больных ХОБЛ и бронхиальной астмой.

Участники конференции имели возможность ознакомиться с достопримечательностями Владимирско-Суздальского края.

В целом мероприятие прошло в творческой дружеской обстановке, а прием москвичей владимирскими коллегами продемонстрировал русское гостеприимство и радушие.

С материалами этой и других конференций молодых ученых, регулярно организуемых НИИ пульмонологии Минздрава РФ, можно ознакомиться на Интернет-сайте института: institute.pulmonology.ru — в разделе "Конференции".



М.П.Сметанина

СЛУЧАЙ БЛАГОПОЛУЧНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

МУЗ "Кировская городская больница № 8"

Муковисцидоз (МВ, синонимы — кистозный фиброз поджелудочной железы, синдром Фанкони) — генетически детерминированное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, при котором формируется системная дисфункция экзокринных желез (экзокринопатия), приводящая к синтезу вязких секретов, в первую очередь, — респираторного и желудочно-кишечного тракта.

Впервые заболевание описано швейцарским педиатром *Фанкони* в 1936 г. Но четкое представление о муковисцидозе как системном поражении слизистых желез было дано патологоанатомом *Дороти Андерсен* в 1938 г.

В 1946 г. предложен термин "муковисцидоз" (лат. *tiscus* — слизь, *viscus* — вязкий). Вязкий бронхиальный секрет резко нарушает нормальное функционирование мукоцилиарного клиренса, приводит к инфицированию бронхиального содержимого и раннему формированию бронхиальной обструкции у больных МВ.

До недавнего времени МВ считали исключительно педиатрической проблемой, поскольку, как правило, больные погибали в раннем детстве. В последние годы благодаря прогрессу в диагностике и лечении МВ средняя продолжительность жизни при этом заболевании увеличилась до 16 лет в России и 29 лет в США и странах Западной Европы.

Из-за малой продолжительности жизни больных МВ, отсутствия точных данных о частоте этого заболевания у взрослых мы не обладаем точными статистическими данными о частоте вынашивания беременности и ее последствиях у пациенток, страдающих МВ.

Далее приводим собственное клиническое наблюдение благополучного исхода беременности у пациентки с МВ.

Больная М., 23 лет, поступила в пульмонологическое отделение городской больницы № 8 г. Кирова 27.12.02 по направлению врача женской консультации городской больницы № 8 с диагнозом: муковисцидоз, смешанная форма, с преимущественным поражением бронхолегочной системы, средней степени тяжести. Вто-

ричные двухсторонние бронхоэктазы, обострение. ДН II ст. Беременность 13 нед.

Больная направлена в связи с обострением экстрагенитальной патологии и с целью решения вопроса о возможности вынашивания беременности. При поступлении предъявляла жалобы на одышку в покое, усиливающуюся при любой физической нагрузке, кашель с умеренным количеством слизисто-гнойной вязкой мокроты, периодическую субфебрильную температуру, слабость.

Из анамнеза заболевания: с 6 мес. жизни — бронхиты, пневмония, неоднократно лечилась в стационаре по месту жительства. В 1994 г. обследована в НИИ фтизиопульмонологии по поводу туберкулезного инфицирования, откуда переведена во ВНИИ пульмонологии МЗ СССР г. Ленинграда, где установлен диагноз МВ. Генетическое исследование выявило мутацию гена F508, гетерозиготное состояние (характерное для МВ).

В 1997, 1998, 2001, 2002 гг. проходила обследование и лечение в стационаре НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова.

Симптомы заболевания постепенно прогрессировали. В 1994 г. — ЖЕЛ — в пределах нормы, умеренные нарушения бронхиальной проходимости, в 1997 г. — ЖЕЛ — 66,6 % от нормы, ОФВ₁ — 38,9 %, ОФВ₁/ЖЕЛ — 58,3 %. С 1997 г. признаки легочной гипертензии по ЭКГ- и ЭХОКС-данным. Микробная флора мокроты с 1994 г. представлена *St. aureus* и *H. influenzae*, с декабря 2002 г. *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*.

11.10.02 обратилась в женскую консультацию городской больницы № 8 г. Кирова по поводу задержки месячных, тест на беременность "+". На УЗИ органов малого таза 18.10.02 выявлена беременность малого срока (4 нед.).

27.11.02 проконсультирована пульмонологом больницы, дано заключение о возможности вынашивания беременности. Пациентка регулярно наблюдалась по поводу беременности в женской консультации и получала лечение у пульмонолога в поликлинике и на дому (бронхолитическую, муколитическую терапию, микросферические ферменты, поливитамины).

Ухудшение самочувствия отмечено с 20.12.02 — усиление одышки, появление субфебрильной температуры, слабости. Больная обратилась к терапевту по месту жительства, получала лечение на дому, в связи с утяжелением состояния 27.12.02 после осмотра пульмонолога и гинеколога госпитализирована в стационар.

Из анамнеза жизни: родилась и проживала до 1996 г. в одном из северных городов европейской части России, сейчас — в г. Кирове, в городской квартире.

Профессиональные вредности отрицает, инвалид II группы. Аллергоанамнез без особенностей. Вредные привычки отрицает.

При поступлении в стационар состояние пациентки расценено как тяжелое. При осмотре обращали на себя внимание пониженное питание (рост 164 см, вес 49,5 кг), выраженный акроцианоз и тахипноэ в покое (частота дыхательных движений — 26 в мин), подъем температуры до 37,1–37,5 °С. Кожные покровы сухие, периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка нормостеническая, симметрично участвует в дыхании, резистентность повышена. При перкуссии притупление звука над средними отделами справа, над остальными участками — коробочный звук. При аускультации множественные разнокалиберные хрипы, крепитация над средними отделами справа. Тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия 120 уд/мин, АД 130/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см. Периферических отеков нет. При проведении лабораторных методов исследования были выявлены анемия, лейкоцитоз, сдвиг влево, повышение СОЭ. (Исходный анализ крови: Нв 120 г/л, эр. $3,6 \times 10^{12}/л$, ЦП 1,0, лц $12,0 \times 10^9/л$, п/я 23 %, с/я 63 %, лф. 13 %, м 1 %, СОЭ 50 мм/ч.)

На ЭКГ — миграция водителя ритма в предсердиях с ЧСС 100 в мин. Электрическая ось сердца вертикальная. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Признаки нагрузки на правое предсердие.

Исследование функции внешнего дыхания выявило:

FVC — 36 %, FEV₁ — 19 %, FEV₁/FVC — 43 %, FEF_{25–75} — 13 %, PEF — 39 %.

При посеве мокроты выделены *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*. Рентгенообследование проводилось 27.12.02 в связи с крайней степенью тяжести состояния пациентки. Заключение: на R-грамме органов грудной клетки и правом боковом снимке грудная клетка эмфизематозной формы за счет горизонтального хода задних отделов ребер и расширения межреберных промежутков. Пневматизация верхушек и нижних отделов увеличена. Прозрачность центральных и нижнемедиальных отделов легочных полей снижена за счет очаговых теней сливного характера. Легочный рисунок на периферии обеднен. В центральных отделах легочный рисунок усилен, обогащен, деформирован, с участками грубой ячеистости и петлистости. Стенки бронхов в ортогональной проекции утолщены, деформированы, корни легких уплотнены, малоструктурны. Периферические ветви легочных артерий расширены, "обрублены". Поперечная тень сердца уменьшена, сердце выглядит "подвешенным" за счет низкого стояния диафрагмы (на уровне передних отделов 7-х ребер). Междолевая плевро утолщена. R-картина эмфиземы, пневмосклероза, двухсторонних бронхоэктазов, хронического легочного сердца. R-данные не противоречат МВ.

На основании результатов обследования больной поставлен диагноз: муковисцидоз, смешанная форма, с преимущественным поражением бронхолегочной системы, тяжелой степени, обострение; двухсторонние вторичные бронхоэктазы, обострение; ДН II ст.; хроническая легочная гипертензия II ст.; персистенция *Ps. aeruginosa*; беременность 13 нед.

Больная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. Терапия включала в себя цефтазидим 4 г/сут., ампициллин 8 г/сут., ингаляции Беродуала и Лазолвана через небулайзер, ацетилцистеин внутрь, антиагреганты, кинезиотерапию, кислородотерапию. За период лечения с 27.12.02 по 17.01.03 трижды проводились консилиумы при участии пульмонолога, гинеколога, реаниматолога, рекомендовавшие прерывание беременности по показаниям здоровья матери (ссылка на приказ № 302 Минздрава РФ, разд. VIII, ст. 5, 6). Больная от прерывания беременности категорически отказывалась.

17.01.03 в связи с улучшением клинико-функциональных показателей выписана и направлена на амбулаторное лечение у пульмонолога и наблюдение гинеколога.

С 17.02.03 по 21.02.03 пациентка находилась в отделении терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова с целью консультирования.

Поставлен диагноз: муковисцидоз, смешанная форма, средней степени тяжести; двухсторонние бронхоэктазы; вторичный хронический обструктивный бронхит; ДН II ст., период ремиссии; беременность 22 нед., умеренно опережающее развитие плаценты.

Рекомендовано прерывание беременности, от которого больная категорически отказалась. Проведено генетическое исследование у отца ребенка на носительство гена МВ. Результат отрицательный.

С апреля 2003 г. в комплексную небулайзеротерапию на дому включен Пульмозим (α-ДНК-аза) в дозе 2,5 мг ежедневно.

12.05.03 больная вновь госпитализирована в пульмонологическое отделение городской больницы № 8 г. Кирова в плановом порядке для подготовки к родам, в связи с наличием тяжелой экстрагенитальной патологии, беременности в сроке 33 нед. При поступлении состояние пациентки расценено как нетяжелое. Показатели ФВД на фоне лечения на дому Беротеком, Лазолваном, Пульмозимом через небулайзер улучшились (см. табл. 1):

FVC — 44 %, FEV₁ — 30 %, FEV₁/FVC — 73 %, FEF_{25–75} — 13 %, PEF — 39 %.

При посеве мокроты 13.05.03 вновь выделены *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*, в связи с чем был назначен курс антимикробной терапии: Фортум 6 г/сут внутривенно, Цефазолин 3 г/сут внутривенно в сочетании с бронхолитической, муколитической небулайзеротерапией, О₂-терапией.

19.05.03 консилиумом в составе пульмонолога, акушера-гинеколога, неонатолога, реаниматолога, было принято решение о досрочном родоразрешении пациентки по показаниям со стороны плода (досрочное созревание плаценты, фетоплацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, маловодие, хроническая внутриутробная гипоксия плода, тазовое предлежание).

21.05.03 в 8 ч 30 мин пациентка М. переведена в наблюдательное родильное отделение Кировского городского клинического родильного дома № 2, где 21.05.03 в 11 ч произведено кесарево сечение на 34-й нед. беременности под эпидуральной анестезией, в присутствии пульмонолога. Весь операционный период пациентка получала малопоточную масочную О₂-терапию в сочетании с бронхолитиками через небулайзер. SaO₂ в период операции — 96–98 %.

Родился живой недоношенный мальчик, вес 2 400 г, рост 47 см, с двукратным обвитием пуповины вокруг шеи, оценка по шкале Апгар — 6–7 баллов, с везикулостуллезом новорожденного, в связи с чем был переведен в боксированную палату интенсивной терапии Кировской детской областной клинической больницы.

Пациентка М. на третьи сутки переведена из родильного дома в отделение реанимации и интенсивной терапии МУЗ "Кировская городская больница № 8", где был завершен курс антимикробной терапии (Фортум, Цефазолин внутривенно). Подобрана бронхолитическая, муколитическая терапия. На фоне лечения самочувствие пациентки улучшилось, показатели ФВД в послеродовом

Таблица 1

Показатели ФВД	До лечения Пульмизимом и бронхолитиками	После лечения Пульмизимом, бронхолитиками, муколитиками
FVC, %	36	44
FEV ₁ , %	19	31
FEV ₁ /FVC, %	43	74
FEF _{25–75} , %	13	14
PEF, %	39	39

периоде не ухудшились, улучшились показатели крови: исчезла анемия, уменьшился лейкоцитоз, исчез сдвиг влево, снизилась СОЭ.

Анализ крови при выписке: эр. $4,1 \times 10^{12}/л$, Нв 130 г/л, ЦП 0,9, СОЭ 36 мм/ч, лц. $10,0 \times 10^9/л$, п/я 2 %, с/я 71 %, лф. 21 %, м 3 %.

03.06.03 пациентка М. выписана из стационара в состоянии ремиссии.

Ребенок выписан из Кировской ДОКБ 11.06.03 в удовлетворительном состоянии. Через 1 мес. прибавка в весе составила 1 кг, на смешанном вскармливании. По данным нейросонографии от 20.06.03 — легкие постгипоксические изменения, с угрозой развития гидроцефального синдрома. Наблюдается у педиатра и невролога по месту жительства.

Заключение: особенностью представленного наблюдения является редкость патологии, отсутствие достаточного опыта наблюдения, лечения и родоразрешения пациенток с МВ в муниципальных ЛПУ, в связи с чем автор статьи и администрация МУЗ "Кировская городская больница № 8" выражают благодарность медицинскому персоналу Кировского городского клинического родильного дома № 2 и Кировской областной детской клинической больницы за сотрудничество, Центру муковисцидоза взрослых НИИ пульмонологии Минздрава РФ (Москва) за помощь в обеспечении пациентки М. лекарственными препаратами.

Поступила 25.08.03

© ЧЕТИН М.В., 2004

УДК 616.233-003.7-053.2-07

М.В. Четин

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ, ДЛИТЕЛЬНО НАХОДЯЩИХСЯ В БРОНХАХ У ДЕТЕЙ

Эндоскопическое отделение МУЗ "Городская больница № 1";
Перинатальный центр, Ульяновск

Инородные тела встречаются в бронхах у пациентов любого возраста, но чаще всего у детей.

Целью проведенной исследовательской работы было показать на основании клинических примеров особенности проявлений аспирированных в бронхи инородных тел, имеющих внутри просвет. Приводим наши наблюдения:

Ребенок Г.Р., 6 лет, история болезни № 5276/596, поступил в пульмонологическое отделение МУЗ "Городская больница № 1" (Перинатальный центр) 13.07.99 с жалобами на кашель, "свистящее дыхание".

Со слов мамы мальчика записано: наблюдались явления бронхита с периодическими обострениями в течение последних 4 мес., по поводу чего ребенок регулярно получал амбулаторное лечение. Настоящее ухудшение началось 2 мес. спустя, когда внезапно появился кашель с выделением желтого цвета мокроты. Проводимое амбулаторное лечение с использованием бронхолитиков не имело положительного эффекта.

В стационаре проведены следующие исследования: 1. Анализ крови — нейтрофильный сдвиг влево. 2. Посев мокроты № 325 — *S. aureus*. 3. Рентгенография грудной клетки в прямой проекции (рис. 1): очаговых инфильтративных теней не выявлено. Корни структурны, синусы дифференцируются. 4. Спирография — умеренно выражены обструктивные нарушения дыхательной вентиляции легких. Проходимость бронхов снижена: умеренно — крупных, незначительно — мелких. Умеренно снижена пиковая скорость выдоха.

Проведено 2 курса антибактериальной терапии, курс ацетилцистеина (АЦЦ), ежедневное внутривенное введение Эуфиллина (при его отмене — ухудшение: появление грубых влаж-

ных хрипов в легких). Из-за отсутствия положительной динамики от проводимого лечения 3.08.99 под наркозом ребенку проведена диагностическая бронхоскопия, во время которой выявлено инородное тело правого главного бронха — рыбий позвонок со сквозным отверстием внутри (рис. 2а). Инородное тело удалено, произ-

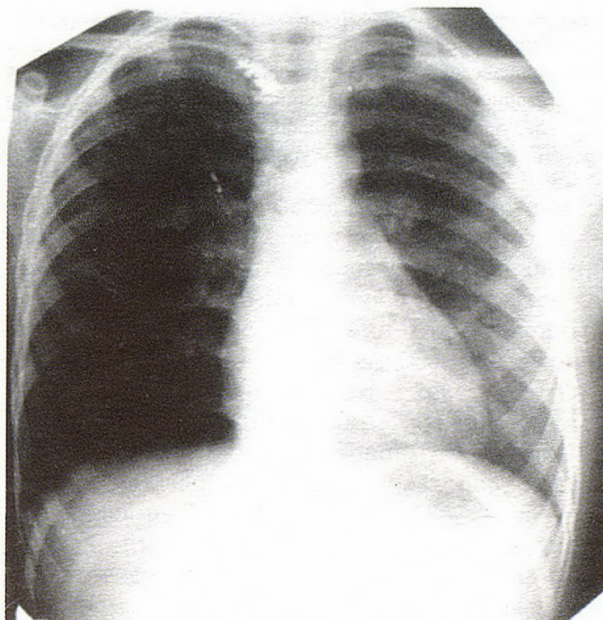


Рис. 1. Рентгенография грудной клетки ребенка Г.Р., 6 лет, в прямой проекции — инородное тело не определяется

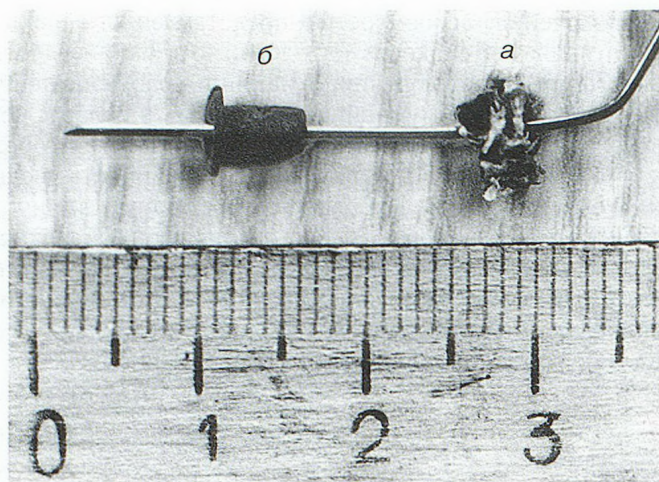


Рис. 2. а) инородное тело — рыбий позвонок со сквозным отверстием внутри; б) металлическое трубчатое инородное тело (имеет внутри просвет)

ведена бронхосанация физраствором. При целенаправленном распросе выяснилось, что мальчик в день внезапного "обострения бронхита" ел сушеную рыбу. Самочувствие ребенка улучшилось: мокрота стала отходить в небольшом количестве, слизистого характера. 06.08.99 ребенку проведена под наркозом санационная трахеобронхоскопия физраствором (на месте бывшего нахождения инородного тела — отечная, гиперемизированная слизистая, проходимость бронхов сохранена). Выписан в удовлетворительном состоянии через 10 дней после удаления инородного тела. Осмотрен через 5 мес. Состояние удовлетворительное, обострения бронхита за прошедшее время не было.

Ребенок У.А., 1 г. 1 мес., история болезни № 6095/994, поступил в наше лечебное учреждение 12.08.99 с жалобами на кашель с выделением обильного количества мокроты, повышенную температуру. Со слов мамы ребенка, он заболел 5 мес. назад, когда внезапно появился лающий кашель с выделением мокроты, повышение температуры. Состояние расценено как ларинготрахеит, проведено лечение в стационаре. После выписки — ежемесячное обострение в виде трахеита, по поводу чего ребенок регулярно получал амбулаторное лечение. Рентгенологического обследования не было произведено ни разу. В связи с отсутствием улучшения от амбулаторного лечения мальчик госпитализирован в стационар. На следующий день мама сообщила об обнаружении на кровати части швейной иглы без ушка, предположив, что ребенок

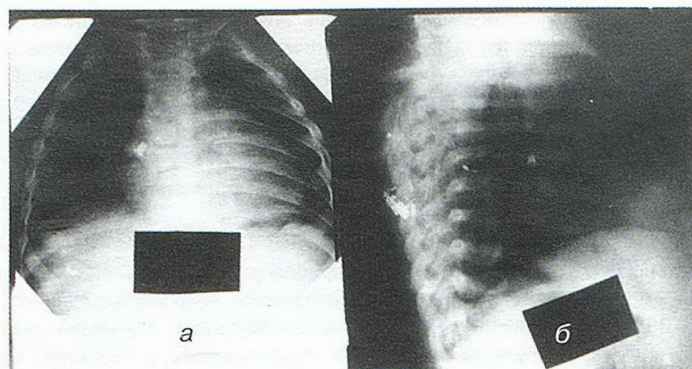


Рис. 3. Рентгенография грудной клетки ребенка У.А., 1 г.

а) прямая проекция — металлическое инородное тело;

б) боковая проекция — металлическое инородное тело (признаков ателектаза нет)

мог проглотить остаток иглы. Произведены обзорные рентгенографии брюшной полости и грудной клетки, при этом выявлено другое инородное тело в проекции правого бронха. На боковой рентгенограмме ателектаза нет (рис. 3), других инородных тел не выявлено. В этот же день произведена бронхоскопия под наркозом: в правом главном бронхе выявлено трубчатое металлическое инородное тело, имеющее просвет, через который сохранялась частичная проходимость бронха (рис. 2б). Инородное тело удалено, произведена санация физраствором. В последующем — две санационные бронхоскопии физраствором (на месте бывшего инородного тела — отечная слизистая с наличием грануляции, незначительно суживающие просвет). Выздоровление. Осмотрен через 4 мес. — растет и развивается соответственно возрасту, из перенесенных заболеваний — однократно ОРЗ.

Выводы

1. Инородные тела с просветом внутри частично сохраняют проходимость бронха, что при отсутствии указаний на аспирацию может привести к запоздалой диагностике.
2. Трахеобронхоскопия показана, если нет эффекта от консервативного лечения даже при отсутствии рентгенологических признаков обтурации бронхов.

Поступила 01.03.2000

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала "Пульмонология" призывает авторов к активному сотрудничеству и просит внимательно ознакомиться с приведенными ниже правилами подготовки и оформления статей, предоставляемых для публикации, тщательное соблюдение которых облегчит Вашу и нашу работу, сократит правку и ускорит срок публикации материала.

Общие правила

Статья (в 2 экз.) может быть передана или выслана по почте в редакцию (наш адрес: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., д.32/61, НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала "Пульмонология").

В конце статьи необходимо указать: фамилию, имя, отчество (полностью) автора, точный адрес, включая почтовый индекс, телефон с указанием кода города, адрес электронной почты. На последней странице должны быть проставлены собственноручные подписи всех авторов. К статье должны быть приложены завизированное руководителем и заверенное круглой печатью официальное направление от учреждения, на базе которого выполнена работа, и экспертное заключение.

Кроме того, в редакцию следует передать электронную версию статьи либо на дискете 3.5", либо по электронной почте (*e-mail: pulmo@pulmonology.ru*).

Электронная версия должна содержать полный текст статьи, включая название, имена авторов, резюме, таблицы, рисунки и список литературы. Текст должен быть сохранен в формате редактора *Word for Windows*. Полутоновые иллюстрации (фотографии, рентгенограммы) в электронной версии должны быть предоставлены в виде отдельных файлов в формате *TIFF*, *BMP* или *JPEG* с разрешением 300 dpi, причем степень сжатия файлов в формате *JPEG* должна быть невысокой.

Правила оформления статьи

Текст статьи должен быть напечатан с одной стороны белой бумаги формата А4. Текст следует набирать шрифтом *Times New Roman* размером 14 с полуторным интервалом. Размеры полей: левое — 30 мм, правое — не менее 10 мм, верхнее и нижнее — не менее 20 мм.

На первой странице следует указать инициалы и фамилию автора или авторов и название статьи. Для лучшего восприятия настоятельно рекомендуем выбирать краткие названия, отражающие суть исследования. Далее, с новой строки, указывается полное название учреждения, на базе которого была выполнена работа (фамилию руководителя учреждения, кафедры и т. д. приводить не следует).

Предоставляемые для публикации статьи должны соответствовать "Единым требованиям к рукописям,

представляемым в биомедицинские журналы", разработанным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (*International committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med* 1997; 126: 36–47). С русской версией этого документа Вы можете ознакомиться в Интернете: <http://www.mediasphera.aha.ru/recom/recomen.htm>.

Объем оригинального исследования, не должен превышать 10 страниц, казуистического сообщения — 4, рецензии — 5, обзора литературы — 12 страниц.

Рецензия книги не должна носить характера аннотации, в ней необходимо раскрыть сущность работы с указанием ее достоинств и недостатков.

В публикациях следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией. Статья должна быть написана грамотно, текст и остальной материал — тщательно выверены.

На полях статьи необходимо разъяснить все неоднозначные элементы: латинские и греческие буквы, индексы (надстрочные и подстрочные), прописные (М) и строчные (м) буквы, сходные по написанию цифры и буквы (О — буква и 0 — цифра).

Библиографический список

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы. В список литературы следует включать работы отечественных и зарубежных авторов за последние 7 лет. Ссылки на более ранние публикации допускаются только в случае необходимости.

В оригинальной статье допускается цитирование не более 15, в обзоре — не более 60 источников. В список литературы не могут быть включены неопубликованные работы и учебники.

Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, библиографические ссылки — пронумерованы. Сноски в тексте статьи следует приводить в квадратных скобках в строгом соответствии с номерами в пристатейном списке литературы. Список литературы составляется строго по мере цитирования. Работы иностранных авторов чередуются (в порядке упоминания) с работами отечественных. В список литературы не следует включать источники, ссылки на которые отсутствуют в тексте статьи.

В статьях, имеющих до трех авторов, следует указывать фамилии всех авторов; в статьях, написанных коллективом более трех авторов, необходимо указывать первых трех, а далее — "и др.". В монографиях, имеющих до четырех авторов, следует указывать всех авторов; в монографиях, написанных коллективом более четырех авторов, после заглавия через косую черту указывают фамилии первых трех, а далее — "и др.", причем инициалы ставятся после фамилии.

В монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после заглавия книги через двоеточие необходимо указывать язык, с которого сделан перевод (например: Пер. с англ.).

Редакторы отечественных и иностранных книг указываются перед заглавием книги, причем после фамилии редактора русскоязычного издания в скобках пишется "ред.", а после фамилии редактора иностранно издания через запятую — "ed." ("Hrsg." — для изданий на немецком языке).

В заглавиях иностранных журналов все слова пишут с прописной буквы, в заглавиях иностранных книг — со строчной, за исключением названий на немецком языке (существительные — с прописной буквы).

При ссылках на книги следует указывать место издания (город), после двоеточия — издательство, после точки с запятой — год издания. Если у книги два места издания, приводить следует оба, отделяя их друг от друга точкой с запятой.

При описании библиографических источников выходные данные следует указывать в следующем порядке, с соблюдением определенной орфографии:

- *статьи из журналов и продолжающиеся издания*: фамилия или фамилии авторов, инициалы, название статьи, точка, название журнала (после названия точка не ставится), год, том, номер выпуска в круглых скобках, двоеточие, страницы (от и до через тире).
[Пример: *Lancet* 2001; 53 (1): 15–19;]
- *монографии*: фамилия или фамилии авторов, инициалы, название монографии (полностью раскрывая все слова), точка, номер повторного издания, точка, место издания (город), двоеточие, издательство, точка с запятой, год издания.
[Пример: М.: Наука; 1993;]
- *статьи из сборников*: фамилия или фамилии авторов, инициалы, название статьи, точка, далее — "В кн.:", название сборника, точка, место издания, двоеточие, издательство, точка с запятой, год издания, точка, страницы (от и до через тире);
- *автореферат*: фамилия или фамилии авторов, инициалы, полное название автореферата (без сокращений), двоеточие, с заглавной буквы — на соискание какой степени и в какой области наук защищена диссертация, точка, место издания, точка с запятой, год издания;
- *авторские свидетельства и патенты*: сокращенное указание авторского свидетельства или патента ("А.с." или "Пат."), номер, страна, название, через косую черту — фамилия автора, инициалы, источник опубликования.

Таблицы

Все таблицы следует пронумеровать арабскими цифрами согласно первому упоминанию в тексте и снабдить заголовками. Дублирование материала в виде таблицы и рисунка не допускается.

Информация в однотипных таблицах должна размещаться единообразно. Каждый столбец должен иметь краткий заголовок, соответствующий его содержанию. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, необходимо размещать в примечаниях.

Предельное число знаков в строке таблицы — 100 (включая пробелы). Соблюдением такого количества знаков достигаются оптимальные емкость строки и расположение материала — без дополнительной правки. Таблицу с большим числом знаков в строке необходимо перестроить.

Места, где в тексте статьи должны быть таблицы или иллюстрации, следует пометить на левом поле страницы квадратом, в котором указывается номер таблицы или рисунка.

Химические формулы

Химические формулы (кроме простейших, типа NO, H₂SO₄) и схемы реакций нумеруют арабскими цифрами в скобках и помещают в конце абзаца со ссылкой в тексте на них. Порядковые номера одиночных формул и схем помещают в правом краю страницы.

Иллюстрации

Объем иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы, графики, схемы) должен быть минимальным. Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру и масштабу.

Полутоновые иллюстрации (фотографии, рентгено- и томограммы, и т.п.) следует предоставлять на глянцевого бумаги размером 9 x 12 см. Фотографические отпечатки должны быть четкими и контрастными. Предоставление распечаток на принтере или ксерокопий не допускается. На фотоснимках не должно быть пятен, загибов, следов продавливания, изломов, царапин и других механических повреждений. Все пометки (в случае необходимости таковых) должны быть сделаны на втором экземпляре фотографии или на подклеенной к ней кальке. На обороте каждого изображения простым мягким карандашом без нажима необходимо нанести его номер, фамилию автора и название статьи, а также обозначить верх и низ.

Все иллюстрации следует пронумеровать арабскими цифрами в соответствии с первым упоминанием в тексте и снабдить подписями. Подписи к рисункам предоставляются на отдельном листе с указанием названия статьи и фамилии автора. Сначала приводится общая подпись к рисунку, а затем объясняются все цифровые или буквенные обозначения. В пояснениях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски и увеличение.

Резюме

Статьи, описывающие оригинальные исследования, обязательно должны сопровождаться кратким

резюме на русском и английском языках (объемом не более 1 страницы), начинающимся с названия статьи, инициалов и фамилий авторов. Резюме в сжатой форме должно отражать материалы и методы исследования, содержание работы и выводы. На основании резюме читатель должен составить представление о предмете исследования и его новациях. Все сокращения в резюме должны быть развернуты.

Сопроводительные материалы

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указать вид, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных строго в соответствии с "правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных", утвержденными приказом Минздрава РФ.

Если статья возвращается автору на доработку, исправление или сокращение, то вместе с исправленным текстом автор статьи должен вернуть в редакцию и первоначальный вариант. Датой поступления статьи считается дата поступления переработанного текста.

Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или представлены для публикации в другие журналы, не допускается.

Статьи, оформление которых не соответствует указанным правилам, возвращаются авторам без рассмотрения редакционной коллегией журнала.

О том, на каком этапе редакционной работы находится в данный момент представленная к публикации статья, Вы можете узнать, посетив специальную страницу нашего Интернет-сайта со списком статей в редакции (www.pulmonology.ru).

11–12 октября 2004 г. в Баку пройдет II съезд фтизиатров и пульмонологов Азербайджана, приуроченный к 60-летию НИИ легочных заболеваний Минздрава Азербайджана.

Научная программа съезда

1. Клиника, диагностика и лечения туберкулеза:

- эпидемиология;
- патоморфоз;
- микробиология;
- иммунология;
- эндоскопия;
- лучевая диагностика;
- дифференциальная диагностика;
- резистентные формы;
- туберкулез у детей и подростков;
- сочетанные поражения;
- внелегочный туберкулез;
- туберкулез и ВИЧ-инфекция;
- туберкулез и наркомания;
- хирургия;
- интенсивная терапия;
- ДОТС-программа;
- реабилитация.

2. Клиника, диагностика и лечение неспецифических заболеваний легких:

- бронхиальная астма;
- ХОБЛ;
- саркоидоз;
- рак легкого;
- пневмонии;
- бронхоэктатические болезни;
- пороки развития;
- диссеминированные заболевания легких;
- редкие заболевания легких;
- наследственные болезни легких;
- новые лекарственные препараты;
- реабилитация.

Рабочие языки съезда: азербайджанский, русский, английский.

Адрес организационного комитета съезда: НИИ легочных заболеваний Минздрава Азербайджана, г. Баку, AZ1118, ул. Е.Сулейманова, квартал 2914, Азербайджанская Республика.

Факс: (99412) 21-50-87; тел.: (99412) 21-22-62, (99412) 93-10-33;

<http://www.lung.med.az>; e-mail: fma@who.baku.az (оргвопросы); lung@online.az (отправка тезисов).



Новости ERS



14-й ежегодный Конгресс ERS состоится с 4 по 8 сентября 2004 г. в Глазго (Шотландия). В работе Конгресса примут участие более 9 000 представителей респираторной медицины Европы. Научная программа Конгресса посвящена различным аспектам профилактики, диагностики и лечения болезней органов дыхания и включает 50 основных симпозиумов, 80 научных сессий и 35 тематических постерных сессий, 22 школы последипломного обучения, 20 круглых столов с ведущими профессорами Европы, более 20 симпозиумов, проводимых при поддержке ведущих фармакологических компаний. С полной версией научной программы Конгресса можно ознакомиться на сайте ERS по адресу www.ersnet.org.

Место проведения

Глазго является одной из крупнейших столиц Европейской культуры. Этот город стал домом более чем для 200 шотландских художественных организаций. В городе насчитывается более 20 музеев и галерей. На берегу реки Клайд бывшие корабельные доки трансформированы в прекрасный футуристический выставочный центр, где проводятся разнообразные научные конгрессы и музыкальные шоу. Глазго один из самых известных английских центров розничной торговли за исключением Лондона. Здесь Вы найдете множество магазинов от громадных, иногда занимающих всю улицу, до небольших бутиков, где продаются уникальные штучные изделия из овечьей шерсти.

В окрестностях Глазго путешественника ожидают чарующие глаз пейзажи Шотландии — озера и узкие горные долины с величественными лугами сменяются величественными замками середины XVII века. По окончании работы Конгресса для участников будут организованы экскурсии, которые позволят лично прикоснуться к волшебству природы Шотландии.

Регистрация

Первичная регистрация участников Конгресса будет проводиться начиная с апреля 2004 г. на сайте ERS по адресу: www.ersnet.org. Кроме того, можно зарегистрироваться направив в регистрационный офис ERS заполненную регистрационную форму, которая будет распространяться начиная с апреля 2004 г. вместе с полной программой Конгресса. Размер регистрационного взноса различается для разных категорий участников.

Полный регистрационный взнос 615€ (455€ — для членов ERS) предусматривает возможность посещения выставки, церемонии открытия, научных симпозиумов, включает сумку участника Конгресса с финальной программой и сборником тезисов, а также единую транспортную карту, позволяющую пользоваться всеми видами городского транспорта во время проведения Конгресса.

"Молодежный" регистрационный взнос 355€ (270€ — для членов ERS) предназначен для лиц, родившихся после 1 января 1969 г. Для подтверждения даты рождения Вы должны предоставить в оргкомитет Конгресса фотокопию паспорта с указанием даты Вашего рождения.

Регистрационный взнос для "участников не врачей" 285€ (210€ — для членов ERS) предусматривается для медицинских сестер, физиотерапевтов, студентов, работников фарминдустрии и т. д. Для регистрации необходимо одновременно с регистрационной формой направить в адрес оргкомитета Конгресса фотокопию студенческого билета или письмо с места работы.

Участник, зарегистрировавшийся в качестве "сопровождающей персоны" (80€) получает возможность посещения церемонии открытия Конгресса и выставки, а также карточку для проезда на транспорте. Обратите внимание, что такая регистрация не предусматривает посещение научных симпозиумов и школ, а также получение портфеля участника с публикациями Конгресса.

Регистрация для участия в Конгрессе осуществляется до 1 августа 2004 г. При регистрации до 15 июня 2004 г. предусмотрена 25%-ная скидка. Обратите внимание, что посещение последипломных курсов и круглых столов не входят в стоимость регистрационного взноса и оплачиваются отдельно (70€ — для членов ERS).

Размещение

Участники Конгресса могут зарезервировать места в гостиницах непосредственно с сайта ERS по адресу: www.ersnet.org. Ориентировочные цены на размещение в отелях разной категории:

Категория отеля	Одноместный номер, €	Двухместный номер, €	Депозит, €
A (4–5*)	150–255	160–275	550
B (3–4*)	100–150	100–160	320
C (3*)	75–100	75–130	260
D (2–3*)	40–75	50–100	220
Университетский городок	20–40	50–60	полная предоплата

Пребывание во всех отелях включает завтрак. Номера оснащены душем (ванной), туалетом, телефоном, радио, телевизором. Отели категории 4–5* обычно имеют собственный ресторан, бар, зону отдыха и бильярд. После 15 июня 2004 г. группа бронирования отелей не сможет гарантировать предоставление места в отеле ни одной из категорий. Предупреждаем, что некоторые отели могут потребовать полной предоплаты не позднее 30 июля 2004 г. Подробная информация о правилах резервирования мест в отелях предоставляется при проведении регистрации на сайте ERS по адресу: www.ersnet.org.

Обращаем Ваше внимание, что членам ERS от Российской Федерации предоставляется также специальная информационная поддержка, которой Вы можете воспользоваться, связавшись с национальным делегатом ERS от России Бабаком Сергеем Львовичем (e-mail: ers@pulmonology.ru).

Конгресс в Москве

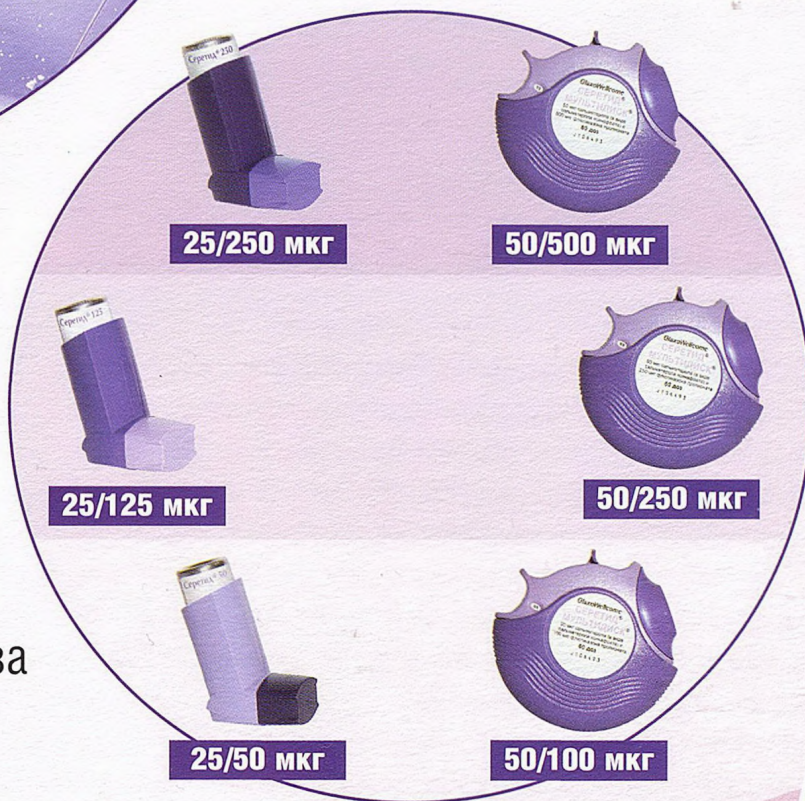
В рамках взаимодействия и интеграции представителей респираторной медицины России и Европейского респираторного сообщества впервые в Москве с 22 по 26 июня 2004 г. пройдет 3-й Международный конгресс Международного союза по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями (IUATLD) совместно с 14-м Национальным конгрессом по болезням органов дыхания. В рамках Конгресса 25 июня состоится совместная пресс-конференция Российского респираторного общества и ERS и презентация выпуска "Белой книги". Подробную информацию об этом мероприятии Вы сможете получить, посетив специальную страницу на сайте журнала "Пульмонология" по адресу: congress.pulmonology.ru.



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



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.¹
- ▲ Значительное улучшение функции легких.²⁻⁴
- ▲ Значительное снижение частоты обострений и улучшение качества жизни больных ХОБЛ.^{2,3}
- ▲ Хорошая переносимость и высокая безопасность.¹⁻³

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 М₃-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



**Boehringer
Ingelheim**

Московское представительство
Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ
119049 Москва, Донская ул., 29/9, стр.1
Телефон (095) 411-7801