ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

6'2003

2
1753780

2003/6

Новый мир возможностей лечения хронической обструктивной болезни легких

Открой дыхание!

СПИРИВА® (тиотропия бромид)

- Превосходный и
  ХОБЛ любой степ
- Значительное улу
- Значительное сн
  и улучшение каче
- Хорошая переноси

ЛИТЕРАТУРА: 1. Data on file. Ingelheim, Germany: Boehringer Ingelheim, 2001. 2.
Eur Respir J. 2002 Feb; 19(2): 217-24. 3. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst A
4. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED et al. A 6-month, placebo-controlled stuc

Одна ингаляция в день

SPIRIVA®
(tiotropium)

ОТКРОЙ ДЫХАНИЕ

Спи
про
в с
Хар

ый блокатор M_3-рецепторов)
с помощью 1 ингаляции (18 мкг)
енным карманным ингалятором
002

Сп
ос
в г

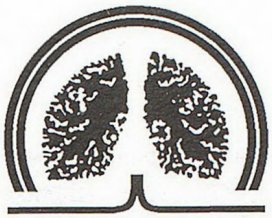
естное продвижение Спиривы®
ацией о препарате обращайтесь

Pfizer
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) 788-6140

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



6'2003

Научно-практический журнал

Выходит 6 раз в год

Основан в 1990 году

Бронхиальная астма

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. (Екатеринбург), ЯННУС Л.Э. (Таллин), VOISIN C. (Франция), DIECKERSMAN R. (Германия)

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

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61
НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала "Пульмонология"
телефон/факс 465-48-77
E-mail: *pulmo@dol.ru*
http://www.pulmonology.ru

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

Зав. редакцией *Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ*

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Редактор *С.Н.Авдеев*
Корректор *Т.Д.Малышева*
Перевод *С.Ю.Чикина*

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

Подписано в печать 06.01.2004. Формат 84x108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.
Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1—1100). Заказ 20.

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

ГОУ ВПО ММА им. И.М.СЕЧЕНОВА
Центральная научная медицинская библиотека
153780

© Пульмонология, 2003

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

Лютина Е.И., Курилова Т.Н., Манеров Ф.К., Федосова И.А., Каравашкина С.С. К вопросу о распространенности бронхиальной астмы 6

Оригинальные исследования

Федин А.Н., Нур М.М., Кривченко А.И., Сурков К.Г. Влияние дексаметазона на ацетилхолиновые и гистаминовые реакции гладкой мышцы трахеи и бронхов крысы 11

Биджани Х., Могадамния А.А., Ислами Халили Е. Внутривенное применение сульфата магния в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой, не отвечающих на традиционную терапию 16

Ярцев С.С. Значение ROC-анализа для определения диагностической эффективности вентиляционных показателей у больных бронхиальной астмой 20

Машенцева Е.В., Ягода А.В., Маскина А.В., Позднякова О.Ю. Лечение рефлюксиндуцированной бронхиальной астмы . . 25

Левашов М.И., Березовский В.А. Акустическая оценка времени замещения азота гелием при исследовании процесса внутрилегочного смешивания газов 28

Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Сычев В.В., Лозинская Ю.А., Овсянников Е.С. Спектральная туссофонобарография — метод оценки обратимости бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой 32

Чикина С.Ю., Неклюдова Г.В., Копылев И.Д., Пашкова Т.Л., Кореневская Т.А., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Легочная гипертензия у ликвидаторов Чернобыльской аварии . . . 37

Антонова Е.А., Желенина Л.А., Ладинская Л.М. Импульсная осциллометрия — новый метод функциональной диагностики бронхиальной астмы у детей младшего возраста . 42

Невзорова В.А., Майстровская Ю.В., Чкаловец И.В., Майстровский К.В., Кочеткова Е.А. Исследование содержания метаболитов оксида азота, α_1-кислого гликопротеина и его гликоформ в конденсатах выдыхаемого воздуха больных бронхиальной астмой 46

Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Лиханов А.В., Карцева Т.В. Динамика распространенности бронхиальной астмы у детей в Новосибирске 51

Евсюкова Е.В., Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Хавинсон В.Х. Патогенез, диагностика и эффективное лечение пептидами эпифиза аспириновой бронхиальной астмы 57

Барламов П.Н., Суровцева М.В., Шутов А.А., Щекотов В.В. Нейрореспираторный синдром у больных бронхиальной астмой 64

Пунин А.А., Старовойтов В.И., Ковалева С.В., Листратенков В.В. Скорая медицинская помощь как критерий оценки эффективности антиастматической программы 70

Овчаренко С.И., Передельская О.А., Морозова Н.В., Маколкин В.И. Небулайзерная терапия бронхолитиками и суспензией пульмикорта в лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы 75

Марченко В.Н., Трофимов В.И., Александрин В.А., Носкин Л.А., Пивоваров В.В. Влияние функциональных проб на вариабельность сердечного ритма у больных бронхиальной астмой 83

Задионченко В.С., Гринева З.О., Погонченкова И.В., Свиридов А.А. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких 88

Соболев В.А., Головской Б.В. Особенности кардиореспираторных взаимоотношений при заболеваниях легких с обструктивным и рестриктивным типами нарушений вентиляции . 93

Чичерина Е.Н., Шипицына В.В., Малых С.В. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой 97

CONTENTS

Editorial column

Editorial

Lyutina E.I., Kurilova T.N., Manerov F.K., Fedosova I.A., Karavashkina S.S. To the issue of bronchial asthma prevalence

Original studies

Fedin A.N., Nur M.M., Krivchenko A.I., Surkov K.G. Influence of dexamethasone on acetylcholine and histamine response of smooth muscles of rat trachea and bronchi

Bijani Kh., Moghadamnia A.A., Islami Khalili E. Intravenous magnesium sulfate as an adjunct to the treatment of severe asthmatic patients not responding to the conventional therapy

Yartsev S.S. ROC-analysis in determination of diagnostic importance of ventilation parameters in bronchial asthma patients

Mashentseva E.V., Yagoda A.V., Maskina A.V., Pozdnyakova O.Yu. Therapy of reflux-induced bronchial asthma

Levashov M.I., Berezovsky V.A. Acoustic evaluation of the nitrogen washout time to study the process of intrapulmonary gas mixture

Semenkova G.G., Provotorov V.M., Sychyov V.V., Lozinskaya Yu.A., Ovsyannikov E.S. Spectral tussophonobarography as a method for evaluation of the airway obstruction reversibility in asthma patients

Chikina S.Yu., Nekliudova G.V., Kopylev I.D., Pashkova T.L., Korenevskaya T.A., Cherniaev A.L., Chuchalin A.G. Pulmonary hypertension in Chernobyl clean-up workers

Antonova E.A., Zhelenina L.A., Ladinskaya L.M. Impulse oscillometry is a new functional method to diagnose bronchial asthma in infants

Nevzorova V.A., Maistrovskaya Yu.V., Chkalovets I.V., Maistrovsky K.V., Kochetkova E.A. Investigation of nitric oxide metabolites and α_1-acid glycoprotein with its glycoforms in exhaled breath condensate of bronchial asthma patients

Kondiurina E.G., Elkina T.N., Likhanov A.V., Kartseva T.V. Dynamics of child's bronchial asthma spread in Novosibirsk

Evsyukova E.V., Fedoseev G.B., Petrischev N.N., Khavinson V.Kh. Natural history, detection and effective therapy with epiphysis peptides of aspirininduced bronchial asthma

Barlamov P.N., Surovtseva M.V., Shutov A.A., Schekotov V.V. Neuro-respiratory syndrome in bronchial asthma patients

Punin A.A., Starovoitov V.I., Kovaleva S.V., Listratenkov V.V. Emergency care service as a criterion of efficacy of Asthma Program

Ovcharenko S.I., Peredelskaya O.A., Morozova N.V., Makolkin V.I. Nebulized bronchodilators and Pulmicort in therapy of severe exacerbation of bronchial asthma

Marchenko V.N., Trophimov V.I., Alexandrin V.A., Noskin L.A., Pivovarov V.V. Influence of functional tests on the heart rate variability in bronchial asthma patients

Zadionchenko V.S., Grineva Z.O., Pogonchenkova I.V., Sviridov A.A. Cardiac arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary diseases

Sobolev V.A., Golovskoy B.V. Cardiorespiratory interrelation in lung diseases with obstructive and restrictive ventilation disorders

Chicherina E.N., Shipitsina V.V., Malykh S.V. Comparative characteristics of clinical and functional disorders of cardiac-and-vascular system in patients with chronic obstructive bronchitis and bronchial asthma

Обзоры

Овчаренко С.И., Голикова Е.П. Спирива — эффективный препарат, уменьшающий одышку и частоту обострений при хронической обструктивной болезни легких (данные клинических испытаний 103

Шапорова Н.Л., Петрова М.А., Трофимов В.И. Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза и лечения 108

Яковлев С.В., Ютанова Н.С. Кларитромицин — полусинтетический макролидный антибиотик для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей 113

Лекции

Княжеская Н.П., Потапова М.О. Бронхиальная астма и нестероидные противовоспалительные препараты 117

Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., Ноников В.Е., Стрекачев А.Ю., Дубровская Н.В. Моксифлоксацин улучшает долговременный прогноз у больных с инфекционным обострением хронического бронхита 121

Юбилейные даты

Хадарцев Александр Агубечирович. К 60-летию со дня рождения 125

Новости ERS

Reviews

Ovcharenko S.I., Golikova E.P. Spiriva is an effective drug reducing dyspnoe and exacerbation rate in COPD (clinical search findings) 103

Shaporova N.L., Petrova M.A., Trofimov V.I. Severe bronchial asthma: pathogenesis, clinical features and management 108

Yakovlev S.V., Yutanova N.S. Clarithromycin is a semisynthetic macrolid antimicrobial drug for treatment of community-acquired respiratory infections 113

Lections

Knyazheskaya N.P., Potapova M.O. Bronchial asthma and non-steroid antiinflammatory drugs 117

Dvoretsky L.I., Yakovkev S.V., Nonikov V.E., Strekachev A.Yu., Dubrovskaya N.V. Moxifloxacin improves long-term prognosis in patients with infectious-dependent exacerbation of chronic bronchitis 121

Anniversaries

By the 60th anniversary of A.A.Khadartsev 125

ERS news

НА ОБЛОЖКЕ

ИВЕРСКАЯ ИКОНА ПРЕСВЯТОЙ БОГОРОДИЦЫ

В IX веке, во времена гонения на святые иконы, в Никеи один из воинов ударил копьем в лик Богоматери, и тотчас из иконы потекла кровь. Пораженный увиденным воин в раскаянии пал перед иконой. Желая спасти от поругания святыню, одна благочестивая вдова после усердной молитвы опустила икону в море. Икона, стоя прямо, двинулась по морю.

Однажды монахи Иверского монастыря святой Горы Афон увидели на море огненный столп, который шел от иконы, стоящей на воде. Явление продолжалось несколько дней и ночей. При приближении иноков икона удалялась от них. Пресвятая Богородица явилась во сне преподобному старцу Гавриилу и сказала, чтобы он с верою пошел по воде и взял икону. Иноки построили надвратную церковь в честь Богоматери, в которой икона находится и в настоящее время. Промыслом Божиим сын никейской вдовы принял монашество в Афонском монастыре, и от него иноки узнали предисторию иконы.

О чудотворной Иверской иконе Пресвятой Богородицы узнали в России. Был заказан список. 13 октября 1648 г. икона была привезена с Афонского Иверского монастыря в Москву. У Воскресенских ворот, где ее торжественно встречали, была построена часовня, Иверская. Для нее был написан другой список, получивший наименование московского. Господь прославил Иверскую икону Божией Матери многими чудесами и знамениями. Ныне эта икона находится в Храме Воскресения Христова в Сокольниках. Иверская часовня, разрушенная в годы гонений на Церковь в 1929 г., восстановлена в октябре 1995 г. Ко дню ее открытия в Москву со святой Горы Афон прибыл новый список с чудотворной Иверской иконы.

Почитание Иверской иконы распространилось по всей русской земле. Она считается покровительницей Москвы. Москвичи по доброй старой традиции приходят в Иверскую часовню, чтобы взять благословение Пресвятой Богородицы на начало добрых дел, перед дорогой, помолиться в разрешении сложных жизненных ситуаций.

Т.Л.Гончарова

Редакционная колонка

Уважаемые читатели, вы держите в руках 6-й номер журнала "Пульмонология", которым заканчивается 2003 г. В уходящем году мы уделяли большое внимание проблеме бронхиальной астмы — в России было создано новое федеральное руководство по лечению бронхиальной астмы, внедрены медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения, а также претерпела существенную редакцию формулярная система по бронхиальной астме. Значительная часть материалов этого номера также посвящена актуальным вопросам астмологии. Две статьи номера — *Е.И.Лютиной и соавт.* и *Е.Г.Кондюриной и соавт.* — посвящены изучению распространенности бронхиальной астмы у детей в Новокузнецке и Новосибирске. Хотелось бы особенно отметить, что оба эти эпидемиологические исследования выполнены по стандартизованным протоколам программы "Международное исследование астмы и аллергии у детей".

В этом номере вы встретитесь с работами, которые вновь привлекут внимание к ингаляционной терапии глюкокортикостероидными препаратами, которая в качестве базисной терапии стала первостепенной для российских пульмонологов и аллергологов в лечении больных, страдающих этой формой легочной патологии.

Необходимо подчеркнуть, что усиливается комплекс исследований, которые касаются сочетанных заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Ряд работ, которые вы найдете в этом номере, посвящены изучению дыхательной аритмии и аритмиям сердечно-сосудистой системы. Это область, которая в последнее время мало разрабатывалась, но сегодня с приходом новых диагностических технологий, позволяющих провести интегральную оценку работы кардиореспираторной системы, приобретает особое “звучание".

Хотелось бы привлечь ваше внимание к статье, освещающей некоторые особенности бронхиальной астмы, развивающейся при гастроэзофагеальном рефлюксе. Это широко распространенная, но часто выпадающая из поля зрения врача проблема, которая требует своевременной диагностики. Необходимо отметить, что традиционное лечение малоэффективно, так как не учитывает важный патогенетический механизм, способствующий нестабильности течения бронхиальной астмы.

Вновь возвращаем вас к работам, которые проф. *В.М.Провоторов* проводил еще в 80-е годы XX века. Это спектральная туссофонобарография — оригинальный метод, позволяющий оценить обструкцию дыхательных путей. Надо сказать, что Россия в этой области сохраняет приоритет по оценке дыхательных шумов и цикл работ, выполненных проф. *В.М.Провоторовым,* действительно, является прогрессивным.

В обзорной статье *Н.Л.Шапоровой, М.А.Петровой* и *В.И.Трофимова* "Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза, клиники и лечения" обсуждается такой важный вопрос, как соотношение диагнозов ХОБЛ и астмы тяжелого течения. Приводятся данные о фенотипических особенностях бронхиальной астмы тяжелого течения, в частности о цитокиновом профиле, содержании других биологически активных веществ.

Кроме указанных материалов, в этом номере журнала представлен также ряд других материалов по важным аспектам клинической пульмонологии, в частности продолжена серия публикаций, посвященных развитию патологии легких у ликвидаторов Чернобыльской аварии.

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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–036.2

Е.И.Лютина, Т.Н.Курилова, Ф.К.Манеров, И.А.Федосова, С.С.Каравашкина

К ВОПРОСУ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей

Бронхиальная астма (БА) у детей является чрезвычайно актуальной проблемой современной педиатрии. Это наиболее распространенное хроническое аллергическое заболевание, старт которого чаще приходится на детский возраст, поэтому изучение всех аспектов БА важно не только в терапевтической, но и педиатрической практике. По данным ВОЗ, аллергические заболевания входят в число ведущих форм патологии по различным показателям (распространенность, заболеваемость, тяжесть, экономические затраты на лечение и т.д.) [8,14].

Распространенность астмы в детском возрасте варьирует в популяции от 0,5 до 30% [14]. Количество больных растет повсеместно, однако причины этого явления и противоречия в показателях распространенности в разных регионах остаются не изученными. Социальная значимость проблемы БА и материальный ущерб от заболевания диктуют необходимость проведения эпидемиологических исследований.

Материалы и методы

Основой эпидемиологического исследования явилась русифицированная версия стандартизированной программы "Международное исследование астмы и аллергии у детей *(ISAAC)*" [10].

Для получения достоверных результатов использовался метод случайной выборки школ для участия в исследовании. Этим методом были отобраны 30 школ как общеобразовательных, так и школ для детей с ограниченными способностями трех районов Новокузнецка, в которых проведено сплошное анкетирование детей 1-х и 8-х классов.

В каждой возрастной группе было запланировано анкетирование 3000 детей. На вопросы анкеты смогли ответить 5592 ребенка, что составило 93,2%. Из них правильно заполненных анкет оказалось 5445. Заполненные с нарушением правил анкеты (2,6%) в исследование не вошли. Стандартизированная программа допускает участие в исследовании не менее 90% школьников из числа запланированных и не более 5% неверно заполненных анкет.

Расчет чувствительности и специфичности метода показал, что при высокой чувствительности (98%) имеет место низкая специфичность (35%), которая свидетельствует, что к категории больных могут быть отнесены и здоровые.

Среди 5445 анкетируемых детей школьники 1-х классов составили 2970 (мальчиков 1480, девочек 1490), 8-классники — 2475 (мальчиков 1145, девочек 1330).

Основной целью программы *ISAAC* является выявление и изучение симптомов аллергических заболеваний путем субъективной оценки анкетируемых. Для объективизации полученных данных рамки программы были расширены введением дополнительного этапа обследования лиц, имевших респираторные симптомы, с целью клинической верификации диагноза, которая проводилась по критериям Национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики".

Ответившие положительно на вопросы анкеты о наличии респираторных симптомов "когда-либо" 1242 (22,8%) ребенка были приглашены на дополнительное обследование, которое включало анамнез, клинический осмотр, оценку функции внешнего дыхания (спирометрия, пикфлоуметрия), исследование аллергологического статуса с помощью кожных тестов с аллергенами и определение общего IgE в сыворотке крови. Из 1242 приглашенных 123 ребенка выбыли из дальнейшего исследования в связи с отказом.

Результаты исследования

Изучение распространенности симптомов БА среди школьников 1-х и 8-х классов выявило ряд особенностей. Так, на вопрос анкеты о наличии "затрудненного хрипящего, свистящего дыхания и свистов в грудной клетке когда-нибудь" ответили положительно 1242 ребенка, что составило 22,8%. Первоклассники (n=2970) дали положительный ответ: мальчики (n=1480) — 340 (23%), девочки (n=1490) — 306 (20,5%), 8-классники — мальчики (n=1145) — 287 (25,2%), девочки (n=1330) — 309 (23,2%). Из них

родители 1-классников отмечали аналогичные симптомы в 21,8% случаев, 8-классников — в 24,1%.

Вместе с тем только половина респондентов — 633 (11,6%) из ответивших положительно — отмечали аналогичные симптомы за последние 12 мес. Положительно ответили о затрудненном дыхании 1-классники (n=2970: 1480 мальчиков и 2475 девочек) соответственно 162 (10,9%) и 156 (10,5%), 8-классники (n=2475: 1145 мальчиков и 1330 девочек) соответственно 146 (12,8%) и 169 (12,7%). Среди первоклассников и восьмиклассников этот процент составил 10,7% и 12,7% соответственно. Таким образом, вторая половина обследованных (609 детей) имела симптомы измененного дыхания только в анамнезе.

На пункт анкеты о частоте нарушений сна из-за симптомов затрудненного хрипящего, свистящего дыхания за последние 12 мес положительно ответили 163 (3%) респондента: 92 1-классника (3,1%) и 71 8-классник (2,9%). С другой стороны, такие симптомы, согласно критериям тяжести БА у детей [9], могли иметь место только у больных с легкой БА (при положительном ответе на 2-й подпункт о нарушении сна менее одной ночи в неделю) и со среднетяжелой и тяжелой БА (при положительном ответе на 3-й подпункт анкеты о нарушении сна более одной ночи в неделю). Из 163 детей на 2-й подпункт ответили утвердительно 127, на 3-й подпункт — 36. Истинно положительными были признаны только ответы 82 детей с ранее установленным диагнозом. Остальные ответы 81 ребенка из 163, утвердительно ответивших на данный вопрос, следует считать ложноположительными, так как у 28 детей с вновь установленным диагнозом астма имела только легкое, эпизодическое течение, без ночных пробуждений.

О наличии "затрудненного хрипящего, свистящего дыхания, ограничивающего речь до одного или двух слов между вдохами за последние 12 мес", утвердительно ответили 99 (1,8%) школьников. Положительный ответ на этот вопрос свидетельствует об угрожающих жизни симптомах, которые могли иметь место только у детей с тяжелой, неконтролируемой БА. Дети с такими симптомами требуют неотложной и реанимационной помощи. Ретроспективный анализ полученных данных (несмотря на положительные ответы) таких детей, даже среди детей с установленной ранее БА, не выявил.

На пункт анкеты о наличии "сухого кашля по ночам за последние 12 мес, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей", утвердительных ответов было почти столько же, как и на основной пункт анкеты о затрудненном дыхании за последние 12 мес (595 — 10,9%). Положительный ответ о сухом ночном кашле дали 1-классники (n=2970): мальчики (n=1480) 132 (8,9%), девочки (n=1490) 124 (8,3%); 8-классники (n=2475): мальчики (n=1145) 151 (13,2%), девочки (n=1330) 188 (14,1%).

Сухой кашель по ночам — наиболее частая причина кашля в детском возрасте. Такой кашель, нарушая сон, не может оставаться незамеченным как детьми, так и их родителями. Вместе с тем утвердительные ответы на данный пункт анкеты (несмотря на уточнение вопроса "кроме кашля, связанного с простудой") были обусловлены в большей степени с инфекционным характером заболевания (ОРВИ, бронхиты, коклюш, ЛОР-патология), и в меньшей — с атопией, гастроэзофагеальным рефлюксом и другими редкими причинами.

На пункт анкеты о наличии "когда-нибудь бронхиальной астмы" утвердительно ответили 180 (3,3%) школьников, из них 1-классники составили 2,8% (82): мальчиков 46 (3,1%) из 1480 человек, а девочек — 36 (2,4%) из 1490 человек; 8-классники — 4,0% (98): мальчиков 59 (5,2%) из 1145 человек, а девочек 39 (2,9%) из 1330.

Сверив наши результаты с персональной базой данных о детях, состоящих на диспансерном учете с БА (Кустовой медицинский информационно-аналитический центр Новокузнецка, дир. КМИАЦ, доктор мед. наук проф. *Г.И.Чеченин*), а также данные детских врачей-аллергологов, были получены сведения, отличные от первоначальных. Из 180 детей лишь 98 действительно наблюдались аллергологом и имели записи о диагнозе БА в амбулаторной карте. Ответы 84 респондентов оказались ложноположительными, а у 2 — ложноотрицательными. Поэтому окончательные данные выглядят следующим образом. У 2970 1-классников диагноз БА уточнен у мальчиков из 1480 у 28 (1,9%), у девочек из 1490 у 24 (1,6%), у 2475 8-классников у мальчиков из 1145 у 33 (2,9%), у девочек из 1330 у 13 (1,0%).

Клинически верифицированный диагноз БА выставлен лишь у 28 (0,5%) из всех анкетированных (22 ученика 1-го-класска и 6 учащихся 8-х классов), при этом только среди тех, кто имел респираторные симптомы за последние 12 мес (633 ребенка). Из остальных 605 детей, отметивших наличие симптомов затрудненного, хрипящего, свистящего дыхания, свистов в грудной клетке за последние 12 мес, 52 ребенка не вошли в исследование по причине отказа, 82 имели установленный ранее диагноз БА, 141 ответили ложноположительно. У 330 детей положительный ответ был связан с альтернативными диагнозами: ОРВИ (87), бронхитами (85), заболеваниями ЛОР-органов (63), с физической нагрузкой (59), гастроэзофагеальным рефлюксом (25), коклюшем (7), острой пневмонией (2), врожденными пороками развития трахеобронхиального дерева (2).

Из 609 детей, имевших симптомы затрудненного дыхания в анамнезе, отказался участвовать в исследовании 71, ранее установленный диагноз без приступов одышки в течение последнего года был у 16, ложноположительные ответы дали 138. Остальные имели не более двух эпизодов бронхообструктивного синдрома в анамнезе до 1 года (37), после года (65) и не отвечали критериям диагноза БА, у 109 — ОРВИ с фебрильной температурой, заболевания ЛОР-органов (64), бронхиты (38), острые пневмонии

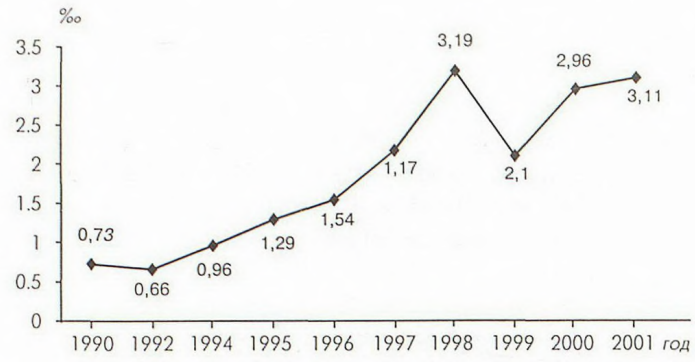


Рис.1. Показатели заболеваемости БА (в ‰) у детей Новокузнецка.

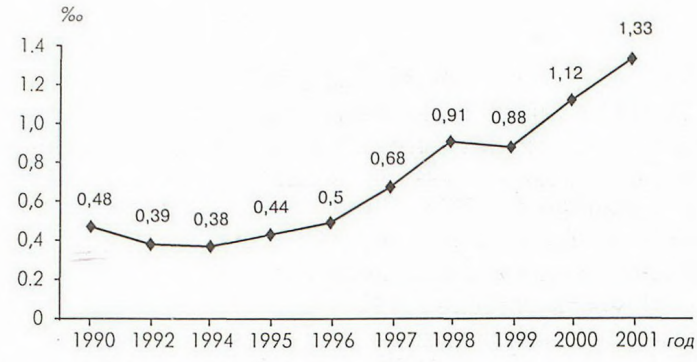


Рис.2. Показатели распространенности БА (в ‰) у детей Новокузнецка.

(18), реакцию при физической нагрузке (32), гастроэзофагеальный рефлюкс (19), врожденные пороки сердца (2).

Таким образом, из всех обследованных клинический диагноз БА имели 126 детей (98 установленный ранее и 28 в результате эпидемиологического исследования), что составило 2,3%.

По данным официальной статистики в Новокузнецке, несмотря на рост показателей заболеваемости с 0,73 до 3,11‰ (рис.1) и показателей распространенности с 0,48 до 1,33% (рис.2) за период с 1990 по 2001 г., цифры распространенности незначительно отличаются от данных, полученных при эпидемиологическом исследовании.

При показателях статистической распространенности БА среди детей 7–8 и 13–14 лет, 2,1 и 1,8% соответственно, эпидемиологическая распространенность составила 2,5% у 1-классников и 2,1% у 8-классников.

Обсуждение

В последние годы сформировался новый раздел медицины — клиническая эпидемиология, которая рассматривается как наука о закономерностях распространения любых заболеваний и состояний и их зависимости от ряда факторов. Сведения, полученные в результате таких исследований, необходимы для решения многих медицинских проблем. Сегодня эпидемиология является не только медицинской наукой, а основной наукой в области исследований и практики, называемой "общественное здоровье" *(public health)* [1].

Недостаток данных о причине роста распространенности атопических заболеваний, а также о различиях внутри и между популяциями повлиял на создание стандартизированных программ для изучения астмы и аллергии как у детей *(ISAAC)* [17], так и у взрослых *(ECRHS)* и др. [14].

Вместе с тем остается проблематичной достоверность сравнения распространенности симптомов БА между различными регионами из-за отсутствия точных определений. Для того чтобы проводить корректное сравнение показателей, необходимо прежде всего остановиться на терминологии [14].

Клиницисты чаще всего имеют дело с двумя показателями частоты событий: распространенность *(prevalence)*, которую исследователь получает активно, после проведения эпидемиологических обследований, и *incidence* — частота новых случаев. При этом частота новых случаев болезни в популяции, где это заболевание исходно отсутствовало, будет называться заболеваемостью, а частота новых случаев исходов определенных заболеваний будет указывать соответственно на инвалидность или летальность при этих заболеваниях. Важно понимать различие между этими понятиями, так как распространенность и частота новых случаев — это 2 разные характеристики популяции: распространенность показывает, какая доля популяции имеет изучаемое состояние, а частота новых случаев — каков темп появления новых случаев в популяции за определенный промежуток времени. Один показатель нельзя рассчитать, зная другой [13]. Существует еще один показатель — болезненность, который определяется как степень влияния заболевания на качество жизни человека. По данным нашей статистики, в термин "болезненность" вкладывается иное понятие — количество всех зарегистрированных случаев заболевания или число больных, состоящих на диспансерном учете, выраженное в процентах от общей популяции. Термин "болезненность", являясь пассивным показателем, т.е. полученным по обращаемости населения за медицинской помощью, может приравниваться к распространенности. Вместе с тем существующая разница между показателями болезненности и распространенности *(prevalence)* должна выявлять больных, не обратившихся за медицинской помощью. На этот вопрос и отвечают эпидемиологические исследования.

Неверное толкование терминов приводит к тем ошибкам и той неразберихе, которая существует в настоящее время в статьях, касающихся эпидемиологических исследований по программе *ISAAC*. Такие несоответствия обусловлены рядом причин.

Во-первых, из-за подмены показателей распространенности признака (в частности, симптома затрудненного хрипящего, свистящего дыхания, свистов в грудной клетке) с распространенностью установленного диагноза БА, когда астмоподобные симптомы подменяются термином "диагноз БА" [3,4,11,12,15,

16]. Респираторные симптомы оцениваются только в контексте БА, не учитывая при этом тот факт, что затрудненное дыхание может быть симптомом альтернативных заболеваний [3,7]. В частности, свистящее дыхание или дыхание с присвистом *(wheezing)* и свисты в грудной клетке *(whistling in the chest)* считаются одним из кардинальных симптомов БА. Вместе с тем клиническое обследование детей, положительно ответивших на данный пункт анкеты, показало, что подавляющая часть анкетируемых вкладывает иной смысл в это понятие, обращая больше внимание не на термин "свистящее дыхание", а на "затрудненное", которое имело место в русском переводе. Утвердительный ответ на этот кардинальный вопрос, как выяснилось в ходе дальнейшего обследования, у большинства детей — 714 (57,5%) из ответивших положительно (1242 детей) был связан с альтернативными диагнозами и только у 126 (10,1%) — с истинной БА.

Во-вторых, из-за переоценки субъективного фактора при ответе на вопросы анкеты, использующие описательные термины, что частично устранимо с помощью видеовопросников [14]. Так, по данным исследований, где применялись видеовопросники, показатели распространенности симптомов снижались в 2 раза и более [18].

В-третьих, из-за отсутствия указаний в работах на ложноположительные результаты [5,7], которые не могут не быть при проведении такого рода исследований, а также несоблюдения рекомендаций, касающихся числа опрошенных [2,12,15].

В-четвертых, проводя выборочные наблюдения среди групп детей определенного возраста (7–8 и 13–14 лет), авторами [3,16] делаются выводы о распространенности симптомов или заболеваний на всю детскую популяцию.

Полученные нами данные, характеризующие распространенность симптомов БА, существенно не отличаются от аналогичных данных в различных городах РФ и СНГ (см. таблицу).

В исследованиях зарубежных авторов распространенность свистящего дыхания *(wheezing)* за послед-

Таблица

Распространенность симптомов и ранее установленного диагноза БА у детей (по результатам *ISAAC)*

Страна (город)	Год	Число	Возраст, годы	Свистящие хрипы когда-либо, %	Свистящие хрипы за последние 12 мес, %	Диагностированная ранее БА, %	Литература
РФ, Новосибирск	1996	3 637 3 654	7–8 13–14	25,6	11,1 9,9	1,6 3,3	[5]
РФ, Москва	1997	3 411	13–14	9,1	5,1	2,3	[7]
РФ, Владивосток	1998	6 001	7–8 и 13–14	20,0	10,1	3,6 4,8	[16]
Казахстан, Астана	1998	4 000	7–8 и 13–14	16,7	6,8	2,0	[9]
Казахстан, Астана	1999	3 191 3 037	7–8 13–14	30,0	20,0		[11]
РФ, Новосибирск	1999	6 967	7–8 и 13–14	22,6	8,7		[6]
РФ, Казань	1999	3 000	6–7 и 13–14	18,7 21,8	8,1		[15]
РФ, Оренбург	1999	1 204	7–8 и 13–14	24,9	12,5		[12]
РФ, Москва	2000	2 821 3 062	7–8 13–14	20,5 22,2	10,7 12,0	2,7 2,6	[3]
РФ, Чита	2000	452 790	6–8 и 12–14	23,1		1,5 2,6	[2]
РФ, Чебоксары	2000	6109	7–8 13–14		5,9 8,6	2,9	[4]
Средние показатели по РФ		**41 108**	**7–8 и 13–14**	**20,8**	**9,2**	**2,8**	
РФ, Новокузнецк	2001	2 970 2 475	7–8 13–14	21,8 24,1	10,7 12,7	2,8 3,9	

ние 12 мес колеблется от 2,1–4,4% в Албании, Китае, Греции, Грузии и Индонезии до 29,1–32,2% в Австралии, Новой Зеландии, Ирландии и Великобритании [18].

Данная публикация преследует цель показать, что результаты, полученные по стандартизированным вопросникам, отражают лишь распространенность симптомов самых разных заболеваний, но не нозологических форм. Чтобы поставить достоверный диагноз, необходима дополнительная клинико-аллергологическая оценка, проводимая у тех же респондентов. Неверная интерпретации данных опросника *ISAAC* может привести к тому, что существовавшая в России незначительная гиподиагностика БА (по нашим данным) сменится неоправданной гипердиагностикой.

Выводы

1. Данные эпидемиологического исследования, проведенные в Новокузнецке, выявили значительное расхождение между распространенностью симптомов БА по данным анкетирования *ISAAC* (22,8%) с распространенностью диагноза БА (2,3%), выявленного и установленного при клиническом обследовании тех же лиц.
2. Показатели распространенности БА, установленные в ходе эпидемиологического обследования (2,3%), и данные официальной статистики (1,9%) среди этих же возрастных групп мало отличаются и не могут свидетельствовать о значимой гиподиагностике БА в регионе.
3. Использование программы *ISAAC* требует соблюдения всех правил исследования и не позволяет без дальнейшего клинического скрининга анкетируемых оценивать показатели заболеваемости и распространенности, подменяя диагноз БА симптомами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Власов В.В.* Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера; 2001.
2. *Гаймоленко И.Н., Максимова О.Г., Маюн Л.Б., Петрухина И.И.* Распространенность симптомов бронхиальной астмы у школьников Забайкалья. В кн.: 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 2001.
3. *Дрожжев И.Н., Лев Н.С., Костюченко М.В. и др.* Новые данные о распространенности бронхиальной астмы у детей. В кн.: 12-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 2002.
4. *Кожевникова С.Л.* Распространенность аллергических заболеваний органов дыхания у школьников г. Чебоксары. В кн.: 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 2001.
5. *Кондюрина Е.Г.* Факторы риска и патогенетические особенности течения бронхиальной астмы у детей в макро- и микроэкологических условиях города Новосибирска: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск; 1999.
6. *Кондюрина Е.Г., Филатова Т.А., Кондратьева Т.А.* Эпидемиологические тенденции в детской бронхиальной астме. В кн.: 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. СПб; 2000.
7. *Лысикова И.В.* Распространенность аллергических заболеваний у детей по результатам мультицентровых исследований в рамках международной программы "*ISAAC*": Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1999.
8. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики". М.; 1997.
9. *Скучалина Л.Н., Гавриш Л.Н., Старосветова Е.Н.* Распространенность бронхиальной астмы у детей г. Астаны. В кн.: 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. СПб; 2000.
10. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей. (Адаптация программы "Международное исследование астмы и аллергии у детей ("ISAAC")" в России). М.; 1998.
11. *Старосветова Е.Н., Скучалина Л.Н.* Дермо-респираторный синдром по результатам программы "ISAAC". В кн.: 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 2001.
12. *Трифонова Т.А., Воляник М.Н., Чуйкова Е.С. и др.* Эпидемиология бронхиальной астмы у детей Оренбургской области по данным программы ISAAC. В кн.: Среда обитания и здоровье населения: Материалы Всероссийской науч.-практ. Конференции. Оренбург; 2001; т.2: 205–208.
13. *Флетчер Р., Флетчер С.* Клиническая эпидемиология. М.: Медиа Сфера; 1998.
14. *Чучалин А.Г.* (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
15. *Шамова А.Г., Маланичева Т.Г.* Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по программе "ISAAC". В кн.: 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. СПб; 2000.
16. *Шестовская Т.Н., Просекова Е.В., Гельцер Б.И.* Распространенность бронхиальной астмы (БА) среди детей г. Владивостока: по данным "ISAAC". В кн.: 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. СПб; 2000.
17. *Asher M.I., Keil U., Anderson H.R. et al.* Intrnational study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur. Respir. J. 1993; 8 (3): 483–491
18. *Asher M.I.* Wordwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur. Respir. J. 1998; 12 (2): 315–335.

Поступила 03.03.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК [616.731:612.215].014.46+615.357.45.015

А.Н.Федин, М.М.Нур, А.И.Кривченко, К.Г.Сурков[1]

ВЛИЯНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА АЦЕТИЛХОЛИНОВЫЕ И ГИСТАМИНОВЫЕ РЕАКЦИИ ГЛАДКОЙ МЫШЦЫ ТРАХЕИ И БРОНХОВ КРЫСЫ

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН;
[1] ЗАО "АСГЛ — Исследовательские лаборатории"

INFLUENCE OF DEXAMETHASONE ON ACETYLCHOLINE AND HISTAMINE RESPONSE OF SMOOTH MUSCLES OF RAT TRACHEA AND BRONCHI

A.N.Fedin, M.M.Nur, A.I.Krivchenko, K.G.Surkov

Summary

We searched dexamethasone influence on isolates of rat trachea and large bronchi under its short-term application. Dexamethasone 10^{-7}–10^{-5} g/ml did not change the exogenous acetylcholine-induced or histamine-induced smooth muscle basal tonus and contractility, but it decreased muscle responses to electric stimulation of nerve fibers and smooth muscle cells. The most response reduction (up to 76.0±4.7%) was noted under the stimulation of pre-ganglionar nerve fibers. The dexamethasone concentration of 10^{-6} g/ml reduced the muscle responses caused by stimulation of the nerve fibers. The greatest changes were observed under the stimulation of the pre-ganglionar nerve fibers: 29.8±4.7% for 10^{-5} g/ml of acetylcholine and 64.0±12.1% for 10^{-6} g/ml of histamine. A gangliobloker entirely removed the dexamethasone effect under the acetylcholine-induced stimulation of the nerve fibers. It did not influence the dexamethasone effect under the histamine-induced stimulation of the pre-ganglionar nerve fibers and decreased the reactions caused by the stimulation of the post-ganglionar nerve fibers from 75.3±6.9% to 38.8±8.6%. Atropine wholly inhibited the dexamethasone influence on the drug under both types of the stimulation with acethylcholine or histamine application. We concluded that the elimination of bronchospasm resulted from the short-term application of dexamethasone is due not to its direct effect on the smooth muscle cells but to its interaction with the epithelial tracheobronchial receptors. This reaction is realised with different nervous ways under the exogenous acethycholine or histamine.

Резюме

Изучали влияние дексаметазона на изолированные препараты трахеи и крупных бронхов крысы при его кратковременном применении. Показано, что дексаметазон в концентрации 10^{-7}–10^{-5} г/мл не изменял базального тонуса и величины сокращений мышцы, вызванных экзогенным ацетилхолином или гистамином, но снижал мышечные ответы, вызванные стимуляцией электрическим полем нервных волокон или гладкомышечных клеток. Наибольшее снижение ответов (до 76,0±4,7%) наблюдалось при стимуляции преганглионарных нервных волокон. Концентрация, равная 10^{-6} г/мл дексаметазона, уменьшала ответы мышцы, вызванные стимуляцией нервных волокон. Наибольшие изменения наблюдались при стимуляции преганглионарных нервных волокон и составляли на фоне 10^{-5} г/мл ацетилхолина 29,8±4,7% и на фоне 10^{-6} г/мл гистамина 64,0±12,1%. Ганглиоблокатор полностью снимал эффект дексаметазона при стимуляции нервных волокон на фоне ацетилхолина. На фоне гистамина ганглиоблокатор не влиял на эффект дексаметазона при стимуляции преганглионарных нервных волокон и снижал с 75,3±6,9 до 38,8±8,6% ответы, вызванные стимуляцией постганглионарных нервных волокон. Атропин полностью снимал действие дексаметазона на данный препарат при обоих видах стимуляции на фоне аппликации ацетилхолина или гистамина. Заключили, что снятие бронхоспазма при кратковременной аппликации дексаметазона происходит не за счет действия его непосредственно на гладкомышечные клетки, а в результате взаимодействия с трахеобронхиальными

рецепторами, расположенными в эпителии. Пути реализации этого действия на фоне экзогенных ацетилхолина и гистамина осуществляются по разным местным рефлекторным дугам.

При аллергических заболеваниях, в частности при бронхиальной астме, нарушено нормальное функционирование холинергической и гистаминергической систем в дыхательных путях. Для лечения этих заболеваний часто применяются стероидные гормоны. Эти гормоны обладают широким спектром действия, оказывая влияние на многие структуры дыхательных путей, в том числе и на медиаторные системы. Отмечено, что введение крысам дексаметазона в течение 1–8 дней увеличивало число β-адренорецепторов [9] и снижало десенситизацию β_2-адренорецепторов к агонистам [14], что свидетельствовало об участии кортикостероидов в регуляции адренергических путей. Глюкокортикостероиды могут снимать бронхоспазм посредством изменения концентрации мускариновых холинорецепторов на гладкой мышце [13]. Установлено, что у собак, обработанных в течение 3 дней метилпреднизолоном, уменьшалось количество M_2- и M_3-мускариновых рецепторов в гомогенате гладкомышечных клеток дыхательных путей [6]. Кроме того, дексаметазон тормозит увеличение внутриклеточного кальция, вызванное гистамином, действуя через H_1-рецепторы гладкомышечных клеток [8]. Во всех перечисленных работах рассматривалось взаимодействие глюкокортикоидов с рецепторами гладкомышечных клеток. Однако, холино- и адренорецепторы присутствуют и на нейронах интрамуральных ганглиев. К сожалению, роль последних при действии глюкокортикоидов на дыхательные пути не учитывалась. Перед нами стояла задача определить значение нейронов интрамуральных ганглиев при действии глюкокортикоидов на мышечные ответы дыхательных путей, вызванные аппликацией ацетилхолина или гистамина.

Материалы и методы

Опыты проводили на 38 белых беспородных крысах массой 150–240 г. Изолированные сегменты трахеи и крупных бронхов помещали в термостатированную камеру (37±0,5°С) с проточным аэрированным раствором Кребса–Хензелайта. Электромеханическим датчиком смещений регистрировали сокращения гладкой мышцы, вызванные стимуляцией электрическим полем и фармакологическими веществами. Частота стимулов составляла 10 и 30 стим/с, длительность — 0,4 и 4,0 мс и амплитуда — 15 В. Продолжительность раздражения 10 с. Применяя стимулы разной длительности, можно выборочно стимулировать нервные волокна или мышечные клетки. Короткие стимулы до 0,5 мс способны активировать преимущественно преганглионарные (10 стим/с) или постганглионарные (30 стим/с) нервные волокна. Стимулы большой длительности (более 1,0 мс) наряду с раздражением нервов активируют непосредственно мышечные клетки, ответ в этом случае определяется главным образом возбуждением самой мышцы. В опытах изучали реакции сегментов дыхательных путей на ацетилхолин, гистамин, дексаметазон атропин и ганглиоблокатор ИЭМ-1678. Растворы веществ перфузировали через экспериментальную камеру в течение 10 мин. Скорость перфузии 1 мл/мин. Подробное описание методики опубликовано ранее [3].

Результаты исследования

Проведенные эксперименты показали, что дексаметазон в концентрации 10^{-7}–10^{-5} г/мл достоверно ($p<0,05$) не изменял базального тонуса гладкой мышцы трахеи и крупных бронхов крысы. В то же время это вещество оказывало влияние на мышечные ответы, вызванные стимуляцией электрическим полем пост-, преганглионарных нервных волокон или непосредственно гладкомышечных клеток. Прежде всего необходимо отметить, что глюкокортикоид двухфазно изменял амплитуду сокращения мышцы. Первая фаза характеризовалась усилением ответа, вторая — его снижением (рис.1). Различий в ответах между сегментами грудной части трахеи и крупных бронхов не обнаружено. Максимальное увеличение ответа до 126,0±5,5% наблюдалось при действии дексаметазона в концентрации 10^{-5} г/мл и при стимуляции преганглионарных нервных волокон. Наименьшие изменения сократительной активности сегментов имели место при стимуляции непосредственно мышечных волокон. Достоверная дозозависимая реакция гладкой мышцы на дексаметазон наблюдалась только при

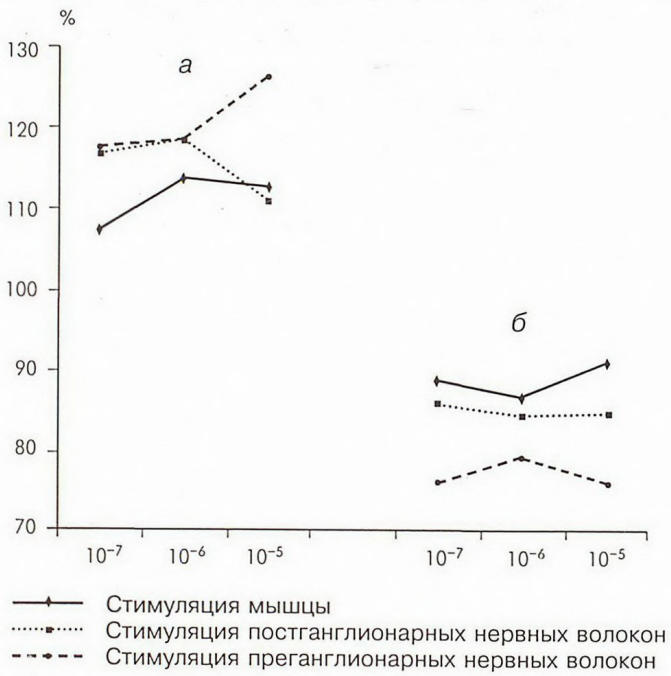


Рис.1. Усиление *(а)* и снижение *(б)* сокращения мышцы трахеи крысы, вызванное стимуляцией электрическим полем при действие дексаметазона.

По оси абсцисс — концентрация дексаметазона (в г/мл); по оси ординат — изменение сокращений мышцы (в %).

стимуляции преганглионарных нервных волокон. Вторая фаза действия дексаметазона связана со снижением амплитуды сокращения мышцы. Величина снижения ответов не зависела от концентрации вещества при всех видах стимуляции, но зависела от вида стимуляции и достигала наибольшего значения (76,0±4,7%) при стимуляции преганглионарных нервных волокон (см. рис.1).

Кроме изменения амплитуды сокращения, дексаметазон в концентрации 10^{-7} г/мл достоверно ($p<0,05$) увеличивал величину расслабления мышцы. Наибольшее расслабление с 14,3±6,0 до 36,9±7,9 мг отмечалось опять же при стимуляции преганглионарных нервных волокон.

Как уже говорилось выше, дексаметазон взаимодействует с холино- и гистаминчувствительными структурами дыхательных путей, поэтому в дальнейшем мы проанализировали влияние дексаметазона на мышечную активность при стимуляции электрическим полем мышечных волокон, пост- или преганглионарных нервных волокон на фоне экзогенно-аппликированных ацетилхолина и гистамина.

Перфузия ацетилхолина через камеру с препаратом трахеи или бронхов вызывала дозозависимое сокращение гладкой мышцы. Дексаметазон в концентрации 10^{-7}–10^{-6} г/мл уменьшал эффект ацетилхолина на 13–20% и незначительно смещал кривую доза–эффект для ацетилхолина вправо.

На фоне высокого тонуса гладкой мышцы, вызванного большими (10^{-3}–10^{-4} г/мл) концентрациями ацетилхолина, ответы сегментов трахеи и бронхов на стимуляцию электрическим полем либо отсутствовали, либо имели незначительную величину. Дексаметазон в диапазоне этих концентраций ацетилхолина практически не оказывал влияния на величину мышечных ответов. На фоне ацетилхолина в концентрации 10^{-5}–10^{-7} г/мл при стимуляции препаратов электрическим полем имело место двухфазное изменение ответов. На 1-й минуте перфузии ацетилхолина (а при низких концентрациях и на 3-й минуте) вызванные стимуляцией ответы потенцировались. При более длительной перфузии ответы уменьшались. Глюкокортикоидный препарат в концентрации 10^{-7}–10^{-5} г/мл не оказывал достоверного влияния на мышечные ответы, вызванные стимуляцией мышечных или постганглионарных нервных волокон на фоне ацетилхолина. Кроме того, он не изменял величины максимального сокращения мышцы при стимуляции преганглионарных нервных волокон. В то же время дексаметазон достоверно усиливал снижение ответов, вызванных стимуляцией преганглионарных нервных волокон, на фоне ацетилхолина 10^{-5}–10^{-7} г/мл. Наибольшее снижение до 29,8±4,7% наблюдалась при перфузии ацетилхолина в концентрации 10^{-5} г/мл и дексаметазона в концентрации 10^{-6} г/мл (рис.2).

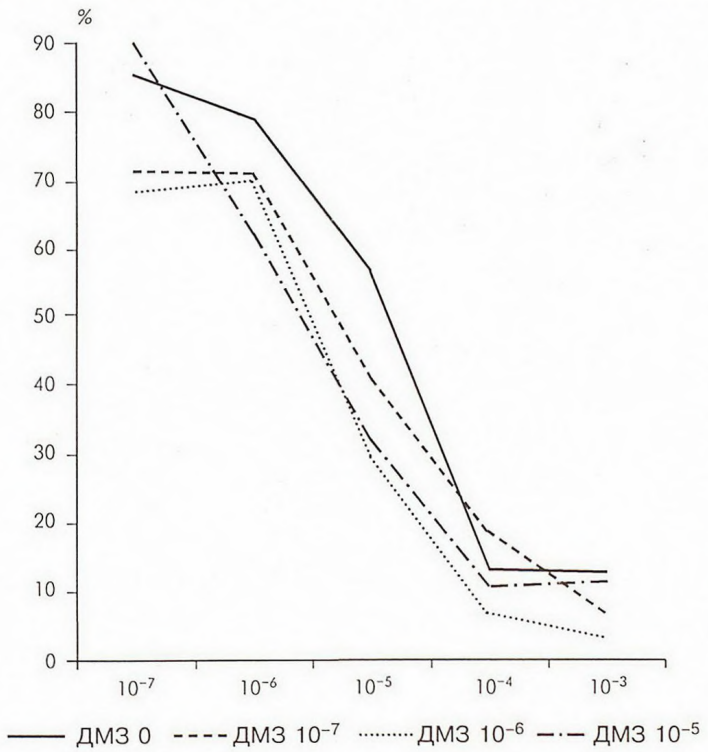


Рис.2. Влияние дексаметазона на сокращения мышцы трахеи крысы, вызванные стимуляцией преганглионарных нервных волокон, на фоне ацетилхолина.

По оси абсцисс — концентрация ацетилхолина (в г/мл); по оси ординат — изменения сокращений мышцы (в %); ДМЗ — дексаметазон.

Таким образом, дексаметазон оказывал достоверное влияние на мышечные ответы дыхательных путей крысы, вызванные главным образом стимуляцией преганглионарных нервных волокон. Необходимо отметить, что на величину максимального сокращения мышцы дексаметазон оказывал влияние только при эндогенном выделении ацетилхолина. Когда потенцирование мышечных ответов при стимуляции вызывалось экзогенным предъявлением ацетилхолина, дексаметазон практически не влиял на амплитуду максимального сокращения. В то же время дексаметазон снижал амплитуду сокращения в обоих случаях. Можно предположить, что механизмы действия глюкокортикоида в момент нарастания сокращения и его спада различны.

Гистамин в концентрации 10^{-8}–10^{-4} г/мл лишь незначительно увеличивал тонус гладкой мышцы трахеи и крупных бронхов крысы. Наибольшее увеличение тонуса наблюдалось при концентрации гистамина 10^{-6} г/мл и составляло 150,8±28,3 мг, или 122,8±5,9% от исходной величины. Дексаметазон достоверно ($p<0,05$) и практически на одну и ту же величину (47–96 мг) снижал тонус гладкой мышцы на всем диапазоне использованных концентраций гистамина. Необходимо отметить, что отсутствовала зависимость величины снижения тонуса от концентрации глюкокортикоида.

Дексаметазон в концентрации 10^{-7} и 10^{-5} г/мл достоверно ($p<0,05$) не изменял величины сокращения мышцы трахеи и крупных бронхов при всех видах стимуляции на фоне гистамина в концентрации 10^{-8}–10^{-4} г/мл (рис.3). В то же время дексаметазон в концентрации 10^{-6} г/мл снижал величину мышечного ответа и это снижение зависело от типа стиму-

ляции. Наибольшее уменьшение амплитуды сокращения до 64,0±12,1% наблюдалось при стимуляции преганглионарных нервных волокон.

Таким образом, наиболее эффективная концентрация дексаметазона при действии на изолированные препараты трахеи и крупных бронхов крысы составляла 10^{-6} г/мл. Наибольшие изменения, связанные со снижением величины сокращения гладкой мышцы, имеют место при стимуляции преганглионарных нервных волокон. Можно предположить, что кроме известных механизмов действия глюкокортикоидов эффект дексаметазона связан с влиянием на преганглионарные нервные структуры и он опосредован участием нейронов интрамуральных ганглиев. Для уточнения этого предположения была проведена серия экспериментов с применением ганглиоблокатора и блокатора нервно-мышечной передачи атропина.

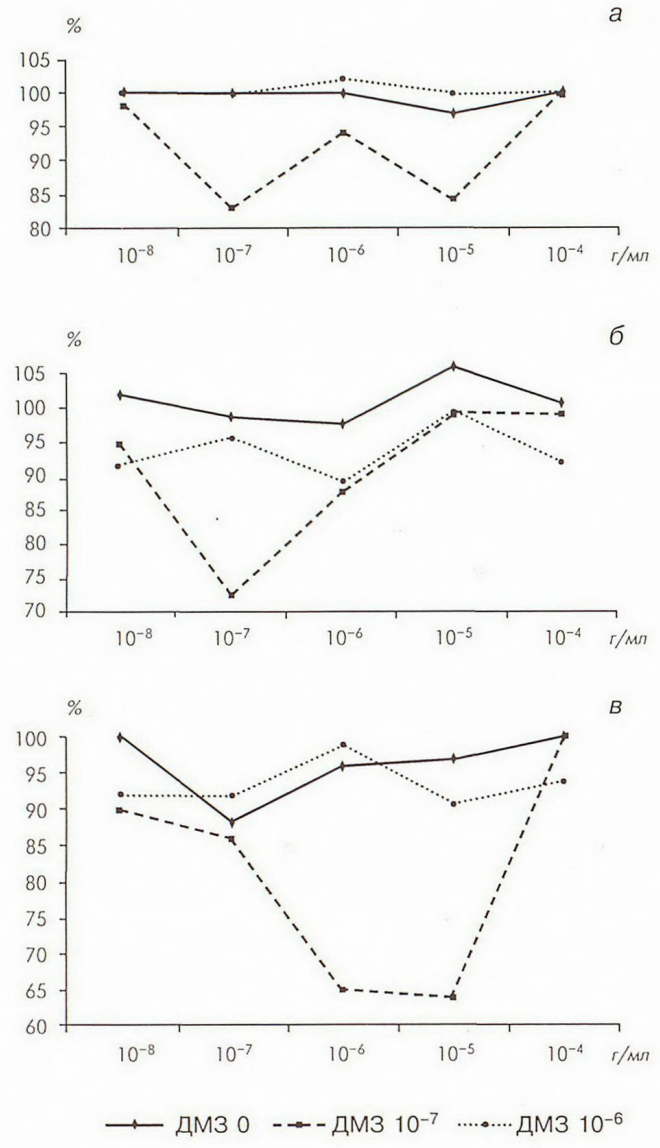


Рис.3. Влияние дексаметазона на сокращения мышцы трахеи крысы, вызванные стимуляцией мышечных клеток *(а)*, постганглионарных *(б)* и преганглионарных *(в)* нервных волокон на фоне гистамина.

По оси абсцисс — концентрация гистамина. По оси ординат — изменения сокращения (в %); за 100% принята величина сокращения гладкой мышцы трахеи на фоне гистамина.

Обработка препаратов трахеи и крупных бронхов ганглиоблокатором ИЭМ-1678 в концентрации 10^{-5} г/мл снижает ответы гладкой мышцы при стимуляции преганглионарных нервных волокон до 58,2±11,2% и практически не изменяет величину ответов при стимуляции постганглионарных нервных волокон (93,6±5,7%). Ганглиоблокатор полностью снимает эффект дексаметазона при стимуляции прei или постганглионарных нервных волокон на фоне ацетилхолина концентрации 10^{-5} г/мл (рис.4). На фоне гистамина 10^{-6} г/мл ганглиоблокатор также снимал мышечные ответы, вызванные стимуляцией преганглионарных нервных волокон, и снижал с 75,3±6,9% до 38,8±8,6% ответы, вызванные стимуляцией постганглионарных нервных волокон.

Обработка препаратов дыхательных путей блокатором нервно-мышечной передачи атропином в концентрации $5 \cdot 10^{-8}$ г/мл снижала ответы гладкой мышцы при стимуляции пре- и постганглионарной стимуляции на фоне аппликации ацетилхолина или гистамина до 16–30%. Различия в действии атропина на препараты трахеи при аппликации ацетилхолина или гистамина не обнаружены (рис.4). Атропин полностью снимал действие дексаметазона на данный препарат при обоих видах стимуляции на фоне аппликации ацетилхолина или гистамина.

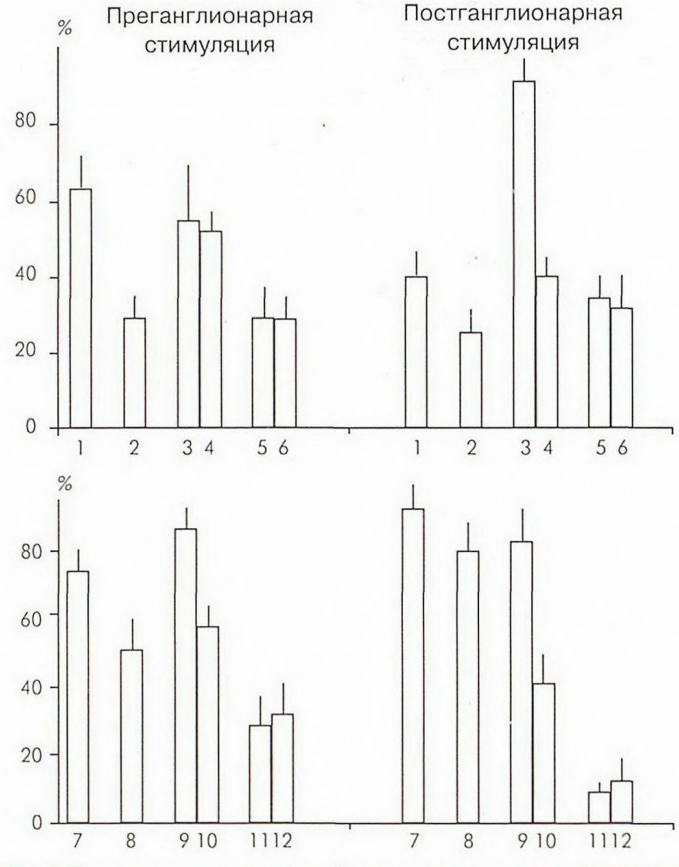


Рис.4. Изменение ответов гладкой мышцы трахеи крысы под влиянием ацетилхолина (АХ), гистамина (ГА), дексаметазона (ДМЗ), ганглиоблокатора (ИЭМ), блокатора нервно-мышечной передачи (АТР) и их совместном действии.

По оси абсцисс: *1* — АХ; *2* — АХ+ДМЗ; *3* — ИЭМ; *4* — АХ+ДМЗ+ИЭМ; *5* — АТР; *6* — АХ+ДМЗ+АТР; *7* — ГА; *8* — ГА+ДМЗ; *9* — ИЭМ; *10* — ГА+ДМЗ+ИЭМ; *11* — АТР; *12* — ГА+ДМЗ+АТР.

Обсуждение результатов

Полученные результаты показали, что при данных экспериментальных условиях, заключающихся главным образом в кратковременной аппликации глюкокортикоида на препараты трахеи и бронхов (10–15 мин), дексаметазон не вызывал изменения базального тонуса гладкой мышцы и величины тонических сокращений мышцы, вызванных экзогенным ацетилхолином или гистамином. По данным литературы [4,7,8], препараты культуры гладкомышечных клеток обычно инкубировали в растворе дексаметазона в течение 20–48 ч. Короткое время предъявления дексаметазона объясняется нашей задачей — выяснение механизмов быстрого снятия бронхоспазма кортикостероидами при лечении бронхиальной астмы. Как следует из наших экспериментов, снятие бронхоспазма при кратковременной аппликации дексаметазона происходит, вероятно, не за счет действия глюкокортикоидов непосредственно на гладкомышечные клетки, а в результате взаимодействия с другими структурами и механизмами.

Анализируя результаты влияния дексаметазона на ответы сегментов при блокаде нервно-мышечной передачи, можно сказать, что действие кортикостероида связано со структурами, лежащими выше постганглионарных нервных волокон. Это справедливо при аппликации ацетилхолина и гистамина. Но обработка препаратов ганглиоблокатором выявляет различие в действии дексаметазона на фоне ацетилхолина и гистамина. В первом случае ганглиоблокатор снимает эффект дексаметазона при преганглионарной и постганглионарной стимуляции нервных волокон. Поэтому можно предположить, что дексаметазон оказывает влияние на нервные структуры, лежащие выше эфферентного нейрона, вызывающего возбуждение гладкой мышцы, и связанные с эфферентным нейроном холинергической синаптической передачей. Во втором случае ганглиоблокатор практически не оказывает влияния на действие дексаметазона при стимуляции преганглионарных нервных волокон и усиливает эффект глюкокортикоида при стимуляции постганглионарных нервных волокон. Исходя из этих фактов, можно предположить, что дексаметазон оказывает влияние на нервные структуры, лежащие выше эфферентного нейрона, но связанные с ним нехолинергической синаптической передачей. Возможно, что в наших экспериментах дексаметазон оказывает влияние на одни и те же структуры, но пути реализации его действия при экзогенном предъявлении ацетилхолина или гистамина могут быть разными. Такой структурой могут быть трахеобронхиальные рецепторы, расположенные в эпителии. Нервные волокна чувствительных нейронов быстро адаптирующихся рецепторов направляются к эффекторным нейронам, вызывающим возбуждение гладкой мышцы. Это 2-нейронная местная рефлекторная дуга. Нервные волокна от сенсорных нейронов медленно-адаптирующихся рецепторов направляются к нейронам генератора ритма, затем, возможно, через вставочные клетки к эффекторным нейронам [2]. Это полинейронная местная рефлекторная дуга. Гистамин активирует трахеобронхиальные рецепторы [1,10,11]. Медиатором чувствительных нейронов являются нейрокинины — субстанция Р [5,12]. Поэтому ганглиоблокатор прерывает только полинейрональный путь, содержащий межнейронную холинергическую передачу.

Можно заключить, что действие дексаметазона на мышечные ответы, вызванные стимуляцией пре- или постганглионарных нервных волокон, на фоне ацетилхолина или гистамина неодинаковое. Действие глюкокортикоида более выражено на преганглионарное нервное звено, чем на постганглионарное и, тем более непосредственно на мышцу. Кроме описанных в литературе точек действия дексаметазона в дыхательных путях, можно добавить еще трахеобронхиальные рецепторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Федин А.Н., Алиева Е.В., Ноздрачев А.Д.* Реакции гладкой мышцы трахеи на гистамин. Рос. физиол. журн. 1997; 83 (7): 102–108.
2. *Федин А.Н.* Медиаторы местной рефлекторной дуги в дыхательных путях крысы и морской свинки. Рос. физиол. журн. 1998; 84 (4): 330–336.
3. *Шопотов И.К., Федин А.Н., Кривченко А.И.* Ответы гладкой мышцы трахеи крысы на ацетилхолин и электрическую стимуляцию. Физиол. журн. СССР 1991; 77 (3): 133–137.
4. *Calvet J.H., D'Ortho M.P., Jarreau P.H. et al.* Glucocorticoids inhibit sulfur mustard-inducedairway muscle hyperresponsiveness to substance P. J. Appl. Physiol. 1994; 77 (5): 2325–2332.
5. *Collerige H.M., Collerige J.C.G.* Airway axon reflexes — where now? News Physiol. Sci. 1995; 10: 91–96.
6. *Emala C.W., Clancy J., Hirshman C.A.* Glucocorticoid treatment decreases muscarinic receptor expression in canine airway smooth muscle. Am. J. Physiol. 1997; 272 (4, pt 1): L745–L751.
7. *Florio C., Flesar M., Martin J.G., Heisler S.* Identification of adenilatecyclase-coupled histamine H_2receptors in guinea pig smooth muscle cells in culture and effect of dexamethasone. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1992; 7 (6): 582–589.
8. *Hardy E., Farahani M., Hall I.P.* Regulation of histamine H_1 receptor coupling by dexamethasone in human cultured airway smooth muscle. Br. J. Pharmacol. 1996; 118 (4): 1079–1084.
9. *Mak J.C., Nishikawa M., Shirasaki H. et al.* Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary β_2-adrenergic receptors in vivo. J. Clin. Invest. 1995; 96 (1): 99–106.
10. *Matsumoto S., Nagayama T., Yamasaki M. et al.* Cholinergic and H_1-receptor influences of histamine on slowly adapting pulmonary stretch receptor activity in the rabbit. J. Auton. Nerv. Syst. 1992; 40 (2): 107–120.
11. *Matsumoto S., Kanno T., Yamasaki M. et al.* H_1- and H_2-receptor influences of histamine and ammonia on rapidly adapting pulmonary stretch receptor activities. J. Auton. Nerv. Syst. 1993; 43 (1): 17–25.
12. *Myers A.C., Undem B.J.* Electrophysiological effects of tachikinins and capsaicin on guinea pig bronchial parasympathetic ganglion neurons. J. Physiol. (Lond.) 1993; 470: 665–679.
13. *Nabishah B.M., Morat P.B., Kadir B.A., Khalid B.A.K.* Effect of steroid hormones on muscarinic receptors of bronchial smooth muscle. Gen. Pharmacol. 1991; 22 (2): 389–392.
14. *Seco A.J., Salgueiro M.E. et al.* Acute and chronic treatment with glucocorticosteroids, modifying the β_2-adrenergic response of the guinea pig trachea. Lung 1995; 173 (5): 321–328.

Поступила 15.07.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–085.31:546.226.32.14

Х.Биджани[1], А.А.Могадамния[2], Е.Ислами Халили[1]

ВНУТРИВЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СУЛЬФАТА МАГНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, НЕ ОТВЕЧАЮЩИХ НА ТРАДИЦИОННУЮ ТЕРАПИЮ

[1] Отделение внутренних болезней, госпиталь Шахид Бехешти, Медицинский университет;
[2] Отделение фармакологии, Медицинский университет, Баболь, Иран

INTRAVENOUS MAGNESIUM SULFATE AS AN ADJUNCT TO THE TREATMENT OF SEVERE ASTHMATIC PATIENTS NOT RESPONDING TO THE CONVENTIONAL THERAPY

Kh.Bijani, A.A.Moghadamnia, E.Islami Khalili

Summary

Treatment of acute asthma is based on rapid reversal of bronchoconstriction and arresting airway inflammation. This study was done to determine effects of intravenous magnesium sulfate for improvement of pulmonary function in patients with acute asthma not responding to routine therapy presenting in a pulmonary department.

This randomized double-blind controlled study was conducted on patients who did not respond to the routine therapy (the magnesium sulphate group, n=48, age 12 to 85 yrs, 26 men, 22 women; and the control (saline) group, n=33, age 15 to 80 yrs, 17 men, 16 women). Peak expiratory flow rate (PEF) was measured before infusion of magnesium sulfate (25 mg/kg) or normal saline solution (100 ml) as a baseline criterion and 30 min and 3 hr after. All the patients were also given bronchodilators. The main outcome parameter was PEF. Findings were analyzed by χ^2 and t-test. Differences between the groups were considered significant at $p<0.05$. The PEF increased in the magnesium sulphate group in comparison with the saline solution group (82.60±5.8 versus 47.8±8.7; p=0.002) 3 hrs after the infusion.

The respiratory rate in the magnesium sulfate group was also increased at 30 min and 3 hr after the infusion. Cyanosis, diaphoresis and respiratory accessory muscles use by patients were decreased in the magnesium sulfate group in comparison with the saline solution group. According to the results, magnesium sulfate was suggested to be an adjunct agent for the treatment of patients with acute non-responding asthma.

Резюме

Купирование обострения бронхиальной астмы основано на быстром снятии бронхоспазма и подавлении воспаления в дыхательных путях. В данной работе изучалось воздействие сульфата магния на легочную функцию у пациентов с обострением бронхиальной астмы, не отвечающих на традиционную терапию, обычно проводимую в отделении пульмонологии.

Настоящее рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование было выполнено на пациентах, не отвечающих на стандартное лечение: группа, получавшая сульфат магния, 48 больных (26 мужчин и 22 женщины) в возрасте 12–85 лет и контрольная группа, получавшая физиологический раствор, 33 человека (17 мужчин и 16 женщин) в возрасте 15–80 лет. Кроме этого, все пациенты получали бронходилататоры. До введения сульфата магния (25 мг/кг) и физиологического раствора (100 мл) и через 30 мин и 3 ч после введения определялась пиковая скорость выдоха (ПСВ). ПСВ была главным критерием оценки результатов лечения. Полученные данные анализировались с использованием критерия χ^2, t-критерия; разница между измерениями считалась достоверной при $p<0,05$. В группе больных, получавших сульфат магния, ПСВ возрастала через 3 ч после введения препарата по сравнению с группой, получавшей физиологический раствор, соответственно 82,6±5,8 и 47,8±8,7; p=0,002. Частота дыхания в группе, получавшей сульфат магния, снижалась через 30 мин и 3 ч после введения. Также у пациентов, получавших сульфат магния, уменьшались цианоз, потоотделение и участие в дыхании вспомогательных мышц в отличие от получавших физиологический раствор.

На основании полученных результатов сделано предположение, что сульфат магния может использоваться в качестве дополнительного средства при лечении больных с обострением бронхиальной астмы, у которых неэффективна обычная терапия.

Несмотря на большой прогресс в изучении патофизиологии астмы и в ее лечении, заболеваемость и смертность от этого заболевания остаются высокими [3,8]. Для борьбы с этой тенденцией врачи и пациенты должны сконцентрировать свое внимание на раннем выявлении и лечении обострений астмы. Ведение больных с тяжелым обострением часто представляет трудности для врача [4]. Цель ведения больных с дыхательной недостаточностью состоит в восстановлении спокойного дыхания и предотвращении осложнений. Эта цель часто достигается только фармакологически [7]. В последние годы значительно расширяется применение бронходилататоров при обострениях астмы. β_2-агонисты сегодня являются самым мощным классом бронходилататоров и доказано, что ингаляционный способ их доставки наиболее эффективен и наименее токсичен, за исключением больных с апноэ либо крайне некооперативных больных [11]. Некоторые современные лечебные стратегии рекомендуют при ряде заболеваний внутривенное назначение сульфата магния ($MgSO_4$) [4]. Сульфат магния для внутривенного введения на протяжении более чем 60 лет используется в терапии некоторых экстренных состояний, и сегодня предполагается его эффективность в лечении астмы, преэклампсии, эклампсии, инфаркта миокарда и нарушений сердечного ритма [6]. Внутривенное введение сульфата магния успешно используется в лечении обострений бронхиальной астмы. Существуют доказательства того, что внутривенное назначение сульфата магния в комплексе со стандартными бронходилатирующими препаратами и кортикостероидами усиливает бронходилатирующий эффект [9]. Одна из актуальных проблем для клиницистов состоит в лечении пациентов, резистентных к традиционной терапии. Настоящее исследование было призвано установить, действительно ли внутривенная форма сульфата магния, применяемая как часть стандартного протокола лечения, может улучшить легочную функцию у больных, не отвечающих на терапию β_2-агонистами и кортикостероидами, которые обычно назначаются в нашем пульмонологическом отделении по поводу обострений бронхиальной астмы.

Материалы и методы

Данное исследование было рандомизированным двойным слепым контролируемым. Среди больных с обострением бронхиальной астмы в возрасте 12–85 лет с пиковой скоростью выдоха (ПСВ) менее 200 л/мин, принимавших бронходилататоры, кортикостероиды и нуждавшихся во вспомогательной вентиляции легких, были отобраны пациенты, не ответившие на лечение в течение 6 ч. Они были разбиты на две группы: основная группа, кому был назначен сульфат магния (25 мг/кг), и группа плацебо, получавшие физиологический раствор (100 мл). Оба препарата вводились внутривенно в течение 30–45 мин. У всех пациентов до начала лечения определяли ПСВ, газовый состав артериальной крови, основные показатели клинического состояния, выраженность цианоза и потоотделения, участие вспомогательной мускулатуры в дыхании. Все перечисленные параметры непрерывно мониторировались в течение 6 ч от начала исследования. Раствор сульфата магния и физиологический раствор были закодированы и помещены в одинаковые контейнеры. Расшифровка кодов проводилась по окончании исследования. Кроме того, все больные получали кислород, небулизированный сальбутамол, аминофиллин внутривенно и кортикостероиды. ПСВ была главным критерием оценки результатов лечения. В основную группу вошло 48 больных в возрасте 12–85 лет (26 мужчин, 22 женщины), в контрольную — 33 больных в возрасте 15–80 лет (17 мужчин, 16 женщин). Полученные результаты анализировались с использованием критерия χ^2 и t, различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Среди больных основной группы получено более раннее и значительное улучшение ПСВ по сравнению с группой плацебо через 30 мин и 3 ч после завершения внутривенного введения препаратов ($p=0,000$; 95% ДИ=11,85, 27,77). Балльная оценка клинического состояния больных с астмой также показала значительное улучшение в основной группе через 30 мин и 3 ч после внутривенного вливания ($p<0,0005$). Исходные значения ПСВ были близкими в обеих группах. Через 30 мин после введения препаратов среднее значение ПСВ ($\pm SE$) выросло в большей степени в основной группе (62,81±6,7), чем в группе плацебо (46,52±8,3). Через 3 ч ПСВ в основной группе составил 82,6±5,8 ($p=0,005$; 95% ДИ=−55,8, −13,77). Разница между величинами ПСВ до введения лекарств, спустя 30 мин ($p=0,00$; 95% ДИ=−40,1, −22,55) и 3 ч ($p=0,00$; 95% ДИ=11,85, 27,77) в основной группе была достоверной. Также получено достоверное уменьшение частоты дыхания в основной группе через 30 мин и 3 ч по сравнению с исходными показателями (табл.1). Пациенты основной группы продемонстрировали значительное снижение степени потоотделения, цианоза и работы вспомогательных дыхательных мышц (табл.2).

Обсуждение

На основании полученных результатов высказано предположение, что сульфат магния может улучшить респираторную функцию у больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы, не отвечающих на обычную терапию. Препарат может увеличить ПСВ и снизить частоту дыхания. Возрастание ПСВ было статистически достоверным в основной группе по сравнению с группой плацебо. Сульфат магния показал свою безопасность и эффективность у больных с

Таблица 1

Средняя ПСВ и частота дыхания в основной группе и группе плацебо *(M±m)*

Показатель	Исходные данные		Через 30 мин после инфузии		Через 3 ч после инфузии	
	основная группа	группа плацебо	основная группа	группа плацебо	основная группа	группа плацебо
ПСВ	31,46±5,6	30,0±5,9	62,81±6,7	46,52±8,3	82,6±5,8	47,8±8,7
Частота дыхания	34,38	35,1	27,21	33,20	24,42	30,22

тяжелым обострением бронхиальной астмы. Эти данные подтверждаются и другими исследователями [4,7–9,12]. Ингаляционные β_2-агонисты, кислород и системные кортикостероиды остаются препаратами первой линии при ведении таких пациентов; в то же время другие исследователи высказываются в пользу ингаляционных стероидов, ипратропиума бромида, сульфата магния [10,13,15] и теофиллина [7]. Вспомогательная вентиляция легких через лицевую маску либо интубационную трубку при увеличении времени выдоха и снижении гиперкапнии минимизирует гиперинфляцию легких и, как правило, обеспечивает хороший прогноз.

Больные бронхиальной астмой, не отвечающие на терапию, представляют серьезную клиническую проблему для врачей. Некоторые исследователи считают, что в таких случаях целесообразно назначение системных кортикостероидов и β-адреномиметиков [11,15]. Авторы полагают, что в качестве дополнительного средства в лечении обострений бронхиальной астмы может быть использован сульфат магния [1,15]. Сульфат магния применялся в виде дозированного аэрозоля в сочетании с небулизированными β_2-агонистами при обострении бронхиальной астмы. В обоих случаях показана терапевтическая эффективность этого лекарства [10,13]. Многие сообщения свидетельствуют о том, что сульфат магния играет определенную роль в качестве дополнения к традиционной терапии бронхиальной астмы и ее обострений, а также астмоподобных состояний [15]. Внутривенное введение сульфата магния может оказаться полезным в случаях, когда стандартное лечение не дает эффекта [1,16]. Очевидно, что внутривенная форма сульфата магния устраняет спазм гладких мышц бронхов. У детей, которым проводилось лечение сульфатом магния внутривенно по поводу среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы, быстро наступало значительное улучшение легочной функции без каких-либо изменений артериального давления [2], что подтверждает роль этого препарата в лечении таких больных. Ионы Mg^{2+} являются антагонистами кальция. Внутриклеточный Mg^{2+} модулирует сократительную способность гладких мышц и, как известно, оказывает прямое воздействие на поступление в клетку ионов кальция, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры [15].

Таким образом, наши результаты подтверждают данные предыдущих исследований [5,14] о том, что сульфат магния снижает частоту осложнений бронхиальной астмы, улучшает легочную функцию у больных, не отвечающих на традиционную терапию, а также может уменьшать число госпитализаций пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Аторы приносят благодарность медицинскому персоналу отделеня пульмонологии госпиталя Шахид Бехешти Медицинского университета, Баболь.

Таблица 2

Частота (в %) некоторых показателей в основной группе по сравнению с группой плацебо

Показатель	Исходные данные		Через 30 мин после инфузии		Через 3 ч после инфузии		p (χ^2)
	основная группа	группа плацебо	основная группа	группа плацебо	основная группа	группа плацебо	
Потоотделение	14 (29,2)	20 (30,3)	4 (8,3)	14 (21,2)	1 (2,1)	8 (12,1)	0,002 (7,43)
Цианоз	17 (35,4)	15 (22,7)	3 (6,3)	13 (19,7)	1 (2,1)	8 (12,1)	0,0003 (15,74)
Участие в дыхании вспомогательных мышц	48 (100)	27 (40,9)	34 (78)	17 (25,8)	11 (22,9)	12 (18,2)	0,06 (5,38)

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bloch H., Silverman R., Mancherje N. et al.* Inteavenous magnesium sulfate as an adjunct in the treatment of acute asthma. Chest 1995; 107 (6): 1576–1581.
2. *Clarallo L., Saner A.H., Shannon M.W.* Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma; results of a randomized placebo-controlled trial. J. Pediatr. 1996; 129 (6): 809–814.
3. *Corbridge T.C., Hall J.B.* The assessment and management of adults with status asthmaticus. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151 (5): 1296–1316.
4. *Curkan F., Haspolat E., Bosnak M. et al.* Intravenous magnesium sulfate in the management if moderate to severe acute asthmatic children non-respoding to conventional therapy. Eur. J. Emerg. Med. 1999; 6 (3): 201–205.
5. *Emelianova A.V., Goncharova V.A., Sinitisinga T.M.* Magnesium sulfate in management of bronchial asthma. Klin. Med. (Mosk.) 1996; 74 (8): 55–58.
6. *Frakes M.A., Richardson L.E.* Magnesium sulfate therapy in certain emergency conditions. Am. J. Emerg. Med. 1997; 15 (2): 182–187.
7. *Gluckman T.J., Corbridge T.* Management of respiratory failure in patients with asthma. Curr. Opin. Pulm. Med. 2000; 6 (1): 79–85.
8. *Levy B.D., Kitch B., Fanta C.H.* Medical and ventilatory management of status asthmaticus. Intensive Care Med. 1998; 24 (2): 341–344.
9. *Mangat H.S., D'Souza G.A., Jacob M.S.* Nebulized magnesium sulfate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial. Eur. Respir. J. 1998; 12 (2): 341–346.
10. *Meral A., Coker M., Tanac R.* Inhalation therapy with magnesium sulfate and salbutamol sulfate in bronchial asthma. Turk. J. Pediatr. 1996; 38 (2): 169–175.
11. *Moan M.J., Fanta C.H.* Bronchodilator therapy in the management of acute asthma. Compr. Ther. 1995; 21 (8): 421–427.
12. *Nannini L.J., Pendino J.C., Coma R.A. et al.* Magnesium sulfate as a vehicle for nebulized salbutamol in acute asthma. Am. J. Med. 2000; 108 (3): 193–197.
13. *Rodrigo C., Rodrigo C., Burschtin O.* Efficacy of magnesium sulfate in acute asthma; a meta-analysis of randomized trails. Am. J. Emerg. Med. 2000; 18 (2): 216–221.
14. *Skorodin M.S., Tenholder M.F., Yetter B. et al.* Magnesium sulfate in exacerbations of choronic obstructive pulmonary disease. Arch. Intern. Med. 1995; 155 (5): 496–500.
15. *Skotniki A.B., Jablonski M.J., Musial J.S.* The role of magnesium in the pathogenesis and therapy of bronchial asthma. Przegl. Lek. 1997; 54 (9): 630–633.
16. *Swain R., Kaplan-Machlis B.* Magnesium for the next millennium. South. Med. J. 1999; 92 (11): 1040–1047.

Поступила 01.07.02

Комментарии к статье К.Биджани и др.

"Внутривенное применение сульфата магния в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой, не отвечающих на традиционную терапию"

Статья посвящена актуальной проблеме пульмонологии — поиску и оценке эффективности новых алгоритмов лекарственной терапии для купирования тяжелого обострения бронхиальной астмы (БА). Актуальность выбранной темы несомненна, так как, несмотря на достижения медикаментозной терапии БА, существует проблема резистентности тяжелой формы заболевания к лечению, проводимому по общепринятым стандартам. Авторы изучали эффективность применения сульфата магния, вводимого парентерально, у больных с тяжелым обострением БА, не отвечающих на комплексную терапию бронходилататорами, кортикостероидами и нуждающихся во вспомогательной вентиляции легких.

Результаты, полученные авторами в ходе исследования, указывают на значение баланса электролитов в организме человека. Данные, представленные в статье, подтверждают уже хорошо известные по литературным источникам сведения об эффективности использования сульфата магния в комбинированной терапии обострения БА.

Канд. мед. наук А.С.Соколов

© ЯРЦЕВ С.С., 2003

УДК 616.248-072.7

С.С.Ярцев

ЗНАЧЕНИЕ ROC-АНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Медицинский центр Банка России, Москва

ROC-ANALYSIS IN DETERMINATION OF DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF VENTILATION PARAMETERS IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

S.S.Yartsev

Summary

The aim of this study was the ROC-analysis of diagnostic importance of the lung ventilation parameters: FVC, FEV_1, FEV_1/FVC, flow parameters PEF, $FEF_{25,50,75}$, FEF_{25-75}. The probabilistic approach was considered at this study as an alternative way against a widespread method of comparison of means to evaluate the diagnostic importance of the lung function parameters.

We examined 284 bronchial asthma (BA) patients and 101 persons as a comparative group. The BA patients were divided into 4 groups according to severity of their ventilation disorders (the dividing criterion was FEV_1%.

To assess informative values of the ventilation parameters in the BA patients we plotted ROC-curves, calculated their areas; we also used a "detectability" index. Then a correlative analysis was performed between this index and areas of the ROC-curves. There was a close positive correlation between these values. This fact allowed to recommend this method as an express-method to asses the diagnostic importance of the parameters instead of a more laborious method of the ROC-curves. According to the results of the ROC-analysis and index-based assessment the diagnostic values of the ventilation parameters in the BA patients were decreasingly graded: FEV_1, FEV_1/FVC, FEF_{25}, FEF_{50}, FEF_{25-75}, PEF, FVC, FEF_{75}.

The our data showed that the ROC-analysis of the diagnostic importance of the ventilation parameters in BA patients gives fuller and more demonstrative conception of diagnostic abilities of the parameters when compared with the method of comparison of means. This fact improves a reliability of diagnosis of the obstructive disorders.

Резюме

Целью настоящей работы является ROC-анализ диагностической эффективности (ДЭ) показателей легочной вентиляции: ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, потоковых показателей ФЖЕЛ (ПОС, $СОС_{25,50,75}$, $СОС_{25-75}$). Вероятностный подход при оценке ДЭ вентиляционных показателей в данном исследовании рассматривается как альтернатива широко распространенному методу сравнения средних.

Обследованы 284 больных бронхиальной астмой (БА) и группа сравнения (ГС) — 101 человек. Больные БА по степени выраженности вентиляционных нарушений были разделены на 4 группы, в качестве критерия разделения больных на группы использован различный диапазон значений $ОФВ_1$%.

Для вероятностной оценки информативности показателей вентиляции у больных БА проводилось построение ROC-кривых с определением их площадей, использовался индекс обнаруживаемости. Проведен корреляционный анализ индекса обнаруживаемости с площадью ROC-кривой, который выявил тесную положительную математическую связь между этими величинами, что позволило рекомендовать его применение в качестве экспресс-метода оценки ДЭ показателей вместо более трудоемкого метода построения ROC-кривой. По результатам ROC-анализа и индексной оценки ДЭ показателей вентиляции у больных БА установлено, что диагностическая способность изучаемых величин в порядке убывания была следующей: $ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{25-75}$, ПОС, ФЖЕЛ, $МОС_{75}$.

Полученные данные свидетельствуют, что ROC-анализ ДЭ показателей вентиляции у больных БА по сравнению с методом сравнения средних, дает более полное и наглядное представление о диагностических возможностях указанных величин, что способствует повышению надежности диагностики обструктивных нарушений.

Повседневная врачебная деятельность показывает, что все результаты лабораторных и функциональных исследований, с какой бы тщательностью они не выполнялись, носят в известной мере случайный характер, т.е. не могут быть точно предсказаны заранее и точно воспроизведены повторно. Это обстоятельство в полной мере относится и к результатам исследования функции внешнего дыхания (ФВД) [3]. Однако, несмотря на случайный характер получаемых величин, возможно нахождение определенных закономерностей и их использование в повседневной практической врачебной деятельности [5]. В частности, оценка диагностической эффективности (ДЭ) показателей ФВД и сравнение их операционных свойств с учетом сказанного должна осуществляться не путем простого сравнения средних величин пациентов разных групп, как это представлено в большинстве известных нам работ, а исходя из законов распределения, вероятностного подхода в оценке результатов исследования.

Универсальным способом вероятностной оценки ДЭ показателей ФВД является графический анализ характеристической кривой (ROC-кривой), которая наглядно отражает соотношение чувствительности и специфичности теста по всему диапазону точек разделения, что позволяет в каждом конкретном случае определить оптимальное значение точки разделения нормы и патологии. Точность показателя может быть выражена также в виде площади под ROC-кривой — *W*.

Целью настоящей работы является ROC-анализ ДЭ показателей легочной вентиляции: ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, потоковых показателей ФЖЕЛ (ПОС, $МОС_{25,50,75}$, $СОС_{25-75}$) у больных БА.

Все обследованные пациенты на основе референтного анализа поделены на 2 популяции: группа больных бронхиальной астмой (БА) и группа здоровых (группа сравнения).

Материал и методы

Обследованы 284 больных БА (196 женщин, 88 мужчин) различного генеза и степени тяжести (48 человек — экзогенная форма, 85 — эндогенная, 151 — смешанная), средний возраст 49,6±0,93 года. Диагноз БА устанавливался в соответствии с международными стандартами диагностики БА [1,4,7].

Обследованные больные БА по степени выраженности вентиляционных нарушений были разделены на 4 группы, в качестве критерия разделения больных на группы использован различный диапазон значений $ОФВ_1$% (табл.1). Кроме больных БА обследована группа сравнения (ГС) — 101 человек.

Характеристика групп обследованных пациентов представлена в табл.1–2.

ГС состоит из 101 человека. В нее включены лица с диапазоном значений $ОФВ_1$ от 80 до 120%, не страдающие хроническими заболеваниями органов дыхания. Женщин было 68, мужчин — 33, средний возраст пациентов составил 44,2 года. Все вентиляционные показатели этой группы соответствовали общепринятым нормам.

1-я группа больных БА, с диапазоном значений $ОФВ_1$ от 80,01 до 120%, включает 153 человека (женщин 125, мужчин 28), средний возраст 45,7 года. Средние значения ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, ПОС у больных данной группы оставались в нормальных пределах, но $ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ все же оказались достоверно несколько ниже аналогичных показателей ГС. Более отчетливое снижение в 1-й группе больных отмечено у показателей $МОС_{50,75}$, $СОС_{25-75}$, которые находятся на субнормальных значениях.

2-я группа больных БА, с диапазоном значений $ОФВ_1$ от 60,01 до 80%, включает 62 человека (женщин 43, мужчин 19), средний возраст 54,8 года.

Средние величины ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, ПОС у этих больных находятся на субнормальных значениях, более значимым и патологичным оказалось снижение потоковых показателей ФЖЕЛ: $МОС_{25,50,75}$, $СОС_{25-75}$.

3-я группа больных БА, с диапазоном значений $ОФВ_1$ от 40,01 до 60%, состоит из 54 человек (женщин 24, мужчин 30), средний возраст 54,1 года.

Таблица 1

ГС и распределение больных БА по группам в зависимости от диапазона значений $ОФВ_1$%, характеристика групп

Распределение больных	Диапазон значений $ОФВ_1$, %	Характеристика групп			
		количество обследованных	средний возраст, годы	женщины	мужчины
Группа сравнения	80,0–120,0	101	44,2±0,96	68	33
БА 1-я группа	80,01–120,0	153	45,7±1,2	125	28
БА 2-я группа	60,01–80,0	62	54,8±1,8	43	19
БА 3-я группа	40,01–60,0	54	54,1±2,2	24	30
БА 4-я группа	27,0–40,0	15	56,7±4,08	4	11

Таблица 2

Средние значения показателей вентиляции в группе сравнения и в 1–4-й группах больных БА *(M±m)*

Показатель	Группа				
	ГС	1-я	2-я	3-я	4-я
ФЖЕЛ, %	107,1±1,03	107,0±0,97	85,6±1,30**	76,1±1,51**	57,5±2,32**
$ОФВ_1$, %	108,2±0,81	99,3±0,85**	69,9±0,84**	51,3±0,73**	34,1±1,16**
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ, %	105,3±0,61	97,3±0,82**	81,1±1,65**	68,9±1,72**	58,0±3,27*
ПОС, %	101,3±1,78	98,9±1,39	71,5±2,02**	57,2±1,57**	38,4±3,07**
$МОС_{25\%}$	108,2±1,52	90,6±1,81**	48,7±2,15**	26,2±1,07**	15,4±1,18**
$МОС_{50\%}$	103,1±1,89	72,2±1,79**	35,4±1,55**	20,0±0,95**	11,1±0,81**
$МОС_{75\%}$	86,0±2,50	62,4±1,77**	30,7±1,71**	21,4±1,30**	12,5±1,45**
$МОС_{25-75\%}$	95,5±1,75	68,6±1,63**	33,7±1,51**	19,9±1,09**	12,1±0,74**

Примечание. Достоверность различия показателей группы расположенной справа с показателями группы расположенной слева: * — $p<0,01$, ** — $p<0,001$.

При нерезком снижении ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, ПОС у больных 3-й группы, отмечается выраженное уменьшение потоковых показателей ФЖЕЛ.

4-я группа больных БА, с диапазоном значений $ОФВ_1$ от 27 до 40 %, включает 15 человек (женщин 4, мужчин 11), средний возраст 56,7 года. Все показатели вентиляции у больных данной группы резко снижены.

В 1-й и 2-й группах больных БА преобладали женщины, во 2-й и 3-й — мужчины, средний возраст больных по группам оказался приблизительно идентичным.

Исследования ФВД проводились на компьютерном спирометре "*Master Screen Pneumo*" фирмы "*Jaeger*" (Германия) и компьютерном кардиопульмональном комплексе "*MedGraphics*" фирмы "*MedGraphics*" (США) в соответствии с международными стандартами [6].

Для оценки полученных данных проведена статистическая обрабока с помощью программы "*MS Excel*". ROC-анализ осуществлялся с помощью специальных формул и программы [2,8–10]. Все вентиляционные показатели в работе представлены в процентном выражении к должному.

Для решения поставленных задач использованы следующие критерии:

- Характеристическая кривая (ROC-*curve, receiver-operator characteristic curve)* — интегральный графический и математический показатель (площадь под кривой — *W*) чувствительности *(Se)* и специфичности *(Sp)* теста.
- Индекс обнаруживаемости (ИО) — способ математического описания характеристической кривой.
- Точка разделения (т.р.) — уровень, разделяющий нормальные значения показателей от патологических значений.

При расчете перечисленных выше характеристик были использованы: 4-польная таблица и формулы, приведенные в специальных руководствах [2,8].

Результаты и обсуждение

Как отмечалось выше, интегральным методом выражения соотношения чувствительности и специфичности является построение характеристической кривой (ROC-кривой), которая визуально позволяет оценить ДЭ показателя, а также сравнить информативность показателей между собой. Большое значение в этом отношении придается также сравнению площадей ROC-кривых. Ниже в качестве иллюстрации приводятся ROC-кривые одного из высокоэффективных показателей вентиляции у больных БА $ОФВ_1$ и менее эффективного показателя $МОС_{75}$ (рис.1).

Визуальный анализ ROC-кривых $ОФВ_1$ и $МОС_{75}$ (см. рис.1) показывает, что ДЭ этих показателей у больных БА 1–4-й групп различна. Наименьшая ДЭ $ОФВ_1$ и $МОС_{75}$ оказалась у больных 1-й группы *(А, Б)*, в которую вошли пациенты с легкой формой заболевания, пограничными или отсутствующими функциональными нарушениями. Низкая ДЭ проявлялась пологим ходом ROC-кривой над диагональю: нижний левый угол — верхний правый угол, а также малой площадью, ограниченной ROC-кривой и диагональной линией ($ОФВ_1$ — W=63,11; $МОС_{75}$ — W=59,13). Обращает на себя внимание, что ДЭ $ОФВ_1$ и $МОС_{75}$ закономерно нарастает в направлении от 1-й к 4-й группе больных *(А, В, Д, Ж* и *Б, Г, Е, З)*. ДЭ $ОФВ_1$ и $МОС_{75}$ была максимальной в 4-й группе больных, куда вошли пациенты с тяжелой стадией заболевания, со значительными функциональными расстройствами — ход ROC-кривой у них представлен наибольшей крутизной *(Ж, З)*, пло-

щадь под кривой при этом достигла наибольших значений (ОФВ$_1$ — *W*=88,78; МОС$_{75}$ — W=72,27).

При сравнении ДЭ ОФВ$_1$ и МОС$_{75}$ между собой *(А, Б; В, Г; Д, Е; Ж, З)* следует отметить, что ДЭ ОФВ$_1$ во всех группах больных была заметно больше, чем у МОС$_{75}$, о чем свидетельствует более крутой ход характеристических кривых, а также большие значения площадей под ними.

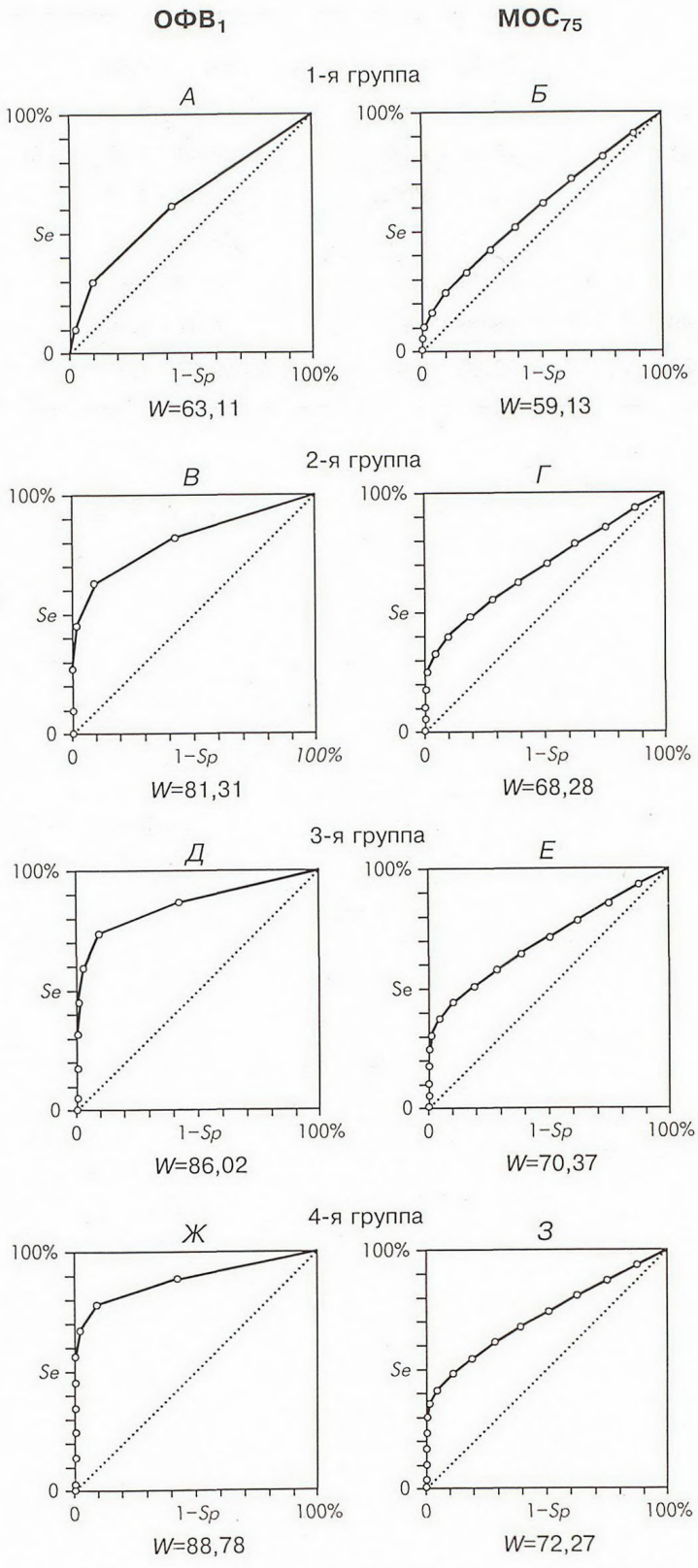


Рис.1. ROC-кривые соотношения чувствительности *(Se)* и специфичности *(Sp)* ОФВ$_1$ и МОС$_{75}$ у больных БА 1–4-й группы (*W* — площадь под ROC-кривой).

Таким образом, визуальный анализ ROC-кривых ОФВ$_1$ и МОС$_{75}$ дает четкое представление о динамике операционных характеристик этих показателей в 1–4-й группах больных БА, а также позволяет сравнить ДЭ показателей между собой.

В табл.3 представлены площади ROC-кривых ФЖЕЛ, ОФВ$_1$, ОФВ$_1$/ФЖЕЛ, потоковых показателей ФЖЕЛ (ПОС, МОС$_{25,50,75}$, МОС$_{25-75}$) в 4–1-й группах больных БА. Список указанных величин ранжирован в порядке убывания ДЭ, исходя из уменьшающихся значений площадей ROC-кривых 4–1-й групп больных. Как видно из табл.3, закономерности, которые были отмечены выше, при визуальном анализе ROC-кривых ОФВ$_1$ и МОС$_{75}$, полностью повторяются при оценке ДЭ остальных показателей вентиляции. Так, у всех обсуждаемых показателей наибольшая ДЭ отмечена в 4-й группе больных, где площади под ROC-кривыми были максимальными, однако в дальнейшем величина площадей ROC-кривых, а значит и ДЭ, закономерно снижалась в направлении от 4-й к 1-й группе больных, где площади ROC-кривых, а значит и ДЭ, были минимальными. Следует отметить, что дифференцировка показателей вентиляции по ДЭ в пределах одной группы была наибольшей в 4–3-й группах больных, постепенно сглаживаясь во 2-й и особенно в 1-й группе, где на фоне общей низкой диагностической информативности показателей внутригрупповая дифференцировка по степени выраженности диагностических свойств была менее выраженной.

При оценке ДЭ показателей нередко используются индексы, математически описывающие характеристическую кривую. Одним из таких индексов является индекс обнаруживаемости (ИО). ИО описывает высоту изгиба характеристической кривой, без построения последней. Существует мнение об ограниченности использования подобных индексов [2]. В связи с этим мы проанализировали возможность использования ИО для оценки операционных характеристик вентиляционных показателей у больных БА. В табл.4 представлены полученные данные.

Из табл.4 видно, что ИО отражают практически те же закономерности, что и площади ROC-кривых. Значения ИО в 4-й группе больных были максимальными, что соответствует наибольшей ДЭ показателей вентиляции в этой группе больных БА. ИО всех обсуждаемых величин постепенно снижаются от 4-й к 1-й группе больных, достигая минимальных значений у больных 1-й группы, что является доказательством закономерного падения ДЭ вентиляционных показателей в указанном направлении. Как при оценке площадей ROC-кривых, четкое разграничение ИО у больных 4-й группы позволило ранжировать анализируемые показатели по степени ДЭ. Сравнение ранжированного списка ДЭ показателей вентиляции с учетом площадей ROC-кривых (см. табл.3) с

Таблица 3

Площади ROC-кривых *(W)* / стандартная ошибка (в %) вентиляционных показателей у больных БА 4–1-й группы

Показатель, %	Больные бронхиальной астмой			
	4-я группа	3-я группа	2-я группа	1-я группа
$ОФВ_1$	88,78 / 0,99	86,02 / 1,22	81,31 / 1,58	63,11 / 2,66
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ	83,92 / 1,30	80,82 / 1,52	75,18 / 1,88	62,50 / 2,53
$МОС_{25}$	81,62 / 0,95	80,32 / 1,01	76,16 / 1,18	62,44 / 1,65
$МОС_{50}$	78,26 / 0,95	76,93 / 1,00	74,21 / 1,09	64,47 / 1,37
$МОС_{25-75}$	77,37 / 1,00	76,22 / 1,04	73,31 / 1,14	63,03 / 1,43
ПОС	76,04 / 1,21	70,83 / 1,41	65,64 / 1,58	51,39 /1,93
ФЖЕЛ	74,54 / 1,24	68,11 / 1,46	64,06 / 1,59	51,01 / 1,86
$МОС_{75}$	72,27 / 1,02	70,37 / 1,07	68,26 / 1,13	59,13 / 1,32

ранжированным списком тех же величин, составленном на основе анализа ИО (см. табл.4), позволяет сделать вывод о практически полном совпадении оценок ДЭ по указанным критериям. Тесная положительная математическая связь между величинами площадей ROC-кривых и ИО подтверждается результатом корреляционного анализа: r=0,95.

Следовательно, при оценке ДЭ показателей легочной вентиляции вместо более трудоемкого метода построения ROC-кривых в ряде случаев с успехом может быть использован ИО.

Таким образом, ROC-анализ и индексная оценка ДЭ показателей вентиляции ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1$ /ФЖЕЛ, потоковых показателей ФЖЕЛ (ПОС, $МОС_{25,50,75}$, $МОС_{25-75}$) у больных БА по сравнению с методом сравнения средних дают более глубокое и наглядное представление о диагностических возможностях указанных величин, способствуют повышению качества и надежности диагностики обструктивных нарушений.

Таблица 4

ИО вентиляционных показателей у больных БА 4–1-й группы

Показатель, %	Больные бронхиальной астмой			
	4-я группа	3-я группа	2-я группа	1-я группа
$ОФВ_1$	9,46	7,26	4,87	1,14
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ	8,10	6,23	4,14	1,36
$МОС_{25}$	6,30	5,57	4,04	1,20
$МОС_{50}$	5,05	4,57	3,72	1,70
ФЖЕЛ	4,98	3,12	2,17	0,017
$МОС_{25-75}$	4,94	4,48	3,66	1,59
ПОС	3,68	2,58	1,74	0,14
$МОС_{75}$	3,04	2,67	2,29	0,98

Выводы

1. ROC-анализ — объективный графический и математический метод оценки диагностической эффективности показателей вентиляции у больных БА, дающий по сравнению с методом сравнения средних более глубокое и наглядное представление о диагностических возможностях указанных величин, способствующий повышению надежности диагностики обструктивных нарушений.
2. Индекс обнаруживаемости находится в высокой корреляционной зависимости с площадью ROC-кривой, что позволяет его использовать в ряде случаев в качестве экспресс-метода оценки диагностической эффективности показателей вместо более трудоемкого ROC-анализа.
3. ROC-анализ и индексная оценка диагностической способности показателей вентиляции у больных БА показали, что диагностическая эффективность этих величин неоднозначна и в порядке убывания выглядит следующим образом: $ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{25-75}$, ПОС, ФЖЕЛ, $МОС_{75}$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия: Совмест. докл. Нац. ин-та Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной Организации Здравоохранения, март 1993. Пульмонология 1996; Прил.: 1–165.
2. *Власов В.В.* Эффективность диагностических исследований. М.: Медицина; 1988.
3. *Гриппи М.* Патофизиология легких: Пер. с англ. М.: БИНОМ; 1997.
4. *Княжеская Н.П.* Бронхиальная астма: некоторые аспекты диагностики и лечения. Consilium Medicum 2001; 3 (12): 575–579.

5. *Лапач С.Н. и др.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2000.
6. Стандартизация легочных функциональных тестов / Европейское сообщество стали и угля. Люксембург, 1993. Пульмонология 1993; Прил. 1–92
7. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология: Пер. с англ. М.: Медиа Сфера; 1998.
8. *Чучалин А.Г.* (ред.) Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями. М.: Грантъ; 1999.
9. *Hanley J.A., McNeil B.J.* The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology 1989; 143 (1): 29–36.
10. *Zweig M.H., Campbell G.* Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin. Chem. 1993; 39 (4): 561–577.

Поступила 03.03.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–085

Е.В.Машенцева, А.В.Ягода, А.В.Маскина, О.Ю.Позднякова

ЛЕЧЕНИЕ РЕФЛЮКСИНДУЦИРОВАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра внутренних болезней №1 Государственной медицинской академии, Ставрополь

THERAPY OF REFLUX-INDUCED BRONCHIAL ASTHMA

E.V.Mashentseva, A.V.Yagoda, A.V.Maskina, O.Yu.Pozdnyakova

Summary

We examined 112 patients with bronchial asthma (BA) of various severity. Twenty of them were diagnosed gastroesophageal reflux by esophagogastroduodenoscopy and esophagotonokymography. The 1st stage reflux esophagitis was detected in 65%, the 2nd stage was in 25% and the 3rd stage was in 10% of the patients. A positive correlation was found between a stage of the reflux esophagitis and severity of lung functional disorders. The conventional treatment of BA resulted in improvement of the patients' status, decreasing in daytime asthma attack rate, but nighttime asthma attacks remained. Differential therapy of reflux esophagitis (diet, change of lifestyle, antacid and prokynetic drugs, high-dosing H_2-blokers, blokers of the hydrogen pump or their combination with prokynetics) reduced the nighttime asthma attack rate by the 5th — the 6th day and controlled them in all the patients by the 3rd week. The clinilcal signs of the reflux esophagitis disappeared and its endoscopic features diminished. Daily doses of BA basic therapy were decreased in some patients.

Резюме

Обследованы 112 больных бронхиальной астмой (БА) различной тяжести, у 20 выявлен гастроэзофагеальный рефлюкс методами эзофагогастродуоденоскопии, эзофаготонокимографии. Рефлюксэзофагит (РЭ) I степени был определен у 65%, II — у 25%, III — у 10% пациентов. Установлена прямая зависимость между степенью РЭ и тяжестью дыхательной недостаточности. Лечение больных БА с применением традиционных подходов приводило к улучшению состояния, уменьшению дневных приступов удушья при сохранении ночных. Дифференцированная терапия РЭ (соблюдение диеты, изменение образа жизни, применение антацидов, прокинетиков, высоких доз блокаторов H_2-рецепторов гистамина, ингибиторов водородной помпы либо их комбинации с прокинетиками) уже на 5–6-е сутки лечения приводила к уменьшению ночных приступов удушья, а к концу 3-й недели выявила их исчезновение у всех больных. При этом исчезали клинические признаки и уменьшались эндоскопические проявления РЭ. В части случаев достигнуто уменьшение суточных доз базисной терапии БА.

Проблема рефлюксиндуцированной бронхиальной астмы (РИ БА) связана с разнообразием клинических проявлений, затрудняющих своевременную постановку диагноза, и возможностью развития серьезных осложнений. РИ БА, в качестве триггера которой рассматривается гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) [1,3,4,7,8,11], является частным проявлением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Приступ удушья, связанный с аспирацией желудочного содержимого, впервые описал *Osler* [12] в 1892 г. *C.Bray* указал на связь между пищеварительным трактом и астмой. В 1946 г. *Mendelson* [11] наблюдал аспирацию в бронхи желудочного содержимого, которая вызывала синдром, напоминающий астму.

Ранее проблема связи между ГЭР и респираторными расстройствами рассматривалась лишь в связи

с легочной аспирацией. В последнее время доказана ведущая роль ГЭР в развитии кардиореспираторных симптомов, которые включают рефлекторный бронхоспазм, ларингоспазм, рефлекторное центральное апное, фиброз легких. По эпидемиологическим данным его распространенность у больных БА среди населения Европы и США составляет 70–80% [1].

ГЭР может быть как пусковым механизмом в развитии бронхоспазма, так и усугублять уже имеющийся [10]. Вместе с тем сама астма может способствовать возникновению ГЭР из-за увеличения градиента давления нижнего пищеводного сфинктера в результате изменения легочных механизмов и медикаментозного лечения — употребления теофиллинов и глюкокортикостероидов, так называемая рефлюкспотенцированная БА.

Согласно современным представлениям, РИ БА возникает в результате двух механизмов: индуцирование приступа удушья в результате стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода [1,5,10] и микроаспирация желудочного содержимого в просвет бронхов, приводящая к бронхоспазму [5,6,10].

Особенностью течения ГЭРБ при БА является преимущественно ночная аспирация регургитата и преобладание легочных симптомов над проявлениями патологии пищевода.

Развивающаяся на почве ГЭР БА обычно возникает впервые в позднем возрасте, без наследственной предрасположенности, без эозинофилии и предшествующей респираторной инфекции, зато нередко обнаруживаются кислотный задний ларингит, утренняя охриплость голоса. Могут быть такие симптомы, как избыточная саливация, постоянное покашливание, застревание пищи в глотке, ощущение "кома" в горле, боль в ушах и шее.

Терапия ГЭРБ приводит к уменьшению, а в некоторых случаях даже исчезновению симптомов БА [9]. Согласно принятым стандартам, лечение ГЭРБ назначается в зависимости от степени рефлюксэзофагита (РЭ) — основного проявления ГЭРБ. Рекомендуется изменение образа жизни, включающее соблюдение диеты. Назначаются антациды [2,10], препараты, подавляющие желудочную секрецию, — блокаторы H_2-рецепторов гистамина, ингибиторы водородной помпы. Используются комбинации высоких доз ингибиторов желудочной секреции с препаратами, влияющими на моторику желудочно-кишечного тракта, — прокинетиками [2]. При тяжелом РЭ применяется хирургическое лечение [10].

Обследованы 112 больных БА различной тяжести в возрасте от 17 до 57 лет (средний возраст 46 лет), находившихся на лечении в терапевтическом отделении краевой клинической больницы Ставрополя. Выполнялись эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), фибробронхоскопия, обзорная рентгенография органов грудной полости, спирография, у части пациентов — эзофаготонокимография. ГЭР был диагностирован у 20 (17,9%) больных. Вместе с тем на основе архивных данных за 1998 — 1999 г. (563 истории болезни) выявляемость ГЭР и РИ БА составила всего 0,71% (4 больных), что свидетельствует о недостаточной информированности врачей о существовании такого варианта БА.

Как известно, РИ БА чаще возникает в старших (более 50 лет) возрастных группах. В нашем исследовании 70% составили пациенты в возрасте от 40 до 56 лет. Наследственный анамнез был отягощен в 4% случаев. Умеренная эозинофилия в крови была выявлена лишь у 4 больных РИ БА.

До лечения пациенты с РИ БА предъявляли жалобы на изжогу (80%), отрыжку (65%), боли за грудиной (40%), дисфагию (30%). В то же время у 20% больных жалобы на диспепсию отсутствовали. Практически у всех обследованных с РИ БА наблюдалась сопутствующая гастроэнтерологическая патология. Чаще всего (60%) встречались гастриты и дуодениты. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки выявлена в 15% случаев, хронический холецистит — в 15%, хронический панкреатит — в 5%. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, по нашим данным, наблюдались у 40% больных РИ БА.

РЭ был выявлен у всех больных РИ БА. Согласно эндоскопической классификации *Savary–Miller* [1,3] РЭ I степени наблюдался у 65% больных, II — у 25%, III степени — у 10% больных РИ БА.

Как показано на рисунке, с увеличением степени РЭ отмечается отчетливый рост тяжести дыхательной недостаточности (ДН). Так, у больных БА с РЭ I степени определялись нормальные показатели ФВД (36,4%) либо ДН I степени по рестриктивному типу (54,5%), и только в 9,1% случаев была установлена ДН II степени преимущественно рестриктивного типа. При РЭ II степени в 75% случаев встречался комбинированный, а в 25% — рестриктивный тип ДН II степени. Наконец, при РЭ III степени у всех больных отмечалась тяжелая ДН по комбинированному типу.

Лечение БА включало базисную терапию ингаляционными (ингакорт 800–1000 мкг/сут, 25% больных) или системными (преднизолон 30 мг/сут, 10%

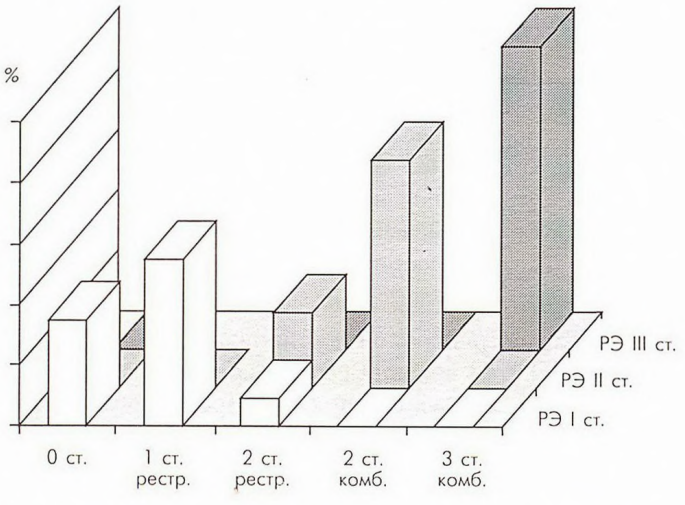


Рис. Зависимость тяжести дыхательной недостаточности от степени РЭ.
По оси абсцисс —степень нарушения функции внешнего дыхания.

больных) глюкокортикостероидами и бронходилататорами (β_2-агонистами, пролонгированными теофиллинами, 100%), которое у больных РИ БА обычно приводило к уменьшению или исчезновению дневных приступов удушья при сохранении ночных.

При установлении диагноза РИ БА дополнительно к базисной терапии назначалось дифференцированное лечение ГЭРБ с учетом тяжести РЭ. Больным с I степенью РЭ рекомендовали изменение характера питания и образа жизни. Рекомендации включали: отказ от спиртных, газированных, содержащих кофеин напитков и кислых фруктовых соков, острой пищи, продуктов, богатых жиром и содержащих перечную мяту, шоколада, перца, цитрусовых, томатов, лука, чеснока, ограничение сливочного масла, маргарина. Рацион содержал повышенное количество белка, последний прием пищи — не менее чем за 3 ч до сна, прогулки после еды. Больному предлагали поднять головной конец кровати, ограничить подъем тяжести более 8–10 кг на обе руки, отказаться от ношения тугих поясов, ремней, корсетов, бандажей. Наряду с этим рекомендовали прием антацидных препаратов (маалокс, альмагель, гастал). При II степени назначали прокинетики (мотилиум, цизаприд 30–40 мг/сут), стандартные дозы блокаторов H_2-рецепторов гистамина (фамотидин 40 мг/сут, ранитидин 300 мг/сут) изолированно либо в сочетании с прокинетиками. При III степени РЭ использовались более высокие (удвоенные)дозы блокаторов H_2-рецепторов гистамина (фамотидин 80 мг/сут) или ингибиторы водородной помпы (омепразол 40 мг/сут и более, ланзопразол 60 мг/сут) как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами, влияющими на моторику желудочно-кишечного тракта.

На фоне проводимого лечения ГЭРБ уже на 5–6-е сутки наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения количества и тяжести приступов удушья, особенно ночных, частоты приступов кашля у всех больных РИ БА. К концу 3-й недели терапии во всех случаях увеличилась продолжительность нормального сна за счет исчезновения ночных приступов удушья, обусловленного, надо полагать, воздействием на основные патогенетические факторы ГЭРБ. При этом во всех случаях исчезали клинические признаки РЭ. У пациентов с РЭ I степени было установлено эндоскопическое выздоровление, а в случае БА, сочетающейся с РЭ II и III степени, на фоне исчезновения эрозий дистального отдела сохранялись гиперемия и небольшой отек слизистой оболочки пищевода.

Показатели ФВД у больных РИ БА в ходе 3–5-недельной комбинированной терапии (базисное лечение БА, лечение ГЭРБ) практически не изменились. У 7 больных в основном с РЭ II–III степени было достигнуто уменьшение суточного употребления базисных препаратов — ингаляционных глюкокортикостероидов — в 1,5 раза.

После завершения основного курса лечения РЭ (с эндоскопическим контролем) больным рекомендовали применение установленных доз препаратов в течение 4–8 нед с последующим переходом на поддерживающий их прием в половинных суточных дозах на срок до 1 года для сохранения ремиссии ГЭРБ.

Установление факта сочетанной патологии — БА и ГЭРБ с характерной симптоматикой последней в виде эпигастральной боли, диспепсии, преобладания (или наличия) ночных приступов удушья — делает целесообразным выделение этой формы БА с учетом дополнительных возможностей патогенетической терапии и профилактики обострений.

Патологию желудочно-кишечного тракта у больных БА (язвенная болезнь, хронический холецистит, панкреатит), несмотря на высокую частоту встречаемости, весьма условно можно отнести к триггерному механизму астмы, хотя такой вариант последовательности событий исключить невозможно. Вероятнее всего, предшествующая возникновению БА либо сформированная позже, в том числе при участии антиастматических средств, патология пищеварительной системы на определенном этапе модифицирует течение БА, придавая ей гастроэнтерологическую, точнее гастроэзофагеальную, направленность. Обращает внимание отсутствие симптомов патологии пищеварительного тракта у каждого пятого больного РИ БА, что оправдывает поиски ГЭРБ во всех случаях БА с ночными приступами удушья.

Выявление отчетливой взаимосвязи РЭ и НФВД свидетельствует о том, что бронхоконстрикция, обусловленная микроаспирацией желудочного содержимого в просвет бронхиального дерева либо стимуляцией вагусных рецепторов (ноцицепторов) дистальной части пищевода [1] присутствует как важнейшая составляющая в механизмах РИ БА, определяя тяжесть течения БА и развитие осложнений. Не до конца понятен патогенез легочной рестрикции при РИ БА, особенно демонстративной на начальных этапах РЭ, при том, что интерстициальный легочный фиброз ранее рассматривался в числе кардиореспираторных синдромов, ассоциированных с ГЭРБ [1].

Не вызывает сомнения эффективность комбинированной терапии РИ БА с использованием наряду с базисными препаратами лекарств, подавляющих желудочную секрецию и влияющих на пищеводную моторику. Улучшение непосредственного результата лечения БА и РЭ сопровождается при этом уменьшением доз базисных препаратов, в первую очередь глюкокортикостероидов.

Дискуссионным остается вопрос о темпах формирования и потенциальной обратимости ДН у больных РИ БА. Так, хирургическое лечение ГЭРБ при сопутствующей патологии легких способствовало заметному улучшению ФВД [14]. Приводятся данные, что при уменьшении симптомов астмы на фоне лечения ГЭРБ не происходит улучшения спирометрических показателей [13,14]. Мы полагаем, что с увеличением сроков наблюдения за больными при соблюдении этапности лечения ГЭРБ (применении схем поэтапно) увеличивающейся или снижающейся

(step-up treatment, step-down treatment) терапии и использовании достаточно высоких доз антисекреторных средств и прокинетиков в течение продолжительного времени, обратимость НФВД вполне реальна особенно при небольших сроках БА.

Выводы

1. БА, сочетающаяся с ГЭРБ, характеризуется наличием диспепсии, высокой частотой сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта при возможности существования клинически бессимптомных форм ГЭРБ.
2. Установлена прямая связь между выраженностью РЭ у больных РИ БА и тяжестью дыхательной недостаточности.
3. Применение прокинетиков и антисекреторных средств в комплексной терапии РИ БА (наряду с изменением образа жизни) вызывает уменьшение количества и тяжести приступов, улучшает клинико-эндоскопическую картину при ГЭРБ, позволяя снизить дозы средств базисной терапии БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бейтуганова И.М., Чучалин А.Г.* Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 1998;.6 (17): 1102–1107.
2. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения органов пищеварения. М.; 1998.
3. *Шептулин А.А.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рус. мед. журн. 1998; 6 (1): 16–21.
4. *Benjamin Stanley B., Kern D.* Exstraesophageal manifestions of gastroesophageal reflux. Am. J. Gastroenterol. 1989; 84 (1): 1–5.
5. *David J., Jeffrey H., Tom R.* Gastroesophageal reflux disease in asthma. Effects of medical and surgical antireflux therapy on asthma control. Ann. Surg. 2000; 231 (2): 275–283.
6. *Dumot J.A., Richter J.E.* Gastroesophageal reflux masquerading as asthma. Intern. Med. 1997; 18: 19–37.
7. *Ekstrom T., Tibbling L.* Esophageal acid perfusion airway function, and symptoms in asthmatic patients with marked bronchial hyperreactivity. Chest 1989; 96 (5): 963.
8. *Field S.K.* A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults. Chest 1999; 115 (3): 848–856.
9. *Joel E.* Asthma and gastroesophageal reflux disease the truth is difficult to define. Chest 1999; 116 (5): 1150–1153.
10. *Kenneth D.* Gastroesophageal reflux and asthma in the elderly patient. Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Immunol. Allergol. Clin. N. Am. 1997; 17 (4): 645–658.
11. *Mendelson C.L.* The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. Am. J. Obstet. Gynecol. 1946; 191: 52.
12. *Osler W.B.* The principles of internal medicine. New York: Appleton; 1892.
13. *Stephen K., Lloyd R.* Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. Chest 1998; 114 (1): 275–283.
14. *Stephen K.* Gastroesophageal reflux and respiratory symptoms. Chest 1999; 116 (3): 1023.

© ЛЕВАШОВ М.И., БЕРЕЗОВСКИЙ В.А., 2003

УДК 612.221.08

М.И.Левашов, В.А.Березовский

АКУСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВРЕМЕНИ ЗАМЕЩЕНИЯ АЗОТА ГЕЛИЕМ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ПРОЦЕССА ВНУТРИЛЕГОЧНОГО СМЕШИВАНИЯ ГАЗОВ

Институт физиологии им.А.А.Богомольца НАН Украины; НИМИЦ "НОРТ" НАН Украины

ACOUSTIC EVALUATION OF THE NITROGEN WASHOUT TIME TO STUDY THE PROCESS OF INTRAPULMONARY GAS MIXTURE

M.I.Levashov, V.A.Berezovsky

Summary

A new method is proposed to study intrapulmonary gas mixture based on acoustic evaluation of nitrogen washout time while transferring the air breathing to breathing with the gas mixture of 21% O_2 and 79% He. The study involving 12 healthy subjects and 14 chronic obstructive bronchitis patients made possible the quantitative assessment of the intrapulmonary gas distribution in an integral mode or separately for each the lung. The method is absolutely safe and may be used repeatedly to detect early disturbances of the intrapulmonary gas mixture.

Резюме

Предложен способ исследования внутрилегочного смешивания газов, основанный на акустической оценке времени вымывания азота из легких при переходе с дыхания воздухом на дыхание гелиево-

кислородной газовой смесью с 79% He и 21% O_2. В исследованиях на 12 практически здоровых людях и 14 больных хроническим обструктивным бронхитом показана возможность количественной оценки внутрилегочного распределения газов как в режиме интегрального, так и локального измерений для каждого легкого в отдельности. Отличительными особенностями способа является его безопасность, возможность многократного использования для выявления ранних нарушений процесса смешивания газов в легких, особенно при проведении массовых обследований.

Инертные газы (гелий, аргон) уже не одно десятилетие используются в экспериментальной и клинической физиологии дыхания для измерения функциональной остаточной емкости легких, равномерности внутрилегочного смешивания газов и других целей [1,3–5]. Несмотря на очевидные преимущества этих методов исследования, все они требуют малоинерционной газоаналитической аппаратуры, которая позволяла бы с высокой точностью регистрировать динамику заполнения или вымывания из легких инертных газов. Кроме того, газоаналитические методы дают лишь интегральную характеристику нарушениям распределения вентиляции в легких и не позволяют проводить топическую диагностику. Локальное исследование состояния основных легочных функций можно проводить с использованием метода активного акустического зондирования легких — фонопульмографии (ФПГ) [4]. Однако и его возможности в отношении исследования динамики внутрилегочного смешивания газов весьма ограничены.

Целью настоящей работы явились разработка и клинико-экспериментальная оценка нового способа исследования процесса смешивания газа в легких, основанного на использовании гелиево-кислородных газовых смесей и метода активного акустического зондирования легких.

Материалы и методы исследований

Исследования характера распределения вентиляции в легких с помощью разработанной нами методики проведены у 12 практически здоровых людей (1-я группа) и 14 больных хроническим обструктивным бронхитом (2-я группа) в возрасте от 25 до 56 лет. Все исследования проводили в утренние часы натощак в условиях мышечного покоя в положении испытуемого сидя. В соответствии с разработанной методикой, после 15-минутного отдыха дыхательные пути испытуемого с помощью загубника подсоединяли к тройнику фонопульмографа ФПГ3-01. На нос накладывали мягкий резиновый зажим. С целью стандартизации во всех исследованиях датчики фонопульмографа устанавливали в области четверного межреберья по правой и левой срединно-ключичным линиям. В течение первых 3–5 мин исследования испытуемый дышал атмосферным воздухом и записывалась исходная фонопульмограммы в соответствии с методикой ФПГ [2]. Затем без предварительного оповещения его подключали к емкости с гелиево-кислородной газовой смесью (21% O_2 и 79% He). Таким образом, испытуемый в процессе продолжающегося ФПГ-исследования начинал дышать гелиево-кислородной газовой смесью, поступавшей из емкости в дыхательные пути и легкие. Регистрацию фонопульмограммы продолжали до момента достижения ею нового стабильного уровня, что свидетельствовало об окончании процесса промывания легких и установлении состояния относительного устойчивого равновесия. После этого вновь производили переключение дыхания испытуемого с гелиево-кислородной газовой смеси на воздух и прекращали исследование. После 30-минутного перерыва всем испытуемым дополнительно проводили полное исследование вентиляционной функции легких на полианализаторе ПА5-01.

Достоверности полученных результатов оценивали с помощью методов вариационной статистики и критерия t Стьюдента.

Результаты исследований

Как показали исследования, при переходе с дыхания воздухом на дыхание гелиево-кислородной газовой смесью у испытуемых обеих групп отмечалось увеличение амплитуды и уровня фонопульмограммы. Изменение уровня фонопульмограммы происходило по экспоненте — от вдоха к вдоху до установления некоторого нового стабильного положения (рис.1,*а*). Дальнейшее продолжение дыхания гелиево-кислородной газовой смесью сопровождалось очень незначительным изменением уровня фонопульмограммы, которое было обусловлено процессом постепенного вымывания азота из тканей. При повторном переключении дыхания с гелиево-кислородной газовой смеси на воздух амплитуда и уровень фонопульмограммы постепенно возвращались к исходным параметрам (рис.1,*б*). Очевидно, данный эффект был обусловлен не одинаковой скоростью распространения звука в газовых средах различной плотности (воздух–гелиево-кислородная смесь–воздух).

Продолжительность переходного периода стабилизации уровня фонопульмограммы характеризовала эффективность процесса смешивания газов в исследуемом участке легкого, а его абсолютная величина (T,с) соответствовала времени полного замещения азота гелием. У испытуемых 1-й группы показатель T колебался от 90 до 150 с при средней величине 103,3±8,4 с и стандартном отклонении 29 с. Средняя продолжительность времени стабилизации фонопульмограммы у испытуемых 2-й группы составила 216,6±11,2 с ($p<0,05$) при стандартном отклонении 38,7 с. Большая вариабельность данного показателя у испытуемых 2-й группы в значительной степени определялась состоянием вентиляционной функции

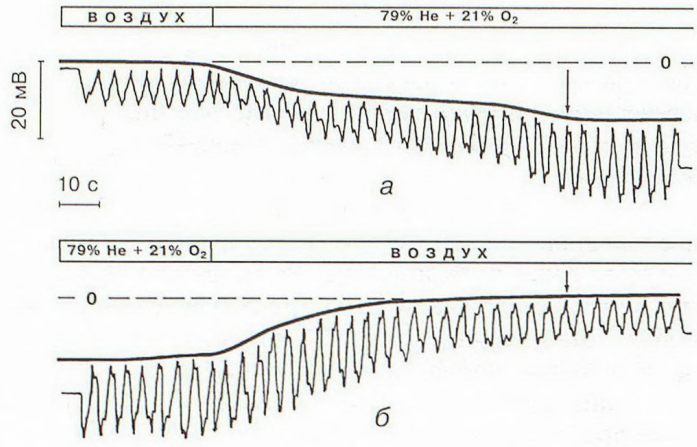


Рис. Динамика фонопульмограммы практически здорового испытуемого Д.

а — при переходе с дыхания воздухом на дыхание гелиево-кислородной газовой смесью; *б* — при переходе с дыхания гелиево-кислородной газовой смесью на воздух. Момент стабилизации уровня ФПГ-кривой обозначен стрелкой.

легких и характером ее нарушений (см. таблицу). При выраженных признаках обструкции бронхов и эмфиземы легких оно возрастало особенно значительно, что свидетельствовало об ухудшении процесса внутрилегочного смешивания газов.

Анализ экспоненциальной кривой изменения уровня фонопульмограммы при переходе с дыхания воздухом на дыхание гелиево-кислородной газовой смесью позволял оценить скорость $(1/T)$ смешивания газов на различных этапах исследования. Установлено, что максимальная скорость замещения азота гелием отмечалась в течение первых 30–45 с с момента перехода на дыхание гелиево-кислородной газовой смесью. Вместе с тем, если у испытуемых 1-й группы 50% прирост уровня фонопульмограммы достигался за первые 3–5 дыхательных циклов, то у испытуемых 2-й группы такой же прирост достигался лишь за 6–9 дыхательных циклов.

Разработанная методика позволяла провести сравнительную оценку степени неравномерности локального смешивания газа в симметричных участках правого и левого легкого. Для количественной оценки степени неравномерности смешивания газа мы использовали коэффициент неравномерности смешивания (K_t), который рассчитывали как отношение показателей времени смешивания между симметричными участками на поверхности грудной клетки справа и слева (T_d/T_s). В модели "идеальных легких" величина коэффициента неравномерности смешивания в легких приближается к 1. Однако в реальных условиях всегда существует определенная степень неравномерности смешивания. Время вымывания азота из исследуемого участка левого легкого у испытуемых 1-й группы составило 98,6±5,4 с, а из симметричного ему участка правого легкого — 87,4±4,8 с ($p<0,05$), что свидетельствовало о большей степени неравномерности вентиляции в левом легком, чем в правом. K_t составил 0,89±0,11. Во 2-й группе испытуемых величины этих показателей составили соответственно 247,3±7,5 и 164,1±6,6 с ($p<0,05$) при коэффициенте неравномерности вентиляции равном 0,65±0,15 ($p<0,05$). Таким образом, как абсолютные, так и относительные показатели неравномерности распределения вентиляции между правым и левым легким у испытуемых 2-й группы были существенно выше, чем у испытуемых 1-й.

Обсуждение материалов

Для оценки равномерности вентиляции и процесса смешивания газов в легких применяют пробы с разведением тест-газа гелия или аргона [5,6,11,12], а также методы, основанные на вымывание азота из легких [7,8]. Обычно используют методику одиночного или множественных вдохов. При одиночном вдохе показателем равномерности является прирост концентрации азота в альвеолярной фазе нитрограммы, а при пробе с множественными вдохами — время вымывания азота из легких. Наибольшее распространение получила оценка равномерности внутрилегочного смешивания газов по времени, необходимом для вымывания азота из легких до определенного уровня, обычно до концентрации 2,5% азота в выдыхаемом воздухе. В литературе этот показатель известен как *Nitrogen Washout Time* — время вымывания азота [6–11]. Обычно такая концентрация достигается у здоровых людей менее чем за 2 мин. Однако все эти методы дают лишь интегральную оценку состояния процессов внутрилегочного смешивания газов. Для

Таблица

Показатели, характеризующие процесс смешивания газов и состояние вентиляционной функции легких в 1-й и 2-й группах

Группа испытуемых	*T*, с	1/T, $с^{-1}$	FEV_1, %	PEF, л/с	FEF_{25}, л/с	FEF_{50}, л/с	FEF_{75}, л/с	MV/VC
1-я	103,3±8,4	0,62±0,18	90,0±4,9	6,14±0,69	6,09±0,41	5,58±0,23	4,68±0,27	22,8±1,1
2-я	216,7±11,2*	0,29±0,05*	69,7±5,5**	3,39±0,35**	3,15±0,33**	3,05±0,23**	1,26±0,29**	16,84±1,2*

* $p<0,05$.
** $p<0,001$.

того чтобы изучить характер распределение газа между правым и левым легким, требуется как минимум провести интубацию главных бронхов. Очевидно, еще более сложной и практически трудновыполнимой является задача изучения распределения вентиляции по отдельным долям и участкам легких. Определенные преимущества для решения этой задачи дает метод радиопневмографии [2], при котором над поверхностью грудной клетки с помощью коллиматора регистрируется интенсивность γ-излучения, исходящего от частиц радиоактивного инертного газа (ксенона, аргона), добавляемого к дыхательной смеси. По величине интенсивности излучения и времени установления режима судят о состоянии процесса распределения газа в легком. Однако и этот метод имеет существенные недостатки и ограничения, затрудняющие его применение в клинических условиях, — необходимость соблюдения специальных условий хранения и приготовления радиоактивной газовой смеси, потенциальная опасность для больного и персонала из-за повышения уровня лучевой нагрузки и ряд других.

Предложенный нами способ исследования внутрилегочного смешивания газов сочетает в себе достоинства двух известных методов — метода фонопульмографии и метода вымывания азота. Использование гелиево-кислородных газовых смесей в процессе традиционного фонопульмографического исследования дает качественно новую возможность количественной оценки процесса смешивания газов в исследуемом участке легкого. Известно, что плотность воздуха составляет 1,29 г/л, кислорода — 1,43 г/л, гелия — 0,18 г/л. Отсюда следует, что плотность гелиево-кислородной газовой смеси (21% O_2 и 79% He) составляет 0,44 г/л, т.е. примерно в 2,9 раза меньше плотности воздуха. Замена воздуха на гелиево-кислородную газовую смесь в процессе дыхания приводит к постепенному вымыванию азота из легких и повышению уровня фонопульмограммы пропорционально плотности среды, в которой распространяется звук. Время установления нового стабильного уровня фонопульмограммы (T,с) в данном локальном участке легкого и скорость выведения азота ($1/T$) характеризуют динамику процесса внутрилегочного смешивания газов и очищения легких.

Как показали исследования, акустический метод позволяет достаточно точно фиксировать время, необходимое для полного замещения в легких газа одной плотности газом меньшей или больше плотности. Примечательно, что цифровые данные, получаемые с помощью этого метода, близки к результатам газоаналитических или радиологических методов исследования. Известно, что скорость вымывания азота из легких у здоровых людей зависит от объема и частоты дыхания, величины мертвого пространства и функциональной остаточной емкости легких [11] Учитывая значительные колебания нормальных значений этих показателей даже среди однородного контингента испытуемых [1,3], становится понятной причина установленной нами вариабельности величины (T) у пациентов 1-й группы. У больных хроническими заболеваниями легких время вымывания азота из легких в значительно большей степени определяется состоянием вентиляционной функции легких и характером ее нарушений [6,8]. В наших исследованиях у больных хроническим обструктивным бронхитом скорость внутрилегочного смешивания газов, как правило, была снижена, что могло быть обусловлено рядом таких факторов, как локальное уменьшение эластичности легочной ткани, увеличение остаточного объема легких вследствие эмфиземы, нарушение бронхиальной проходимости и расправления стенки альвеол.

Выводы

1. Разработанный способ позволяет количественно оценивать состояние процесса внутрилегочного смешивания газов как в режиме интегрального, так и локального измерения для каждого легкого в отдельности.
2. Способ абсолютно безопасен, поскольку для исследования используются звуковые колебания низкой частоты и малой интенсивности и гелиево-кислородные газовые смеси, широко используемые в физиологи и медицине.
3. Способ может использоваться многократно, без ограничения времени исследования и необходимости специальной подготовки больного как в поликлинических условиях, так и в условиях стационара для выявление ранних нарушений функции легких и особенно для экспресс-диагностики при проведении массовых обследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Легкие. Клиническая физиология и функциональные пробы / Комро Дж.Г., Форстер Р.Э., Дюбуа Ф.Б. и др.: Пер. с англ. М.: Медгиз; 1961.
2. *Линденбратен Л.Д., Лясс Ф.М.* Медицинская радиология. М.: Медицина; 1986.
3. *Навратил М., Кадлец К., Даум С.* Патофизиология дыхания. М.: Медицина; 1966.
4. *Немеровский Л.И.* Пульмофонография. М.: Медицина; 1981.
5. *Kox W.J., Mills C.J.* Measurement of alveolar gas mixing in mechanically ventilated patients. Crit. Care Med. 1992; 20 (7): 924–927.
6. *Kraemer R, Pacozzi S., Casaulta Aebischer C.* Assessment of intrapulmonary disorders in children with bronchial asthma using the nitrogen elimination technique. Pneumologie 1994; 48 (9): 704–710.
7. *Morris M.G.* The open circuit nitrogen washout technique for measuring the lung volume in infants: methodological aspects. Thorax 1999; 54 (9): 790--795.
8. *Sivan Y., Hammer J., Newts C.J.* Measurements of high lungs volumes by nitrogen washout method. J. Appl. Physiol. 1994; 77 (3): 1562–1564.
9. *Stromberg N.O., Gustavson P.M.* Ventilation in homogeneity assessed by nitrogen washout and ventilation-perfusion mismatch by capnography in stable and induced airway obstruction. Pediart. Pulmonol. 2000; 29 (2): 94–102.
10. *Teculescu D.B., Rebstock E., Caillier I. et al.* Variability of computerized single-breath nitrogen washout test in healthy

adults. Results from a field survey in French rural area. Clin. Physiol. 1993; 13 (1): 35–50.
11. *Tepper R.S., Asdell S.* Comparison of helium dilution and nitrogen washout measurements of functional residual capacity in infants and very young children. Pediatr. Pulmonol. 1992; 13 (4): 250–254.
12. *Yuksel B., Greenough A., Chan V., Russel R.R.* Comparison of helium dilution and nitrogen washout measurements of functional residual capacity in premature infants. Pediatr. Pulmonol. 1993; 16 (3): 197–200.

Поступила 09.10.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–07:616.233–092

Г.Г.Семенкова, В.М.Провоторов, В.В.Сычев, Ю.А.Лозинская, Е.С.Овсянников

СПЕКТРАЛЬНАЯ ТУССОФОНОБАРОГРАФИЯ — МЕТОД ОЦЕНКИ ОБРАТИМОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко

SPECTRAL TUSSOPHONOBAROGRAPHY AS A METHOD FOR EVALUATION OF THE AIRWAY OBSTRUCTION REVERSIBILITY IN ASTHMA PATIENTS

G.G.Semenkova, V.M.Provotorov, V.V.Sychyov, Yu.A.Lozinskaya, E.S.Ovsyannikov

Summary

The purpose of this study was to evaluate reversibility of the airway obstruction in asthma patients using a method of spectral tussophonobarography permitting to perform the frequency analysis of cough sounds. As a result the cough sound spectrum was divided into 3 phases: the 1st phase was due to quick opening of the larynx, the 2nd, more continuous phase was relevant to the air output out of the lungs, the 3rd, inconstant phase corresponded to the closure of the larynx at the end of the cough. The method showed significant changes of spectral and temporary parameters of the cough sounds before and after inhalation of a bronchodilator in asthma patients (common duration of cough, duration of each cough phase, frequency of maximal cough sound energy F_{max}, frequency containing 50% of the cough sound energy $F_{50\%}$, q coefficient which is the ratio of total energy of low and middle frequencies to the energy of high frequencies). Thus, the spectral tussophonobarography is thought to be an objective method to evaluate the reversibility of the airway obstruction in asthma.

Резюме

Целью работы явилось изучение обратимости бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой с помощью метода спектральной туссофонобарографии, позволяющего проводить временно-частотный анализ звуков кашля. В результате анализа были выделены три фазы в спектре звука кашля: 1-я фаза — быстрое открытие гортани, 2-я фаза — выход воздуха из легких, 3-я (непостоянная) фаза — закрытие гортани в конце кашля. Метод позволил выявить существенные различия спектрально-временных параметров звуков кашля у больных бронхиальной астмой в результате проведения теста с β_2-агонистом короткого действия (общая продолжительность кашля, продолжительность каждой фазы кашля, F_{max} — частота максимальной энергии звука, $F_{50\%}$ — частота, содержащая 50% энергии звука кашля, коэффициент q — отношение суммарной энергии низких и средних частот к энергии высоких частот). Таким образом, спектральная туссофонобарография является объективным методом оценки обратимости бронхиальной обструкции.

Оценка обратимости бронхиальной обструкции с помощью спирометрии и пикфлоуметрии широко известна [2]. Однако данные методы не всегда позволяют выявить изменения в дыхательных путях [5,8]. Более надежным методом объективной оценки обратимости бронхиальной обструкции является спектральный анализ звуков форсированного выдоха с использованием быстрого преобразования Фурье [3,5,6]. В случаях, когда кашель является единственным проявлением болезни или больные вследствие тяжести состояния неспособны выполнить полноценный маневр форсированного выдоха, целесообразнее исследовать кашель.

Описаны методы спектрального анализа звуков кашля у здоровых добровольцев [7] и больных бронхиальной астмой [9]. Известно, что звук кашля состоит из 3 фаз: 1-я фаза соответствует быстрому открытию гортани, 2-я — срединная, более продолжительная, скоростному выходу воздуха из легких, 3-я — непостоянная — закрытию гортани в конце маневра кашля [1,9]. Имеются сведения о том, что пиковая скорость воздушного потока во время кашля коррелирует с пиковой скоростью форсированного выдоха [9]. В доступной литературе мы не встречали работ, посвященных изучению обратимости бронхиальной обструкции с применением спектрального анализа звуков кашля у больных бронхиальной астмой.

Целью нашего исследования явилась оценка обратимости бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой (БА) с помощью спектрального анализа звуков кашля.

Материалы и методы

Обследованы 36 больных БА (24 женщины, 12 мужчин, средний возраст которых составил 48,5± 14,5 года) с давностью заболевания более 15 лет, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении ГКБ №9 (СМП) Воронежа, и 38 здоровых добровольцев без заболеваний органов дыхания (16 мужчин и 22 женщины; средний возраст 31±11,5 года). Всем больным проводили клинические, рентгенографические и функциональные методы исследования (спирометрия и пикфлоуметрия). Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 5 мужчин и 13 женщин с тяжелым течением БА, во 2-ю группу — 7 мужчин и 11 женщин со среднетяжелым течением заболевания. В качестве основных факторов в анамнезе выявлялись частые обострения заболевания, контакт с агрессивными производственными поллютантами, внелегочные аллергические проявления (аллергический ринит, аллергический дерматит и т.д.), хронические заболевания носоглотки, семейная склонность к бронхолегочным заболеваниям. Оценка степени тяжести БА проводилась с учетом рекомендаций ВОЗ [4]. Тщательное исследование функции внешнего дыхания (ФВД) выявило снижение функциональных показателей соответственно степени тяжести. У большинства больных с тяжелым течением БА исследование ФВД не представлялось возможным, так как любая попытка выполнить маневр форсированного выдоха провоцировала приступ кашля. Все больные получали базисную терапию ингаляционными и системными глюкокортикостероидами (ГКС) и бронходилататорами пролонгированного действия в дозе, адекватной степени тяжести БА. Перед началом проведения теста с β_2-агонистом короткого действия (беротек) пациенты в течение как минимум 12 ч воздерживались от приема ингаляционных бронходилататоров, в то время как использование ГКС продолжалось в прежней дозе.

Нами был разработан метод спектральной туссофонобарографии, позволяющий преобразовать звук кашля в цифровую запись с последующим ее частотным анализом для оценки обратимости бронхиальной обструкции. Согласно предложенному методу, испытуемому в положении сидя устанавливался микрофон на

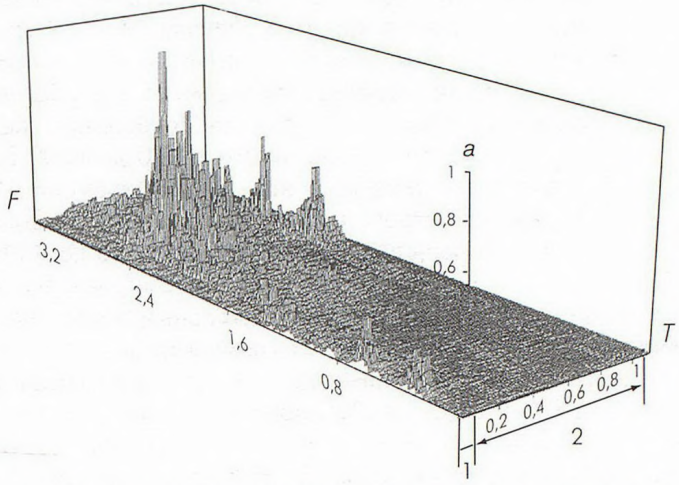


Рис.1. Спектральная туссофонобарограмма во время приступа больной БА тяжелого течения.

Здесь и на рис. 2: *F* — частота (в Гц); *N* — время (в мс); *a* — нормированная спектральная энергия. 1 и 2 — временные фазы звуков кашля.
Первая фаза (длительность 50 мс) соответствует открытию гортани, вторая фаза (длительность 1150 мс) соответствует скоростному выходу воздуха из легких.

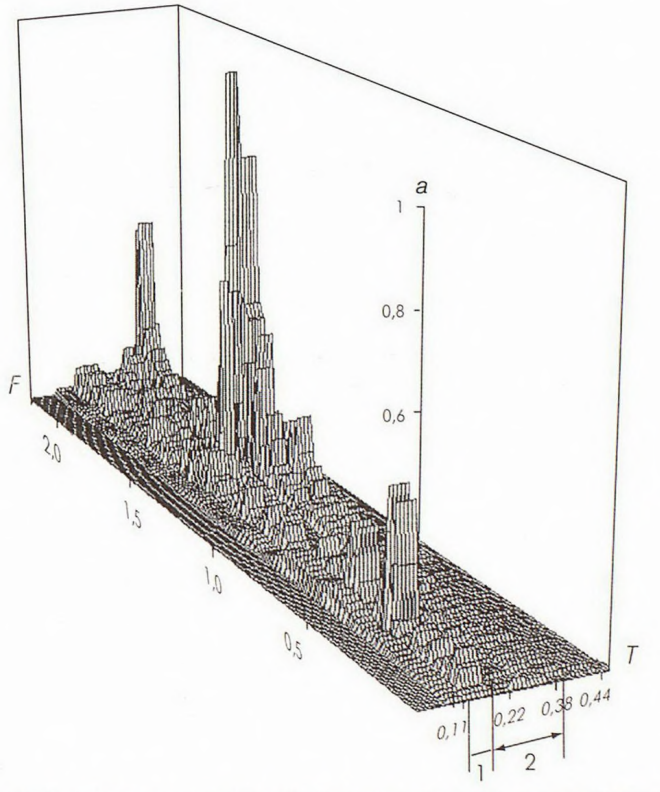


Рис.2. Спектральная туссофонобарограмма через 15 мин после ингаляции 400 мкг беротека больной БА тяжелого течения.

Первая фаза (длительность 50 мс) соответствует открытию гортани, вторая фаза (длительность 180 мс) соответствует скоростному выходу воздуха из легких.

расстоянии 15 см от полости рта. Перед исследованием больному подробно объясняли особенности правильного выполнения маневра кашля. Особое внимание обращалось на полноту вдоха перед выполнением кашлевого маневра. Больным БА тяжелого течения предлагали осуществить маневр форсированного выдоха, что провоцировало приступ кашля у 16 пациентов. Регистрировали каскады кашля и подвергали анализу звук первого кашля из каждого каскада. Для обеспечения возможности слухового контроля в процессе анализа усиливали звуковые сигналы от микрофона аналоговым способом. Затем сигналы подвергали цифровой обработке в диапазоне частот от 60 до 6000 Гц с 12-битным разрешением и интервалом времени 10 мс при помощи быстрого преобразования Фурье. Благодаря этому разрешение для частот доходило до 6 Гц. Спектральная энергия звука кашля нормировалась к 1, что позволяло проводить сравнительный анализ различных записей независимо от громкости звуков.

Спектральный анализ звуков кашля проводили у больных БА и здоровых добровольцев одновременно с исследованием пиковой скорости выдоха (ПСВ) пикфлоуметром до и через 15 мин после ингаляции 400 мкг беротека. Ответ на бронходилататор оценивали по приросту ПСВ относительно исходного уровня: $(ПСВ_{после}-ПСВ_{до})/ПСВ_{до}\cdot 100\%$.

В спектре звука кашля были выделены две (рис.1,2) или три фазы, каждая из которых являлась независимой и характеризовалась распределением энергии между низкими и высокими частотами. Границей между фазами служил уровень достижения нуля на спектральной туссофонобарограмме.

Анализу подвергали как минимум 3 кашля и вычисляли средние значения показателей. Проводили изучение следующих параметров: $T_{общ}$ (в мс) — общая продолжительность звука кашля; T_1, T_2, T_3 (в мс) — продолжительность каждой фазы в отдельности; F_{max} (в Гц) — частота максимальной мощности звука кашля; $F_{50\%}$ (в Гц) — срединная частота, содержащая 50% энергии звука кашля.

Согласно классификации легочных звуков по полосам частот нормальный спектр включает низкие (60–300 Гц), средние (300–600 Гц) и высокие (600–1200 Гц) частоты [5]. Звуки первой и третьей фаз кашля образуются при участии голосовых связок гортани, и в норме их спектр находится в диапазоне от 60 до 600 Гц. В спектре второй фазы кашля у здоровых и больных БА преобладает энергия высоких частот (600–6000 Гц), но у больных БА это преобладание является подавляющим. Поэтому нам показалось интересным изучить отношение суммарной энергии низких и средних частот к энергии высоких частот (q): $q=E$ (60–600 Гц)$/E$ (600–6000 Гц).

Результаты исследования и их обсуждение

Мы обнаружили существенную разницу в общей продолжительности звуков кашля, а так же в продолжительности каждой из трех фаз у здоровых и больных БА (см. табл.1).

Как видно из табл.1, во всех исследуемых группах не было обнаружено существенных различий в продолжительности первой и третьей фаз звуков кашля как до, так и после проведения теста с β_2-агонистом короткого действия.

Особый интерес представляла вторая фаза кашля, отражающая изменения, происходящие в дыхательных путях во время скоростного выхода воздуха из легких. Она была самой продолжительной у больных 1-й группы во время приступа и составляла 1000 мс и более, напоминая свистящий кашель-выдох. В таких случаях третья фаза кашля, как правило, отсутствовала (см. рис.1). У больных БА среднетяжелого течения (2-я группа) длительность второй фазы составляла 280–470 мс, тогда как в группе контроля

Таблица 1

Временные акустические параметры звуков кашля в сравниваемых группах до и после ингаляции беротека

Параметры	Больные БА тяжелого течения		Больные БА средней тяжести		Здоровые	
	м. (n=5)	ж. (n=13)	м. (n=7)	ж. (n=11)	м. (n=16)	ж. (n=22)
$T_{общ}$, мс	768±112 / 590±106*	782±105 / 612±111*	560±102 / 493±104*	575±93 / 498±115*	432±8 / 441±103	441±96 / 457±114
T_1, мс	50±5 / 49±6	48±6 / 50±4	49±6 / 48±7	51±4 / 50±5	49±7 / 49±5	48±8 / 50±6
T_2, мс	527±113 / 410±89*	614±148 / 419±114*	370±92 / 342±93*	380±95 / 349±88*	155±58 / 148±62	170±63 / 164±71
T_3, мс	134±18 / 130±21	129±21 / 127±0	136±16 / 131±38	132±20 / 125±31	123±28 / 135±32	125±23 / 132±48

Примечание. Здесь и в табл. 2,3: * — различия достоверны (p<0,05). В числителе приведены значения параметров до ингаляции беротека, в знаменателе — после ингаляции.

Таблица 2

Частотные акустические параметры звуков кашля в сравниваемых группах до и после ингаляции беротека

Параметры	Больные БА тяжелого течения		Больные БА средней тяжести		Здоровые	
	м. (n=5)	ж. (n=13)	м. (n=7)	ж. (n=11)	м. (n=16)	ж. (n=22)
F_{max}, Гц	1518±254 491±54*	1550±203 509±93*	573±112 328±92*	612±109 435±95*	221±38 205±36	420±53 377±42
$F_{50\%}$, Гц	1669±240 1443±213*	2056±278 1529±226*	1428±230 1204±233*	1398±219 1229±251*	1211±308 1163±285	1646±314 1397±269
q	0,17±0,05 0,35±0,13*	0,14±0,04 0,35±0,12*	0,32±0,09 0,58±0,11*	0,30±0,10 0,51±0,13*	0,59±0,17 0,61±0,15	0,55±0,14 0,56±0,09

не превышала 250 мс. После проведения теста с бронходилататором в обеих группах больных БА наблюдалось достоверное уменьшение продолжительности второй фазы (см. табл.1 и рис.2), а в группе контроля изменения были несущественными.

В табл.2 представлены параметры частотного спектра звуков кашля в сравниваемых группах. Значительные изменения максимальной частоты (F_{max}) были обнаружены у больных 1-й группы. До проведения теста с бронходилататором F_{max} регистрировалась в конце второй фазы кашля в полосе частот выше 1500 Гц, после ингаляции беротека F_{max} находилась в этой же фазе, но в более низкой полосе частот. У больных 2-й группы до проведения теста F_{max} также регистрировалась во второй фазе в полосе частот от 450 до 800 Гц, тогда как после теста чаще локализовалась в первой или третьей фазе кашля в диапазоне менее 550 Гц. В группе контроля F_{max} регистрировалась в первой или третьей фазе кашля в полосе частот ниже 450 Гц как до, так и после ингаляции беротека.

У пациентов, страдающих БА, после ингаляции бронходилататора достоверно уменьшалась срединная частота ($F_{50\%}$) спектра звуков кашля по сравнению с исходными данными. Уменьшение $F_{50\%}$ было очевидным и у пациентов, у которых изменение ПСВ после бронходилатации было более 30% (табл.3), и у тех, у которых ПСВ менялась меньше чем на 15%. В группе контроля, где прирост ПСВ был <10%, показатель $F_{50\%}$ существенно не менялся.

Наиболее значимым параметром явился коэффициент q, так как позволял выявить определяющие изменения в энергии исследуемой области акустического спектра. В группе больных БА, у которых после ингаляции бронходилататора прирост ПСВ составил >30%, показатель q исходно был <0,2 и увеличился с 0,16±0,03 до 0,37±0,07, т. е. в 2 раза. В тех случаях, когда прирост ПСВ не превышал 15% у больных БА тяжелого течения, также отмечалось достоверное увеличение q с 0,033±0,012 до 0,094±0,013, при этом коэффициент q не превышал 0,15. У тех больных БА, у которых не было достоверного изменения ПСВ (<15%) вследствие улучшения бронхиальной проходимости после проведения противовоспалительной терапии, коэффициент q исходно был >0,3 и также существенно увеличивался с 0,38±0,07 до 0,53±0,08. В группе контроля, где прирост ПСВ был незначительным (<10%), q был выше 0,4 до и после проведения теста, возрастая с 0,59±0,17 у мужчин и 0,55±0,12 у женщин до 0,63±0,14 и 0,56±0,09 соответственно.

Выводы

1. У больных БА ингаляции β_2-агониста короткого действия приводят к изменению спектральной энергии звуков кашля. Изменения выражаются в виде уменьшения частот звуков кашля после приема бронходилататора. Эта закономерность выявлялась и у пациентов, у которых ПСВ возрастала на 30% и более после ингаляции бронходилатато-

Таблица 3

Пиковоая скорость выдоха в сравниваемых группах до и после приема беротека

Параметры	Больные БА тяжелого течения		Больные БА средней тяжести		Здоровые	
	м. (n=5)	ж. (n=13)	м. (n=7)	ж. (n=11)	м. (n=16)	ж. (n=22)
ПСВ, л/мин	110±60 180±80*	100±50 160±70*	360±110 460±100*	330±100 420±90*	610±120 620±130	450±90 460±100

ра, и у тех, у кого ПСВ по сравнению с исходным уровнем изменялась меньше чем на 15%.

2. Коэффициент q может служить акустическим критерием оценки степени выраженности нарушения бронхиальной проходимости.
3. Спектральная туссофонобарография — объективный метод оценки обратимости бронхиальной обструкции у больных БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Любимов Г.А.* Механика кашля. Физиология человека 1999; 25 (6): 81–88.
2. *Палеев Н.Р.* (ред.) Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1989; т.4: 302–329.
3. *Почекутова И.А., Коренбаум В.И., Кулаков Ю.В. и др.* О значении спектрально-временных параметров шума форсированного выдоха в оценке состояния бронхиальной проходимости. Физиология человека 2001; 27 (4): 61–65.
4. *Чучалин А.Г.* (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2002.
5. *Fiz J.A., Jane R., Salvatella D. et al.* Analysis of tracheal sounds during forced exhalation in asthma patients and normal subjects. Chest 1999; 116: 633–638.
6. *Gross V., Ditmar A., Penzel T. et al.* The relationship between normal lung sounds, age, and gender. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162 (3): 905–909.
7. *Olia P.M., Sestini P., Vagliasindi M.* Acoustic parameters of voluntary cough in healthy non-smoking subjects. Respirology 2000; 5 (3): 271–275.
8. *Thiadens H.A., De Bock G.H., Van Houwelingen J.C. et al.* Can peak expiratory flow measurements reliably identify the presence of airway obstruction and bronchodilator response as assessed by FEV_1 in primary care patients presenting with a persistent cough? Thorax 1999; 54: 1055–1060.
9. *Thorpe C.W., Toop L.J., Dawson K.P.* Towards a quantitative description of asthmatic cough sounds. Eur. Respir. J. 1992; 5 (6): 685–692.

Поступила 19.03.03

В рамках взаимодействия и интеграции респираторной медицины России в Европейское респираторное сообщество впервые в Москве 22–26 июня 2004 г. одновременно с 14-м Национальным конгрессом по болезням органов дыхания пройдет 3-й конгресс Международного союза по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями *(UNION)*. Конгресс будет проходить в здании Российской академии общественной службы при Президенте Российской Федерации. В нем примут участие более 4000 участников из Европы, России и стран СНГ. Программа конгресса охватывает новейшие достижения в области клиники, диагностики и лечения легочной патологии, и включает 18 основных симпозиумов, 10 школ последипломного образования, а также 12 вечерних симпозиумов, организуемых ведущими фармакологическими компаниями. Зарегистрироваться для участия в конгрессе и получить подробную информацию о нем Вы можете в разделе "Конгрессы" на сайте журнала "Пульмонология" по адресу ***www.pulmonology.ru.***

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.131-008.331.1-057

С.Ю.Чикина, Г.В.Неклюдова, И.Д.Копылев, Т.Л.Пашкова, Т.А.Кореневская, А.Л.Черняев, А.Г.Чучалин

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ

НИИ пульмонологии Минздрава России, Москва

PULMONARY HYPERTENSION IN CHERNOBYL CLEAN-UP WORKERS

S.Yu.Chikina, G.V.Nekliudova, I.D.Kopylev, T.L.Pashkova, T.A.Korenevskaya, A.L.Cherniaev, A.G.Chuchalin

Summary

The study was designed to investigate pulmonary haemodynamics and to evaluate its role in dyspnoe occurrence in Chernobyl clean-up workers suffering from chronic bronchitis. The study involved 38 Chernobyl patients with chronic bronchitis observed in 2000–2002. The mean age was 48.1±5.1 yrs, their smoking history was 18.0±12.7 pack-yrs. A severity of dyspnoe was evaluated with the MRC questionnaire; body plethysmography, lung diffusing capacity test, 6-MWT, echocardiography, bronchoscopy with transbronchial lung tissue biopsy were also performed. Results demonstrated that pulmonary hypertension develops in Chernobyl workers even without respiratory functional disorders. This fact is probably due to incorporation of radionuclide dust particles to the lungs and occurrence of radiation-induced pulmonary vasculitis. The elimination of the dust particles out of the respiratory system is thought to delay the pulmonary hypertension development.

Резюме

Целью данной работы было исследование легочной гемодинамики у ликвидаторов Чернобыльской аварии, страдающих хроническим бронхитом (ХБ), и установление ее роли в формировании одышки у этих больных. В исследование вошло 38 ликвидаторов с ХБ, которых наблюдали с 2000 по 2002 г. Средний возраст пациентов составил 48,1±5,1 года, стаж курения — 18,0±12,7 пачко-лет. Выраженность одышки определяли по шкале *MRC*, проводили бодиплетизмографию и диффузионный легочный тест, тест с 6-минутной ходьбой, эхокардиографию, бронхоскопию с трансбронхиальной биопсией легочной ткани. Результаты исследований показали, что у ликвидаторов Чернобыльской аварии, страдающих ХБ, даже при отсутствии функциональных респираторных нарушений развивается легочная гипертензия, что, вероятно, связано с инкорпорацией радионуклидсодержащих пылевых частиц в ткани легкого и формированием радиационно-обусловленного легочного васкулита. Удаление радионуклидсодержащих пылевых частиц из дыхательной системы снижает темпы прогрессирования легочной гипертензии.

Формирование и прогрессирование легочной гипертензии (ЛГ) является одним из проявлений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и наряду со степенью бронхиальной обструкции, величиной жизненной емкости легких и гиперкапнией расценивается как неблагоприятный прогностический фактор [15]. ЛГ приводит к гипертрофии и дилатации правого желудочка и правожелудочковой недостаточности, т.е. к развитию хронического легочного сердца. Таким образом, величина давления в легочной артерии (ДЛА) при ХОБЛ является одним из критериев тяжести этого заболевания [15]. Патофизиология ЛГ при ХОБЛ многокомпонентна и включает в себя гипоксическую вазоконстрикцию легочных сосудов как ведущий механизм, приводящий к гипертрофии медии; эндотелиальную дисфункцию легочных сосудов за счет гипоксии, структурные изменения легочных сосудов (ремоделирование) [11,15,20,23]. К менее значимым механизмам формирования ЛГ при ХОБЛ относят полицитемию и связанное с ней повышение вязкости крови, повышение внутриальвеолярного давления при гиперинфляции легких, увеличение сердечного выброса в ответ на физическую нагрузку, сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. Показано, что повышение ДЛА на фоне физической нагрузке регистрируется даже у больных с I стадией ХОБЛ [16].

В предыдущих работах, выполненных в НИИ пульмонологии, выявлено, что у ликвидаторов, страдающих хроническим бронхитом, основной респираторной жалобой является одышка при физических нагрузках, значительно превышающая таковую у пациентов со сходным клинико-функциональным статутом дыхательной системы [4,8,9]. Учитывая этот

факт, мы поставили целью данной работы исследовать гемодинамику в системе легочной артерии у ликвидаторов, страдающих хроническим бронхитом, и установить ее роль в формировании одышки у этих больных.

Материалы и методы

С 2000 по 2002 г. мы наблюдали 38 пациентов с хроническим бронхитом, принимавших участие в ликвидации аварии на Чернобыльской атомной станции (ЧАЭС) в 1986–1988 гг. Средний возраст пациентов в начале исследования составил 48,1±5,1 года, стаж курения — 18,0±12,7 пачко-лет.

Диагноз хронического бронхита был поставлен на основании жалоб на продуктивный кашель на протяжении не меньше чем 3 мес в течение 2 последних лет при исключении другой бронхолегочной патологии. Среди сопутствующих заболеваний у 12 (31,6%) человек имела место легкая либо умеренно выраженная артериальная гипертензия, хорошо контролируемая ингибиторами АПФ, кардиоселективными β-блокаторами, диуретиками; у 6 (15,8%) — стабильная стенокардия I–II функционального класса. Признаки недостаточности кровообращения, нарушения сердечного ритма и изменения в составе периферической крови не обнаружились ни у кого из пациентов.

Лечение больных, включенных в исследование, состояло в ингаляциях β_2-агонистов короткого действия, ингаляционном и пероральном приеме муколитических препаратов (лазолван, N-ацетилцистеин), антибактериальной терапии при обострении инфекционного процесса в дыхательных путях. В 1993–1996 гг. 11 (29%) пациентов получали элиминационные бронхоальвеолярные лаважи (БАЛ) [2,10], каждому из них было выполнено от 1 до 5 процедур с интервалом 3 мес.

Все функциональные исследования проводились при стабильном клиническом состоянии пациентов. Выраженность одышки определяли по шкале *MRC* [14], проводили бодиплетизмографию и диффузионный легочный тест на аппарате *Autobox 6200 DL* ("*SensorMedics*", США), тест с 6-минутной ходьбой с измерением интенсивности одышки по шкале Борга и сатурации кислорода пульсоксиметром (*HealthDyne 03B*, США), частоты пульса до и после ходьбы. За 8 ч до этого исследования пациенты прекращали прием β_2-агонистов короткого действия и за 24 ч — β_2-агонистов и теофиллинов пролонгированного действия. Результаты бодиплетизмографии и диффузионного теста представляли в процентах от должных величин (% должн.), рассчитанных по формулам Европейского сообщества угля и стали [3]. Должные результаты 6-минутного теста определяли для каждого пациента в зависимости от возраста, пола, роста и массы тела [12]. Проводили бронхоскопию гибким бронхоскопом "*Olympus*" под местной анестезией 2% раствором лидокаина, в ходе которой выполняли трансбронхиальную биопсию легочной ткани. Гистологические препараты легочной ткани исследовали под световым микроскопом после окраски гематоксилином–эозином и пикрофуксином–фукселином. Систолическое ДЛА рассчитывали по максимальной скорости трикуспидальной регургитации, используя формулу *Бернулли* [6], во время эхокардиографического исследования на аппарате *Logic-500MD* ("*General Electric*", США); нормальным считали ДЛА не более 30 мм рт.ст. [7].

При статистической обработке результатов рассчитывали среднее значение показателей и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$), медиану и интерквартильный размах. Различия между группами оценивали по *U*-критерию Манна–Уитни и критерию Вилкоксона для парных сравнений. Различия считали достоверными при $p<0,05$. Корреляцию рассчитывали с использованием коэффициента корреляции по Спирмену.

Результаты

Пациенты описывали свою одышку как смешанную либо экспираторную, возникающую при умеренных физических усилиях (ходьба в спокойном темпе по ровной местности на 200–500 м, ходьба вместе с человеком того же возраста, подъем по ступенькам на 1–2-й этаж). У некоторых больных одышка сопровождалась появлением дистантных свистящих хрипов. Выраженность одышки, определяемая по шкале *MRC*, за период наблюдения возросла в среднем по группе с 1 (интерквартильный размах 1–2) до 2 баллов (интерквартильный размах 1–3); $p<0,05$ (рис.1). Кроме того, пациенты жаловались на кашель с отделением скудной слизисто-гнойной мокроты. Эти симптомы имели практически постоянную выраженность в течение года без четких периодов обострений и ремиссий.

Функция внешнего дыхания

Показатели бронхиальной проходимости в среднем по группе как исходно, так и в 2002 г. не выходили за пределы нормальных значений. Рестриктивные изменения не выявлялись ни у кого из больных. Число пациентов, имевших бронхиальную обструк-

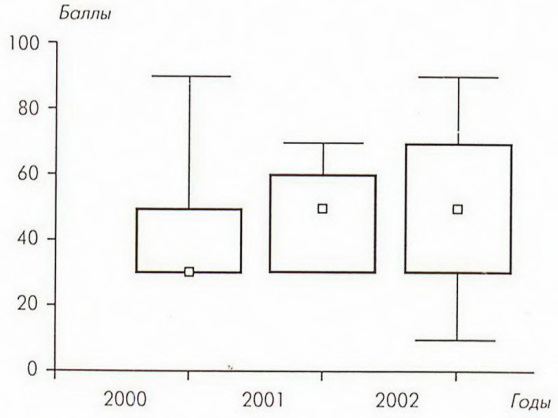


Рис.1. Динамика выраженности одышки у ликвидаторов.

Таблица 1

Основные показатели ФВД в группе ликвидаторов

Показатель	2000 г.	2002 г.
FVC, % должн.	104,7±20,0	110,8±17,5
FEV_1,% должн.	91,2±23,3	95,6±21,9
FEV_1/FVC, %	71,3±12,3	70,4±11,3
FEF_{25-75}, % должн.	70,5±35,7	70,6±34,6
TLC, % должн.	107,8±17,3	111,8±11,4
RV, % должн.	130,1±45,7	122,8±28,9
DLCO, % должн.	89,1±13,2	90,3±12,5
DLCO/Va, % должн.	78,8±14,0	84,3±16,7

цию (FEV_1/FVC<70%), за годы наблюдения также практически не изменилось: 16 (42%) в 2000 г. и 17 (44,7%) в 2002 г. (табл.1).

Тест с 6-минутной ходьбой

Результаты теста с 6-минутной ходьбой показали, что за период наблюдения переносимость физической нагрузки в группе в целом улучшилась: в начале исследования только 13 (34,2%) пациентов проходили нормальное для них расстояние (не менее 75% от должного), а в 2002 г. — 24 (63%). В то же время средняя для группы дистанция как в абсолютных цифрах, так и в процентном отношении к должным величинам за период исследования существенно не изменилась (табл.2). У всех больных перед проведением теста регистрировалась нормокардия, а на фоне нагрузки частота пульса достоверно увеличивалась (см. табл.2). Сатурация кислорода исходно ни у кого из больных не была ниже 93% и при нагрузке существенно не менялась. Интенсивность одышки, оцениваемая пациентами по шкале *Борга,* значительно нарастала: в среднем по группе до проведения теста выраженность одышки соответствовала умеренной (3 балла), а после ходьбы — среднетяжелой (5 баллов) (см. табл.2). Уровень артериального давления на фоне нагрузки существенно не менялся.

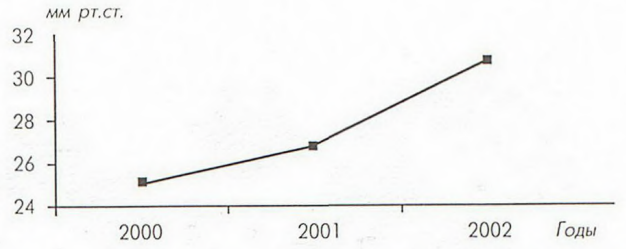


Рис.2. Динамика давления (кривая) в легочной артерии у ликвидаторов.

Эхокардиографическое исследование

За период наблюдения выявлена тенденция к постепенному нарастанию систолического ДЛА и формированию ЛГ в группе ликвидаторов. В 2000 г. систолическое ДЛА в среднем по группе составило 25,1±3,9 мм рт.ст., а в 2002 г. этот показатель возрос до 30,6±5,8 мм рт.ст. (рис.2). Число пациентов, у которых при эхокардиографическом исследовании определялось ДЛА более 30 мм рт.ст., также увеличилось с 5 (13%) в 2000 г. до 13 (34,2%) в 2002 г.

Гистологическое исследование

При гистологическом исследовании биоптатов легочной ткани у 3 (8%) ликвидаторов обнаружены выраженная лимфоидная инфильтрация (рис.3) и у 14 (37%) пациентов — скопления сидерофагов в полостях альвеол (рис.4) и гемосидерина в периваскулярной ткани, что расценивалось нами как косвенные признаки микроваскулита. Частота описанных изменений за период наблюдения не изменилась.

Корреляционный анализ

Получены следующие корреляционные зависимости:

1) прямая корреляционная зависимость между величиной ДЛА и наличием легочного васкулита: r=0,57, p<0,005;

2) обратная корреляционная зависимость между величиной ДЛА и частотой проведения элиминационных бронхоальвеолярных лаважей (БАЛ): r=−0,68; p<0,005;

3) обратная корреляционная зависимость между выраженностью одышки по шкале *MRC* и показателями бронхиальной проходимости (FEV_1, FEV_1/FVC, FEF_{25-75}, FEF_{25}, FEF_{50}, FEF_{75}): r от −0,48 до −0,76 (p<0,05).

Таблица 2

Показатели теста с 6-минутной ходьбой у ликвидаторов

Год	Пройденное расстояние, м	Пройденное расстояние, %должн.	ЧСС в 1 мин		Сатурация O_2, %		Одышка по шкале *Борга*, баллы	
			до нагрузки	после нагрузки	до нагрузки	после нагрузки	до нагрузки	после нагрузки
2000	475,2	74,9±13,5	84 (63-90)	87 (78-100)*	97 (95-98)	97 (94-98)	3,0 (2,0-4,0)	5,0 (4,5-6,5)
2002	498,2	79,2±14,0	74 (69-80)	98 (90-108)*	97 (95-97)	96 (95-98)	3,5 (2,5-4,0)	5,0 (4,0-6,0)

Примечание. * — p<0,05 до и после нагрузки. В скобках указан интерквартильный размах.

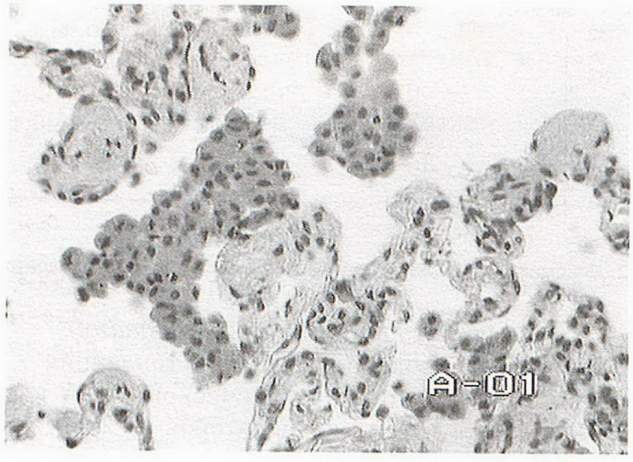


Рис.3. Сидерофаги в полостях альвеол (×400).

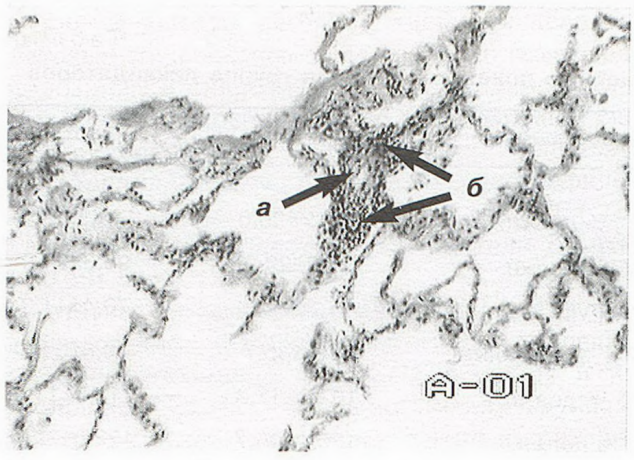


Рис.4. Гипертрофия медии *(а)* и периваскулярная лимфоидная инфильтрация стенок артериол *(б)* в легочной ткани у ликвидаторов, (×400).

Обсуждение

В предыдущих исследованиях патологии органов дыхания у ликвидаторов Чернобыльской аварии было показано, что ингаляция радионуклидсодержащей пыли приводит к своеобразной форме поражения органов дыхания, которую при всем подобии внешних проявлений тем не менее нельзя расценивать как ХОБЛ [4].

У ликвидаторов данной группы в альвеолярных макрофагах либо в периваскулярной легочной ткани обнаружены скопления гемосидерина. В литературе появление сидерофагов в бронхоальвеолярном смыве связывают либо с легочными кровотечениями [13,21], либо с феноменом повышенной проницаемости легочных капилляров [13,19], в том числе и при васкулитах различного генеза [5,18,24]. Поскольку клинико-инструментальные признаки легочного кровотечения у наших больных отсутствовали, появление сидерофагов и гемосидерина в легочной ткани было расценено как возможное развитие радиационно-обусловленного васкулита мелких сосудов легких [1]. Выявленная обратная корреляция между частотой проведения элиминационных БАЛ и величиной ЛГ позволяет считать, что радионуклидсодержащие пылевые частицы, инкорпорированные в легочную ткань, явились причиной развития радиационно-обусловленного легочного васкулита, который в свою очередь привел к формированию ЛГ. Также получена прямая корреляция между ДЛА и наличием легочного васкулита, поэтому логично предположить возможную роль последнего как морфологической основы одышки у ликвидаторов за счет повышения ДЛА.

В литературе описаны пролиферация интимы легочных сосудов, гипертрофия их мышечного слоя как реакция на гипоксию у больных ХОБЛ [15]. *S.Santos и соавт.* [22] обнаружили аналогичные изменения в легочных артериях не только при ХОБЛ легкого течения, но и у курильщиков без обструктивных нарушений ФВД. Однако у этих пациентов исследователи не измеряли ДЛА. *R.Kessler и соавт.* [17] на 131 больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ показали, что мониторирование ДЛА методом катетеризации правого желудочка во время физической нагрузки (велоэргометрия) позволяет выявить ЛГ у больных, у которых в состоянии покоя ДЛА не превышает нормальный уровень (не более 30 мм рт.ст.). Обследованных нами ликвидаторов по своему функциональному статусу нельзя отнести к больным среднетяжелой и тем более тяжелой ХОБЛ, они не имели признаков гипоксемии ни в покое, ни при физической нагрузке (см. табл.2), тем не менее у 13 (34,2%) из них в состоянии покоя регистрировалось повышение ДЛА более 30 мм рт.ст. К сожалению, мы не имели возможности измерять ДЛА непосредственно во время выполнения физической нагрузки, не исключено, что при таком исследовании частота ЛГ была бы значительно выше.

Таким образом, патогенез ЛГ у ликвидаторов отличается от такового у обычных больных ХОБЛ. На выраженность одышки у ликвидаторов Чернобыльской аварии, страдающих хроническим бронхитом, оказывает влияние не только бронхиальная проходимость, но и повышение ДЛА предположительно за счет развития радиационно-обусловленного легочного васкулита.

Выводы

1. У ликвидаторов Чернобыльской аварии, страдающих хроническим бронхитом, даже при отсутствии функциональных респираторных нарушений развивается легочная гипертензия, что, вероятно, связано с инкорпорацией радионуклидсодержащих пылевых частиц в ткани легкого и формированием радиационно-обусловленного легочного васкулита. Вышеописанный васкулит наряду с нарушениями бронхиальной проходимости лежит в основе прогрессирования одышки у таких больных.
2. Тяжесть одышки у ликвидаторов Чернобыльской аварии, страдающих хроническим бронхитом, зависит не только от степени бронхиальной обструкции, но и от величины давления в легочной артерии.

3. Удаление радионуклидсодержащих пылевых частиц из дыхательной системы в ранние сроки после ингаляционного воздействия радионуклидсодержащей пыли снижает темпы прогрессирования легочной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Иванов А.Е.* Патологическая анатомия лучевой болезни. М.: Медицина; 1981. 224–250.
2. *Копылев И.Д., Аммосова С.П., Марачева А.В. и др.* Особенности заболеваний органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, программа их лечения и реабилитации. В кн.: Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 165–176.
3. Стандартизация легочных функциональных тестов. Европейское общество угля и стали. Пульмонология 1993; прил.
4. *Чикина С.Ю.* Клинико-морфологическая и генетическая характеристика бронхолегочной системы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
5. *Archer V.E., Renzetti A.D., Doggett R.S. et al.* Chronic diffuse interstitial fibrosis of the lung in uranium miners. J. Occup. Environ. Med. 1998; 40 (5): 460–474.
6. *Berger M., Haimovitz A., Van Tosh A. et al.* Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. J. Am. Coll. Cardiol. 1985; 6: 359–365.
7. *Chemla D., Castelain V., Herve P. et al.* Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. Eur. Respir. J. 2002; 20 (5): 1314–1331.
8. *Chikina S,. Pashkova T., Chernyaev A. et al.* Respiratory system reaction to inhaled radionuclides. Toraks Dergisi 2002; 3 (suppl.1): PD-659.
9. *Chikina S., Pashkova T., Chernyaev A. et al.* Dyspnoe in Chernobyl accident cleanup workers with chronic bronchitis. Eur. Respir. J. 2002; 20 (suppl.38): 323s.
10. *Chuchalin A.G., Maracheva A.V., Grobova O.M. et al.* Lungs exposed to nuclear catastrophe: one-year therapeutic programme in Chernobyl liquidators group. Schweiz. Med. Wschr. 1997; 127: 165–169.
11. *Eddahibi S., Morrell N., d'Ortho M.-P. et al.* Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. Eur. Respir. J. 2002; 20 (6): 1559–1572.
12. *Enright P.L., Sherrill D.L.* Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1384–1387.
13. *Epstein C.E., Elidemir O., Fan L.L.* Time course of hemosiderin production by alveolar macrophages in a murine model. Chest 2001; 120 (6): 2013–2020.
14. Global initiative for chronic obstructive lung disease. NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2001.
15. *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.
16. *Keller C.A., Shepard J.W.Jr., Chun D.S et al.* Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary diseases. Multivariate analysis. Chest 1986; 90: 185–192.
17. *Kessler R., Faller N., Weitzenblum E. et al.* "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 219–224.
18. *Lauque D., Cadranel J., Lazor R. et al.* Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrage. A study of 29 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2000; 79 (4): 222–233.
19. *Lockemann U., Pueschel K.* Siderophages in the lung of drug addicts. Forens. Sci. Int. 1993; 59 (2): 169–175.
20. *Naeije R., Barbera J.A.* Pulmonary hypertension associated with COPD. Crit. Care 2001; 5 (6): 286–289.
21. *Perez-Arellano J.L., Losa Garsia J.E., Garsia Macias M.C. et al.* Hemosiderin-laden macrophages in bronchoalvelolar lavage fluid. Acta Cytol. 1992; 36 (1): 26–30.
22. *Santos S., Peinado V.I., Ramirez J. et al.* Characterization of pulmonary remodelling in smokers and patients with mild COPD. Eur. Respir. J. 2002; 19 (4): 632–638.
23. *Tuder R.M., Groves B., Badesch D.B. et al.* Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. Am. J. Pathol. 1994; 144: 275–285.
24. *Yao T.-C., Hung I.-J., Jainh T.-H. et al.* Pitfalls in the diagnosis of idiopathic pulmonary haemosiderosis. Arch. Dis. Childh. 2002; 86: 436–438.

Поступила 02.07.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–053.2–072.7:621.317.35

Е.А.Антонова, Л.А.Желенина, Л.М.Ладинская

ИМПУЛЬСНАЯ ОСЦИЛЛОМЕТРИЯ — НОВЫЙ МЕТОД ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

ГУЗ Консультативно-диагностический центр для детей;
НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

IMPULSE OSCILLOMETRY IS A NEW FUNCTIONAL METHOD TO DIAGNOSE BRONCHIAL ASTHMA IN INFANTS

E.A.Antonova, L.A.Zhelenina, L.M.Ladinskaya

Summary

Last years impulse oscillometry (IO) has become one of the most important methods to evaluate airway passability based on a measurement of various types of bronchial resistance. The aim of this study was to determine most sensitive IO parameters to diagnose bronchial obstruction in 3 years old children with bronchial asthma (BA). The most informative IO parameters correlating to FEV_1 were found which were resonant frequency (Fr), total respiratory impedance (Zrs) and its components: resistance and reactance at 5 Hz (Rrs5, Zrs5). Xrs5 and Fr were found to be the most sensitive parameters for obstructive syndrome detection. This method is sensitive and informative and can be used to monitor BA in infants when routine methods can not be applied.

Резюме

Импульсная осциллометрия (ИО) — один из методов оценки проходимости дыхательных путей на основе измерения различных видов бронхиального сопротивления. Целью настоящего исследования было выявление наиболее чувствительных показателей ИО для диагностики бронхиальной обструкции у детей младшего возраста. Установлены наиболее информативные и коррелируемые с $ОФВ_1$ показатели ИО — резонансная частота (Fr), общий дыхательный импеданс (Zrs) и его компоненты — резистанс и реактанс на 5 Гц (Rrs5, Xrs5). Наиболее чувствительными для диагностики обструктивного синдрома оказались реактанс на 5 Гц (Xrs5) и резонансная частота (Fr). Данный чувствительный и информативный метод может быть полезным для мониторирования функции внешнего дыхания у маленьких пациентов, где применение рутинных методов исследования невозможно.

Бронхиальная астма (БА) — ведущая патология среди хронических неспецифических заболеваний легких у детей. В России, по данным официальной статистики, от 5 до 10% детского населения страдают БА, из них 2/3 заболевают в течение первых 3 лет жизни [3,4]. Темпы роста БА у детей выше, чем у взрослых [8]. Поэтому своевременная ранняя диагностика заболевания важна для предотвращения развития тяжелых форм болезни.

БА характеризуется нарушением вентиляционной функции легких, что приводит к снижению скоростных показателей дыхательного потока и увеличению сопротивления дыхательных путей (ДП). Изменения скоростных показателей воздушного потока выявляются рутинными методами функциональной диагностики: пикфлоуметрией (изменение величины пиковой скорости выдоха) или спирометрией (уменьшение объемно-скоростных параметров кривой поток–объем). Для оценки сопротивления ДП в настоящее время применяются несколько методов: общая бодиплетизмография, техника внутрипищеводного зонда, метод прерывания воздушного потока. Однако эти методы функциональной диагностики не всегда могут быть использованы в детской практике, так как требуют активного участия пациента для выполнения форсированных и максимальных маневров или являются громоздкими и инвазивными.

В последние годы для оценки процесса вентиляции легких все чаще стали использоваться тесты осцилляторной механики, в основе которых лежит техника форсированных осцилляций (ТФО) и ее последняя модификация импульсная осциллометрия [14]. ТФО, изучая поведение аппарата вентиляции в определенном диапазоне частот внешних колебаний воздуха от какого-либо источника, значительно превышающих обычную частоту дыхания, позволяет оценить общее сопротивление ДП потоку воздуха и его различные виды (неэластическое сопротивление трения, эластическое сопротивление, инерционное сопротивление), что является очевидным преимуще-

ством данной модификации. Появление в последние годы технически усовершенствованных приборов позволило внедрить различные модификации ТФО (в том числе и импульсную осциллометрию — ИО) в клиническую практику. Сущность и принципы ТФО и ИО подробно описаны в зарубежных работах [15]. В отечественной литературе встречаются лишь немногочисленные данные об использовании этих методов у пациентов с бронхолегочной патологией [1,2]. Простота техники ИО, не предусматривающей выполнения максимальных и форсированных дыхательных маневров, так как исследуется спокойное, спонтанное дыхание, кратковременность процедуры (несколько секунд) позволяют использовать метод в педиатрической практике у детей раннего возраста. Работы, посвященные анализу опыта применения ИО у детей немногочисленны и противоречивы: с одной стороны, свидетельствуют о высокой информативности метода [13], а с другой — о его низкой диагностической ценности у маленьких пациентов [10]. В отечественной литературе встречаются лишь единичные сообщения об использовании ТФО и ИО для оценки функции внешнего дыхания (ФВД) у детей [5].

Целью нашего исследования явилось изучение возможностей применения метода ИО у детей раннего возраста, страдающих БА, для оценки бронхообструктивных нарушений и их обратимости.

В задачи исследования входила оценка изменений показателей ИО у детей 3 лет, больных БА легкой и средней степени тяжести, и у детей, не страдающих БА, сравнение их с имеющимися должными величинами.

Материалы и методы

Работа выполнялась с 2000 по 2003 г. на базе ГУЗ Консультативно-диагностического центра для детей (Санкт-Петербург) и НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Оценка ФВД проводилось на приборе "МастерСкрин ИОС" (*E.Jaeger*, Германия).

В исследовании участвовало 56 детей 3 лет, разделенных на 2 группы:

1-я группа (30 детей: 17 мальчиков, 13 девочек) с предварительно уточненным диагнозом: атопическая бронхиальная астма в межприступном периоде с легкой (22 ребенка) и средней степенью тяжести течения заболевания (8 детей). Во 2-ю группу (26 детей: 16 мальчиков, 10 девочек) вошли так называемые дети часто и длительно болеющие (ЧБД), у которых отмечалась патология верхних дыхательных путей (ВДП) и эпизоды длительного кашля без выраженной клинической обструкции нижних дыхательных путей.

Верификация диагноза в 1-й группе проводилась в соответствии с рекомендациями Национальной программы "Бронхиальная астма у детей" [6] и включала выявление позитивного аллергологического и генетического анамнеза (аллергические заболевания у ближайших родственников), оценку клинических проявлений обструкции, определение высоких общего и специфических IgE или положительных результатов кожно-скарификационных проб с различными аллергенами.

Дети из 2-й группы не имели в анамнезе классических проявлений обструкции, однако у них отмечались 6–7 случаев ОРВИ за год с эпизодами шумного дыхания, обусловленного "постназальным" синдромом при ЛОР-патологии [7].

ИО позволяет оценить состояние аппарата вентиляции и проходимости бронхов на основе изучения параметров осцилляторного сопротивления: дыхательного импеданса (Zrs) и его составляющих — резистанса (Rrs) и реактанса (Xrs) в диапазоне частот от 5 до 35 Гц. Rrs, отражающий неэластическое сопротивление трения аппарата вентиляции, имеет обратную зависимость от частоты осцилляции, что связано с наличием турбулентных потоков воздуха в ДП. Xrs — суммарный показатель эластического сопротивления, зависящий от эластических свойств дыхательных структур и инерционного сопротивление аппарата вентиляции, связанного с подвижностью смещающихся при дыхании тканей и воздуха. В изучаемом диапазоне частот (5–35 Гц) эластическая часть Xrs представлена отрицательными значениями, а инерционная часть — положительными величинами. Точка перехода значений Xrs из отрицательных в положительные называется резонансной частотой (Fr), в которой реактивное сопротивление становится равным 0. В результате этого все усилия дыхательной мускулатуры расходуются на преодоление только неэластического (фрикционного) сопротивления.

Процедура ИО проводилась по стандартной методике, предложенной фирмой *"E.Jaeger"*, с использованием носового зажима. Дети выполняли 5 последовательных попыток спонтанного дыхания для получения 3 воспроизводимых маневров, различающихся по величине общего дыхательного сопротивления (дыхательного импеданса — Zrs) в пределах 7%. В статистическую обработку включались только те маневры, которые отвечали следующим условиям: соотношение спектральных (частотных) параметров для значений Rrs — Rrs5>Rrs10>Rrs15>Rrs20>R25<Rrs35; для Xrs — Xrs5<Xrs10<Xrs15<Xrs20<Xrs25<Xrs35, что соответствовало соотношению этих параметров для спектра должных величин, рассчитанных по специальным уравнениям регрессии, предложенным фирмой *"E.Jaeger"* [12]. Полученные при исследовании показатели сравнивались с рассчитанными должными величинами изучаемых спектральных параметров.

Данным методом мы смогли оценить ФВД у 85% маленьких пациентов. Доступные нам данные литературы свидетельствуют о столь же высокой воспроизводимости метода ИО у маленьких детей [13].

В ходе настоящего исследования анализировались только те показатели, которые, по данным литературы, имеют наилучшую корреляцию с основным спирометрическим показателей — $ОФВ_1$: резонансная

частота — РЧ (Fr), дыхательный импеданс — Zrs, резистанс на частоте 5 Гц (Rrs5), реактанс на 5 Гц — Xrs5 [9,11].

Результаты и обсуждение

Биомеханические свойства ДП, обеспечивающих вентиляцию легких, подвержены значительным индивидуальным колебаниям в каждой возрастной группе и тесно связаны с физическим развитием, особенно с длиной тела ребенка. Различия механических свойств дыхательной системы у мальчиков и девочек возникают лишь в период полового созревания. Период раннего детства (от 1 года до 3 лет) характеризуется плавными возрастными изменениями биомеханики дыхания и вентиляции, а размеры бронхолегочных структур пропорциональны росту тела и не зависят от пола ребенка. С учетом этих особенностей для объективизации полученных результатов при изучении динамики показателей ИО в изучаемых группах была проведена выборка пациентов, не отличавшихся по ростовым показателям.

Несомненный интерес представляло сравнение изучаемых показателей ИО у больных БА и детей из группы ЧДБ и сопоставление их с должными величинами 3-летних детей.

Результаты, представленные в табл.1, демонстрируют достоверное уменьшение ($p<0,01$) показателя эластической части реактанса при частоте 5 Гц (Xrs5), отражающего изменение эластического сопротивления ДП у пациентов при БА, что свидетельствует о бронхоконстрикции и нарушении бронхиальной проходимости. Это подтверждается имеющимися данным литературы, свидетельствующими, что область реактанса на низких частотах (5 Гц) является наиболее чувствительным осциллометрическим параметром при обструктивном синдроме [11]. Показатели неэластического (фрикционного) сопротивления в обеих группах пациентов достоверно не различаются и не превышают должных значений.

Определенный интерес представляет исследование показателей ИО у пациентов с различной степенью тяжести БА. Пациенты с легким течением БА в межприступном периоде не имеют нарушений проходимости ДП, определяемых рутинными методами [6]. По нашим данным, часть пациентов 5–6-и лет с хорошо контролируемой БА средней степени тяжести, способных выполнить спирометрию, имели нормальный показатель $ОФВ_1$. Однако ряд авторов указывают на малую диагностическую ценность показателя $ОФВ_1$ для дифференцирования легкой и среднетяжелой БА у детей [5]. Для поиска наиболее информативного показателя, позволившего бы оценить степень тяжести БА у детей раннего возраста, было выполнено сравнение ряда параметров ИО у детей с легким и среднетяжелым течением болезни (табл.2).

Таблица 1

Изменения показателей ИО при респираторной патологии у детей 3 лет

Показатель		Должные показатели	ЧБД	БА
Рост, см		102,5±0,64	103,7±1,19	102,1±0,57
Fr, Гц		23,09±0,08	21,04±0,26	22,94±0,24
Zrs	кПа/л/с	1,18±0,006	1,02±0,02	1,18±0,02
Rrs5	кПа/л/с	1,12±0,006	0,95±0,02	1,12±0,01
Xrs5	кПа/л/с	−0,38±0,003*	−0,35±0,02	−0,41±0,01*

Примечание. * — различия достоверны при $p<0,01$.

Таблица 2

Сравнение параметров импульсного сопротивления у детей с БА легкой и средней степени тяжести

Показатель		Должные показатели (n=32)	БА легкой степени (n=35)	БА средней степени (n=14)
Рост, см		101,8±0,77	101,98±0,71 (n=35)	102,54±0,65 (n=14)
Fr, Гц		23,09±0,1*	21,88±0,23*** (n=31)	23,76±0,30*,*** (n=67)
Zrs	кПа/л/с	1,19±0,01	1,12±0,02** (n=67)	1,21±0,03** (n=31)
Rrs5	кПа/л/с	1,12±0,01	1,06±0,02** (n=67)	1,12±0,01** (n=31)
Xrs5	кПа/л/с	−0,38±0,004*	−0,37±0,01*** (n=67)	−0,46±0,02*,*** (n=31)

Примечание. * — различия достоверны при $p<0,05$ для должных показателей и изучаемых показателей у пациентов со среднетяжелой БА; ** — при $p<0,01$; *** — при $p<0,001$ — достоверность различий между показателями при легкой и среднетяжелой БА.

Установлено, что у пациентов с легким течением БА все изучаемые показатели находились в пределах должных величин (см.табл.2). У пациентов со среднетяжелым течением болезни, происходило достоверное изменение эластического сопротивления ДП, что приводило не только к снижению параметра Xrs5 эластической части реактанса ($p<0,05$), но и к значимому ($p<0,05$) увеличению показателя резонансной частоты (Fr). В результате сравнения показателей ИО удалось установить, что при более тяжелом течении БА наряду с изменением эластической составляющей реактанса отмечалось так же достоверное ($p<0,01$) повышение резистанса (Rrs5) — неэластического сопротивления ДП, что, вероятно, может отражать степень выраженности местного воспалительного процесса в бронхах. Однако наибольшие различия между группами были выявлены при анализе параметров ИО в области эластической части реактивного компонента дыхательного импе-

данса (Xrs5 и Fr) (p<0,001), что может свидетельствовать о ведущей роли изменений эластического сопротивления при утяжелении заболевания (см. табл.2). Данные изменения показателей резистанса и реактанса приводят к повышению величины общего осцилляторного дыхательного сопротивления — Zrs.

Таким образом, на основании полученных данных установлено, что в период клинической ремиссии одним из основных критериев наличия обструкции в ДП является показатель эластической части реактанса (Xrs5). Повышение показателей общего дыхательного импеданса (Zrs) и его резистивной части (Rrs5) являются дополнительными критериями оценки обструкции дыхательных путей.

У пациентов, страдающих БА, изменения показателей ИО коррелируют со степенью тяжести течения заболевания. Наиболее чувствительными параметрами, выявляющими раннюю обструкцию дыхательных путей, оказались эластическая часть реактанса на 5 Гц (Xrs5) и резонансная частота (Fr). Метод ИО, имеющий достаточно простую технику выполнения и кратковременность исследования, является надежным и информативным для объективизации данных о состоянии бронхолегочной системы у маленьких пациентов, особенно в тех ситуациях, когда другие функциональные методы еще не применимы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зильбер Н.А.* Осцилляторная механика дыхания (современное состояние проблемы). В кн.: Современные проблемы клинической физиологии дыхания. Л.; 1987. 34–44.
2. *Кирюхина Л.Д., Кузнецова В.К., Аганезова Е.С. и др.* Метод импульсной осциллометрии в диагностике нарушений механики дыхания. Пульмонология 2000; 4: 31–36.
3. *Коростовцев Д.С., Макарова И.В.* Бронхиальная астма у детей. СПб: Медмассмедиа; 2001. 21–33.
4. *Куличенко Т.В., Климанская Е.В., Лукина О.Ф., Г.Н.Баяндина Г.Н.* Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000; 6: 25–29.
5. *Лукина О.Ф., Балаболкин И.И., Куличенко Т.В. и др.* Клинико-функциональные критерии оценки степени тяжести бронхиальной астмы у детей. Пульмонология 2002; 1: 62–68.
6. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.: Артинфо Паблишинг; 1997.
7. *Смоленов И.В., Смирнов Н.А.* Подходы к диагностике заболеваний, сопровождающихся свистящими хрипами. Consilium Medicum. 2001; Прил.: 21–24.
8. *Федосеев Г.Б.* Гл.4. Бронхиальная астма. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Аллергология. СПб: Нордмед-издат; 2001; 64–144.
9. *Bouaziz N., Beyaert C., Gauthier R.* Respiratory system reactance as an indicator of the intrathoracic airway response to methaholine in children. Pediatr. Pulmonol. 1996; 22 (1): 7–13.
10. *Cuijpers C.E., Wessiling G.J., Kessels A.G. et al.* Low diagnostic value of respiratory impedance measurements in children. Eur. Respir. J. 1997; 10 (1): 88–93.
11. *Goldman M.D., Pachucki P., Goldman C.L.* Reactance area (ax) is a sensitive oscillometry parameter in chronic airflow obstruction (cao). Ibid. 2000; 16 (suppl.31): 133s.
12. *Klug B., Bisgaard H.* Specific airway resistance, interrupter resisitance, respiratory impedance in healthy children age 2–7 years. Pediatr. Pulmonol. 1998; 25: 322–331.
13. *Vogel J., Smidt U.* Impulse oscillometry. Analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiological and experimental research. Frankfurt am Main: pmi Verlagsgruppe GmbH; 1994. 16.
14. *Wessiling G.J., Wouters E.* Analysis of respiratory impedance characteristics in chronic bronchitis. Respiration 1992; 5 (2): 81–88.

Поступила 16.04.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24-008.7-074

В.А.Невзорова, Ю.В.Майстровская, И.В.Чкаловец,
К.В.Майстровский, Е.А.Кочеткова

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА, α_1-КИСЛОГО ГЛИКОПРОТЕИНА И ЕГО ГЛИКОФОРМ В КОНДЕНСАТАХ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Владивостокский государственный медицинский университет

INVESTIGATION OF NITRIC OXIDE METABOLITES AND α_1-ACID GLYCOPROTEIN WITH ITS GLYCOFORMS IN EXHALED BREATH CONDENSATE OF BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

V.A.Nevzorova, Yu.V.Maistrovskaya, I.V.Chkalovets, K.V.Maistrovsky, E.A.Kochetkova

Summary

The aim of this study was to evaluate nitric oxide (NO) and α_1-acid glycoprotein (AGP) with its glycoforms as biochemical markers of inflammatory activity in the airways of bronchial asthma (BA) patients. We examined expired breath condensate (EBC) samples of 132 patients with severe (32) and moderate (30) BA and 30 healthy non-smoking volunteers using spectrophotometry to study NO metabolites and immunoassay to study AGP. The EBC NO metabolites levels were found to increase significantly in BA exacerbation depending on its severity. In stable BA patients the NO metabolites levels decreased but they were higher in severe and moderate BA than in healthy volunteers. The highest AGP concentration was measured in BA exacerbation with the maximal values in severe disease. In stable BA the AGP level decreased in all BA groups but it remained higher than in healthy volunteers. The qualitative structure of AGP changed during the BA exacerbation, especially in severe cases. So, according to our results the NO metabolites, AGP and its glycoforms reflect the airway inflammatory activity and can be applied to control the disease.

Резюме

С целью оценки возможности использования метаболитов оксида азота (NO), белка острой фазы α_1-кислого гликопротеина (АКГ) и его гликоформ в качестве биохимических маркеров для определения активности воспаления при бронхиальной астме (БА) были обследованы конденсаты выдыхаемого воздуха (КВВ) 132 больных с разной степенью тяжести заболевания в стадии обострения и ремиссии при использовании различных лечебных программ. Наши исследования показали, что уровень метаболитов NO в КВВ больных БА значительно возрастает в период обострения параллельно тяжести приступа. В ремиссию БА содержание метаболитов NO в КВВ снижается, но остается повышенным при тяжелом и среднетяжелом течении астмы с наиболее высокой концентрацией при отсутствии регулярного применения базисной противовоспалительной терапии. Содержание АКГ в КВВ повышается при обострении БА, снижается в период ремиссии, но остается выше, чем у здоровых, при тяжелом и среднетяжелом течении астмы. Установлено, что при обострении БА меняется качественный состав АКГ с повышением содержания всех его гликоформ. Таким образом, определение метаболитов NO, АКГ и его гликоформ в КВВ пациентов с БА является чувствительным методом диагностики степени тяжести и фазы заболевания, широкое внедрение которого в клиническую практику позволит максимально оптимизировать программы лечения.

Прогнозирование течения бронхиальной астмы (БА), выбор программы лечения во многом определяются активностью воспаления в дыхательных путях, для контроля которого до сих пор отсутствуют надежные и информативные критерии. С целью совершенствования диагностических и лечебных возможностей при БА в настоящее время ведется активный поиск биологических маркеров, позволяющих достаточно полно оценивать активность воспалительного процесса.

По данным современной литературы, в качестве одного из таких маркеров может рассматриваться оксид азота (NO) — простейшее химическое вещество, которое является одним из важнейших биологических медиаторов человека, непрерывно продуцируемое большинством тканей организма [2,4].

Представляет интерес изучение возможности использования белка острой фазы α-кислого гликопротеина (АКГ) для оценки активности воспаления при

БА, так как *B.Crestani и соавт.* [10] установлена его индуцибельная экспрессия в легких человека под влиянием основных эффекторов аллергического воспаления: интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли α (ФНО α), а также глюкокортикостероидов (ГКС). Особое внимание, уделяемое АКГ, также обусловлено и микрогетерогенностью его строения, структурные особенности которого могут меняться в зависимости от состояния кодирующих генов в условиях новой пространственной информации при БА [13].

Цель нашего исследования состояла в оценке степени информативности определения метаболитов NO, АКГ и его качественного состава в конденсатах выдыхаемого воздуха (КВВ) пациентов для биохимического мониторинга активности воспалительного процесса при БА.

КВВ был выбран в качестве среды для исследования, поскольку его качественный состав изменяется однонаправленно с состоянием органов дыхания, а метод получения неинвазивен, прост и экономичен [3].

Нами были обследованы 132 больных с разной степенью тяжести БА в стадии обострения и ремиссии при использовании разных лечебных программ. При постановке диагноза БА, определении степени тяжести и стадии заболевания были использованы рекомендации международного консенсуса по бронхиальной астме [1].

Исследование уровня метаболитов NO, в частности нитрит-иона, проводили используя реактив Грейса с определением оптической плотности на микропланшетном спектрофотометре [11]. Для определения концентрации АКГ использовали иммуноферментный анализ с применением моноклональных кроличьих антител [12].

Содержание нитрит-иона в КВВ контрольной группы составило 1,3±0,35 нмоль/мл.

Исследование содержания нитрит-иона показало его повышение у больных БА, особенно при обострении болезни, когда уровень нитрит-иона значительно нарастает и достигает максимальных значений при тяжелом приступе (табл.1). Согласно нашим исследованиям, степень увеличения концентрации нитрит иона в КВВ в этот период меняется параллельно тяжести приступа и практически не зависит от течения БА в ремиссию болезни (табл.1).

Повышение NO-продуцирующей функции легких в этот период БА можно связать с активацией индуцибельной изоформы NO-синтазы (iNOS) в результате транскрипции ядерного фактора *kappa*-β под действием провоспалительных цитокинов и эндотоксинов [2,5].

Исходя из полученных данных, можно предположить, что на NO-продуцирующую функцию легких в период обострения астмы влияет активность воспалительного процесса в дыхательных путях, в том числе зависящая от этиологического фактора.

Так, содержание нитрит-иона при обострении, возникшем на фоне острой респираторной вирусной инфекции, было выше, чем при приступе астмы, спровоцированном контактом с аллергеном. Указанная тенденция имеет место при тяжелом (8,1±1,7 и 6,3±1,24 нмоль/мл; $p<0,01$) и среднетяжелом приступе БА (6,03±0,35 и 4,2±0,41 нмоль/мл; $p<0,05$). Вероятно, установленная разница прежде всего обусловлена индукцией iNOS интерфероном-γ, активно синтезирующимся при вирусной инфекции. По данным *G.Karupiah*, повышение уровня NO в этом случае носит защитный характер, поскольку направлено на подавление репликации вируса. В то же время у

Таблица 1

Содержание метаболитов оксида азота и α_1-кислого гликопротеина в КВВ больных БА разной степени тяжести в период обострения и ремиссии

Тяжесть течения БА	Показатели содержания нитрит-иона и α_1-кислого гликопротеина					
	БА тяжелой степени (n=32)		БА средней степени тяжести (n=70)		БА легкой степени (n=30)	
	нитрит-ион, нмоль/мл	АКГ, нг/мл	нитрит-ион, нмоль/мл	АКГ, нг/мл	нитрит-ион, нмоль/мл	АКГ, нг/мл
Приступ тяжелой степени, n=12	8,7±1,68*	19,5±1,15*	8,2±2,76*	18,6±3,1	8,05±2,34*	17,8±2,34*
Приступ средней степени, n=34	5,4±1,81*	15,9±0,42*	5,2±1,67*	15,2±0,87*	5,04±1,43*	15,3±0,28*
Приступ легкой степени, n=19	3,7±0,76*	14,7±0,37*	3,5±0,43*	14,6±0,69*	3,3±0,81*	14,6±0,28*
Ремиссия, n=67	2,7±0,51*	13,4±1,09	2,4±0,38*	12,5±0,9	1,6±0,32 $p>0,05$	11,4±0,36
Контроль, n=30	Нитрит-ион, нмоль/мл 1,3±0,35				АКГ, нг/мл 9,5±1,3	

Примечание. Здесь и в табл.2–5: * — различия достоверны по отношению к контролю при $p<0,05$.

больных БА имеет место повреждение целостности эпителиальной выстилки, которое может еще более усугубляться под воздействием высоких доз NO [4].

В ремиссию болезни уровень нитрит-иона в КВВ снижается по сравнению с обострением заболевания, но остается выше, чем в группе контроля, при тяжелом (2,7±0,51 и 1,3±0,35 нмоль/мл; $p<0,05$) и среднетяжелом (2,4±0,68 и 1,3±0,35 нмоль/мл; $p<0,05$) течении БА. Уровень метаболита NO в КВВ больных БА легкой степени практически не отличается от показателей группы контроля (1,6±0,32 и 1,3±0,35 нмоль/мл; $p>0,01$).

Согласно полученным данным, применение противовоспалительных препаратов при БА может влиять на содержание нитрит-иона в КВВ.

Наши исследования показали более выраженное снижение содержания NO в КВВ пациентов, получавших сочетание ингаляционных и системных ГКС для купирования приступа средней степени тяжести, и у пациентов, получавших сочетание системных ГКС для парентерального введения и перорального приема, по сравнению с больными, для лечения которых использовались только системные ГКС для парентерального введения (3,1±0,63 и 5,1±0,36 нмоль/мл; $p<0,05$) и (3,5±0,41 и 5,1±0,36 нмоль/мл; $p<0,05$) соответственно. Вероятно, это связано с более адекватной дозировкой ГКС, достигаемой в организме при применении сочетанной комбинации препаратов, а с другой стороны, доставкой препарата непосредственно в дыхательные пути при использовании топических ГКС.

Несмотря на усиление NO-продуцирующей функции легких у больных БА и в ремиссию болезни, у пациентов с тяжелой астмой, принимающих в качестве базисной терапии ГКС, уровень нитрит-иона в КВВ значительно ниже, чем у не имеющих ее (2,03±0,22 и 2,8±0,26 нмоль/мл; $p<0,05$) (табл.2). Причем отсутствует достоверная разница в содержании метаболита NO в КВВ больных БА тяжелой степени, принимающих системные ГКС и использующих их ингаляционную форму (2,03±0,61 и 2,1±0,34 нмоль/мл; $p>0,01$) (см. табл.2).

У пациентов со среднетяжелой астмой, использующих ГКС, концентрация нитрит-иона соответствует показателю контрольной группы (1,6±0,24 и 1,3±0,35 нмоль/мл; $p>0,05$), в то время как у не получающих базисную терапию превышает его в 2 раза (2,7±0,21 и 1,3±0,35 нмоль/мл; $p<0,05$). Также не выявлено достоверных различий в концентрации метаболита NO в КВВ пациентов, принимающих различные топические формы ГКС, а именно флутиказона пропионат и беклометазона дипропионат (1,5±0,21 и 1,6±0,24 нмоль/мл соответственно, $p>0,01$).

Выраженное ингибирующее влияние ГКС на секрецию NO в дыхательных путях больных БА может быть обусловлено их способностью тормозить все фазы аллергического ответа, активировать апоптоз эффекторных клеток, подавлять синтез ИЛ-1, ИЛ-5, ФНО α, снижать экспрессию адгезивных молекул [7].

В группах больных среднетяжелой БА, получающих кромогликат и недокромил натрия, уровень нитрит-иона в КВВ не различается (см. табл.2) и достоверно ниже, чем у пациентов, не использующих базисную терапию (2,2±0,11 и 2,7±0,21 нмоль/мл; $p<0,05$). Вероятно, это обусловлено способностью кромогликата и недокромила натрия предотвращать как раннюю, так и позднюю фазу аллергического от-

Таблица 2

Содержание метаболитов NO и АКГ в КВВ пациентов БА разной степени тяжести при использовании различных программ базисной терапии

Препарат	Показатели содержания метаболита NO и АКГ					
	БА тяжелой степени (n=18)		БА средней степени тяжести (n=32)		БА легкой степени (n=17)	
	нитрит-ион, нмоль/мл	АКГ, нг/мл	нитрит-ион, нмоль/мл	АКГ, нг/мл	нитрит-ион, нмоль/мл	АКГ, нг/мл
Кромогликат натрия	1,6±0,43 $p>0,05$	11,2±0,23	2,2±0,11*	11,8±0,16*	–	–
Недокромил натрия	1,5±0,24	10,8±0,61	2,1±0,19*	11,1±0,41*	–	–
Флутиказона пропионат	–	–	1,5±0,21	13,01±0,14*	–	–
Беклометазона дипропионат	–	–	1,6±0,24	12,9±0,23*	2,1±0,34*	14,3±0,51*
Системные ГКС					2,1±0,21*	14,1±0,38*
Показатели в среднем по группе	1,6±0,35 $p>0,05$	11,4±0,36	2,4±0,38*	12,5±0,9*	2,7±0,51*	13,4±1,09*
Контроль, n=30	Нитрит-ион, нмоль/мл 1,3±0,35				АКГ, нг/мл 9,3±1,3	

вета и тормозить активацию клеток воспаления через систему цитокинов.

Из вышеизложенного следует, что содержание метаболита NO в КВВ достаточно точно отражает степень активности воспаления в дыхательных путях и эффективность проводимой терапии при БА.

Секреция эффекторными клетками воспаления при БА ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α приводит к активации синтеза АКГ альвеолоцитами 2-го порядка [10].

Повышение АКГ в сыворотке крови при воспалительных заболеваниях уже давно установлено и используется как диагностический критерий многих патологических состояний [13]. В то же время его исследование в других средах организма практически не проводилось.

Нами впервые выявлено наличие АКГ в КВВ как у здоровых, так и больных БА. Уровень АКГ в КВВ контрольной группы составил 9,3±1,3 нг/мл.

Содержание АКГ у больных БА значительно варьирует в зависимости от фазы, тяжести течения болезни и используемой программы лечения. Так, в период обострения астмы уровень белка возрастает с тяжестью приступа и при тяжелом и среднетяжелом течении превышает показатели содержания АКГ в КВВ контрольной группы более чем в 2 и 1,5 раза (18,6±3,1; 9,5±1,3; 15,2±0,87 и 9,5±1,3 нг/мл соответственно; $p<0,05$). В ремиссию астмы концентрация АКГ снижается по сравнению с обострением заболевания, но остается повышенной при тяжелой и средней степени БА (см. табл.1).

Возможно, повышение АКГ в период обострения болезни и при недостаточно контролируемом ее течении может быть связано с индуцибельной экспрессией иРНК АКГ в ответ на сохраняющееся присутствие провоспалительных цитокинов и направлено на ограничение воспалительного процесса [10].

По данным *B.Crestani и соавт.* [10], на синтез АКГ в большей степени, чем цитокины, влияют ГКС, что подтверждается и результатами наших исследований. Использование ГКС для купирования приступа сопровождается увеличением концентрации белка в КВВ. Так, при применении сочетания системных и топических ГКС уровень АКГ в КВВ при среднетяжелом течении приступа БА возрастает до 19,4±0,48 нг/мл.

Нами также отмечено, что уровень АКГ нарастает более значительно у пациентов, получающих ГКС в качестве базисной терапии. У пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением БА, получавших в ремиссию базисную терапию системными и ингаляционными ГКС, при приступе тяжелой и средней степени тяжести уровень АКГ в КВВ выше, чем у пациентов, не использующих ее (соответственно 18,8±0,26 и 17,4±0,31 нг/мл, $p<0,05$; 16,1±0,21 и 13,9±0,43 нг/мл, $p<0,05$).

В ремиссию астмы содержание белка также достоверно выше у пациентов, использующих в программе лечения ГКС (см. табл.2).Так, у пациентов с тяжелым течением астмы, получающих системные или ингаляционные ГКС, уровень АКГ в КВВ достоверно выше, чем у не получающих базисную терапию (14,3±0,51 и 12,5±0,21 нг/мл; $p<0,05$). При этом форма приема ГКС не оказывает влияния на его содержание, а именно, в группе пациентов, принимающих ГКС *per os*, его уровень составил 14,1±0,38 нг/мл, а у больных с ингаляционным введением ГКС — 14,3±0,51 нг/мл, что достоверно не различается ($p>0,05$).

В группе больных со среднетяжелым течением БА наиболее высокий уровень АКГ в КВВ наблюдается у пациентов, использующих ингаляционные ГКС (13,1±0,14 и 9,5±1,3 нг/мл; $p<0,05$).

Содержание белка в КВВ у больных, применяющих кромогликат натрия, достоверно ниже показателей больных, применяющих ГКС (11,1±0,41; 12,9±0,23; 3,66±0,2 и 2,69±0,15 нг/мл при $p<0,05$). Это, возможно, связано с отсутствием способности у данных лекарственных препаратов индуцировать секрецию АКГ, а также со слабой экспрессией провоспалительных цитокинов.

Анализ уровня АКГ в группе пациентов с легкой степенью БА не выявил достоверных различий между пациентами, получающими и не получающими базисную терапию (11,1±0,44 и 10,8±0,61 нг/мл; $p>0,05$).

Согласно данным многих авторов, при возникновении различных заболеваний меняется не только количественное содержание АКГ, но и его качественный состав, что обусловлено значительной микрогетерогенностью белка [13].

Таблица 3

Соотношение гликоформ α_1-кислого гликопротеина в КВВ больных БА в период обострения

Показатель соотношения	Контроль (n=30)	Тяжесть приступа БА		
		тяжелой степени (n=12)	средней степени (n=34)	легкой степени (n=19)
SGL/АКГ	4,22±0,2	15,9±0,55*	8,8±0,75*	3,8±0,46
CGL/АКГ	3,9±0,87	13,9±1,75*	11,9±0,91*	6,6±0,72*
DTL/АКГ	4,24±0,51*	8,9±0,64*	6,7±0,29*	3,9±0,2

Таблица 4

Соотношение гликоформ α_1-кислого гликопротеина в КВВ больных БА разной степени тяжести в период ремиссии

Показатель соотношения	Контроль (*n*=30)	Степень БА		
		тяжелая (*n*=17)	средняя (*n*=32)	легкая (*n*=18)
SJL/АКГ	4,22±0,2	5,5±0,67	4,6±,62	4,9±0,36
CGL/АКГ	3,9±0,2	9,9±0,34*	7,2±0,41*	6,7±0,16*
DTL/АКГ	4,24±0,51	5,2±0,24	4,4±0,47	3,89±0,21

Проведенное нами с помощью специфических лектинов исследование гликоформ белка в разные фазы БА [8,9] выявило изменение их соотношения в зависимости от периода заболевания и проводимой терапии. В табл.3 и 4 приведены доли лектин-реактивных гликоформ, отнесенных к концентрации АКГ в КВВ, в относительных единицах при обострении и ремиссии БА.

Так, концентрация гликоформ, содержащих терминальные остатки галактоз (CGL-реактивных гликоформ) увеличивается при обострении астмы (см. табл.3). При этом ее повышение одновременно с нарастанием общего уровня белка происходит параллельно тяжести приступа, превышая показатели контрольной группы соответственно в 1,5, 2 раза и даже более чем 3 раза при легком, среднетяжелом и тяжелом приступе.

Диссоциация в соотношении гликоформ, содержащих терминальные остатки глюкозамина и высокоманнозный тип углеводных цепей в стадию обострения, выражена не столь значительно и проявляется только при тяжелом и среднетяжелом течении приступа (см. табл.3), а в период ремиссии их содержание не отличается от показателей контрольных групп (см. табл.4). В ремиссию БА содержание CGL-реактивных гликоформ остается повышенным при всех вариантах течения болезни (см. табл.4).

В отличие от концентрации АКГ применение различных комбинаций ГКС для купирования приступа существенно не влияет на его качественный состав. Так, соотношение всех трех исследуемых гликоформ достоверно не отличается в группах больных при использовании в их лечебных программах сочетания системных и ингаляционных форм или ГКС для перорального и парентерального введения, а также ГКС только для парентерального введения.

В период ремиссии тяжелой и среднетяжелой астмы под влиянием лечебной программы изменяется лишь концентрация гликоформы, содержащей терминальные остатки галактоз (табл.5). Ее уровень повышен только у пациентов, принимающих ГКС, а при использовании кромогликата или недокромила нат-

Таблица 5

Соотношение гликоформ АКГ в КВВ пациентов БА разной степени тяжести при использовании различных программ базисной терапии

Соотношение гликоформ АКГ	БА легкой степени тяжести (*n*=18)			БА средней степени тяжести (*n*=32)			БА тяжелой степени (*n*=17)		
	SGL/AAG	CGL/AAG	DTL/AAG	SGL/AAG	CGL/AAG	DTL/AAG	SGL/AAG	CGL/AAG	DTL/AAG
Кромогликат натрия	4,6±0,34	5,8±0,72	3,6±0,45	4,3±0,91	7,0±0,15*	4,2±0,52	–	–	–
Недокромил натрия	4,6±0,28	6,4±0,43	3,5±0,31	4,3±0,27	6,9±0,2*	4,2±0,21	–	–	–
Флутиказона пропионат	–	–	–	4,8±0,21	7,7±0,32*	4,5±0,33	–	–	–
Беклометазона дипропионат	–	–	–	4,7±0,68	7,8±0,29*	4,4±0,24	5,6±0,34	10,3±0,26	5,4±0,43
Системные ГКС	–	–	–	–	–	–	5,5±0,54	10,4±0,21	5,5±0,61
Показатели в среднем по группе	4,9±0,36	6,7±0,16	3,8±0,21	4,6±0,62	7,2±0,41	4,4±0,47	5,5±0,67	9,9±0,34	5,2±0,24
Контроль (*n*=30)	4,22±0,2	3,9±0,2	4,2±0,51	4,22±0,2	3,9±0,2	4,2±0,51	4,22±0,2	3,9±0,2	4,2±0,51

рия достоверно не отличается от показателей здоровых добровольцев.

Вероятно, вариабельность содержания CGL-реактивных гликоформ обусловлена их более высокой чувствительностью к факторам, отвечающим за реализацию воспаления при БА, а также к ГКС.

Итак, наши исследования показали, что содержание метаболита NO, АКГ и его гликоформ в КВВ больных БА зависит от тяжести течения, периода болезни и используемой противовоспалительной терапии. Таким образом, исследование NO-продуцирующей функции легких и содержания АКГ с оценкой его микрогетерогенности может быть использовано для мониторинга активности воспалительного процесса при БА и выбора наиболее оптимизированной программы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения. Пульмонология 1996; Прил.: 1–165.
2. *Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С.* Окись азота и легкие. Там же 1998; 2: 6–10.
3. *Гельцер Б.И., Кривенко Л.Е., Невзорова В.А., Лукьянов П.А.* Респираторное влаговыделение и значение его исследования в пульмонологии. Тер. архив 2000; 72 (3): 46–50.
4. *Малышев И.Ю.* Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997; 1: 49–55.
5. *Невзорова В.А., Зуга М.В., Гельцер Б.И.* Роль окиси азота в регуляции легочных функций. Тер. арх. 1997; 3: 68–72.
6. *Barnes P.G.* Nitric oxide and airway disease. Ann. Med. 1995; 27 (3): 389–393.
7. *Barnes P.G.* Mechanisms of action of glucocorticosteroids in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 21–27.
8. *Belogorsteva N.I., Molchanova V.I., Kurika A.V. et al.* Isolation and characterization of new GalNAc/Gal spesific lectin from sea mussel Crenomytilus Grayanus. Comp. Biochem. Physiol. 1998; 119C (1): 45–50.
9. *Belogorsteva N.I., Molchanova V.I., Glasunov V. et al.* N-Acetyl-D-glucosamine-specific lectin from the ascidian Didemnum ternatanum. Biochim. Biophys. Acta. 1998; 1380: 249–256.
10. *Crestani B., Rolland C., Lardeux B.* Inducible expression of the α_1-Acid glycoprotein by rat and human Type 2 alveolar epithelial cells. J. Immunol. 1998; 160: 4596–4605.
11. *Green L.C., Wagner D.A., Glogowski J. et al.* Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] Nitrate in biological fluids. Analyt. Biochem. 1982; 126: 131–138.
12. *Engvall T.* Enzyme — immunoassay ELISA and EMIT. Meth. Enzymol. 1980; 70: 419–439.
13. *Kremer J.M.H., Wilting J.* Drug binding to human α_1-acid glycoprotein in health and disease. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988; 40 (1): 1–47.

Поступила 06.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–053.2–036.2

Е.Г.Кондюрина, Т.Н.Елкина, А.В.Лиханов, Т.В.Карцева

ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В НОВОСИБИРСКЕ

Новосибирская государственная медицинская академия

DYNAMICS OF CHILD'S BRONCHIAL ASTHMA SPREAD IN NOVOSIBIRSK

E.G.Kondiurina, T.N.Elkina, A.V.Likhanov, T.V.Kartseva

Summary

Six-year dynamics of epidemiology of bronchial asthma was analyzed in Novosibirsk according to a common standardized protocol of the "International Study of Asthma and Allergic Diseases in Children" *(ISAAC)* programme. The pathology spread was studied using a total surveying among first-form and eight-form pupils (the survey involved 7291 pupils 1996, 6631 ones in 1999 and 6943 children in 2002). The results showed stable spread of bronchial asthma symptoms among the senior and junior pupils and prevalence of mild asthma with rare exacerbations in both the groups. A progredient growth of severe asthma attack rate was noted in eight-form pupils. An increase in frequency of combined upper and lower airway pathologies was registered with reduction in skin atopy rate. A problem of underestimating of the pathology was discussed.

Резюме

Исследована 6-летняя динамика эпидемиологии бронхиальной астмы по единым стандартизованным протоколам программы "Международное исследование астмы и аллергических заболеваний у детей" *(ISAAC)* в Новосибирске. Изучение распространенности патологии проводилось при сплошном

анкетировании учеников 1-х и 8-х классов (7291 школьник в 1996 г., 6631 — в 1999 г. и 6943 — в 2002 г.). В динамике выявлены стабильная распространенность симптомов бронхиальной астмы у старших и младших школьников, сохранение преобладания легких редко рецидивировавших форм патологии в обеих возрастных группах. Отмечен прогредиентный рост тяжелых приступов удушья у восьмиклассников. В популяции школьников зарегистрировано увеличение сочетанного поражения верхних и нижних отделов респираторного тракта с сокращением частоты кожных форм атопии. Отражена проблема гиподиагностики патологии.

Рост аллергических заболеваний — характерная черта второй половины XX века, который обусловлен разнообразными причинами: генетическими, экологическими, социальными [4,7–10].В настоящее время доказано, что бронхиальная астма (БА) является одной их самых распространенных хронических болезней детского возраста, она определяет структуру заболеваемости и инвалидизации детей, особенно школьников [12]. Широко масштабные проекты лечения и профилактики БА *(GOAL*, Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика", *ARIA)* в последние годы XX века ставили задачу не только вторичной (снижение тяжести болезни, улучшение качества жизни, предупреждения инвалидизации), но и первичной профилактики патологии [1–4,6]. Выяснить, насколько реально достижение этих целей можно с использованием стандартизированных широко масштабных исследований [6]. Проведение эпидемиологических исследований в динамике дает возможность не только представить тенденции эволюции патологии, но и косвенно показывает уровень контроля роста аллергических заболеваний с помощью разработанных программ в каждом конкретном регионе [11]. В последние годы произошли значимые изменения в понимании определения БА, классификации, критериях диагноза, большая работа проведена по повышению квалификации врачей. Это не дает возможности использовать данные статистической отчетности для оценки динамики распространенности патологии в условиях, когда меняется понимание механизмов формирования БА. Для изучения эволюции эпидемиологии БА целесообразно пользоваться не показателями заболеваемости по обращаемости, а анкетированием по стандартизированным высоко валидным протоколам для выявления группы риска детей с астмоподобными симптомами, которым в дальнейшем для уточнения диагноза следует проводить углубленное обследование [13]. Таким требованиям удовлетворяет программа "Международное исследование астмы и аллергических заболеваний у детей" *(ISAAC)* [5,15].

Обязательным условием современных эпидемиологических исследований является использование единых принципов отбора и опрос детей одной возрастной группы, так как "аллергический марш" обуславливает зависимость распространенности заболевания от возраста [14]. Программой *ISAAC* предусматривается обследование не менее 3000 детей в возрасте 7–8 лет (начало школьного периода) и 13–14 лет (окончание детства и начало подросткового периода). Такой подход позволяет не только изучить частоту патологии как по распространенности симптомов, так и диагнозов аллергических заболеваний у детей, но и создать основу для исследования факторов формирования патологии.

В Новосибирске, строго соблюдая протоколы программы *ISAAC* и под руководством акад. *А.Г.Чучалина* и проф. *D.Charpin,* были проведены 3 эпидемиологических исследования с интервалом 3 года (в 1996, 1999, 2002 г.) в двух возрастных группах (1-я группа — первоклассники в возрасте 7–8 лет, 2-я группа — восьмиклассники 13–14 лет). В 1996 и 1999 г. обследование проводилось в 30 школах, выбранных по программе случайных чисел, во всех 10 районах Новосибирска; в 2002 г. демографический "провал", характеризовавшийся снижением рождаемости, привел к тому, что в первых классах этих школ было менее 3000 учащихся, поэтому в исследование были включены дополнительно 10 школ (табл.1). Статистический анализ проводился с помощью пакетов прикладных программ *SAS* и *SPSS*.

Анализ результатов анкетирования родителей первоклассников позволяет оценить распространенность симптомов БА по окончании периода дошкольного детства. Показатели накопленных симптомов БА характеризовались значимым снижением в 1999 г., после чего динамики не регистрировалось, это отражает меньшую частоту синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста в Новосибирске (табл.2). Распространенность текущих астмоподобных симптомов за анализируемый период значимо не изменилась. Наметившаяся в 1999 г. тенденция к сокращению встречаемости свистящего дыхания за последние 12 мес к 2002 г. исчезла, достигнув исходных

Таблица 1

Общее количество проанализированных анкет

Количество анкет	1996 г.	1999 г.	2002 г.	Итого
Школьники в возрасте 7–8 лет	3637	3083	3213	9 933
Школьники в возрасте 13–14 лет	3654	3548	3730	10 932
Всего...	7291	6631	6943	20 865

Таблица 2

Динамика симптомов (в %) и диагноза БА у первоклассников

Признаки	Год			Достоверность*		
	1996	1999	2002	1996–1999	1996– 2002	1999–2002
Симптомы БА когда-либо	27,7	24,2	24,0	0,001	>0,001	
Симптомы текущей БА	11,1	9,7	10,8			
Частые обострения	0,5	0,5	0,5			
Частые ночные симптомы	1,6	1,4	1,5			
Тяжелые приступы	0,9	1,5	0,9	0,01		0,02
Диагноз	1,6	2,4	2,5	0,01	0,01	
Бронхоспазм физической нагрузки	5,7	3,5	3,5	0,001	>0,001	
Ночной кашель	10,1	8,9	8,7		0,04	

* В таблице указаны только достоверные различия — здесь и в табл.3.

значений признака. Соотношение текущих и накопленных симптомов БА было стабильным в 1996 и 1999 г., в 2002 г. оно изменилось в сторону увеличения форм, обострявшихся в течение 12 мес, предшествовавших анкетированию. Удельный вес обострений 12 раз в год и более отличался стабильностью, они были отмечены у 0,5% детского населения, что соответствовало среднетяжелому и тяжелому течению заболевания. Преобладающим весь период наблюдения у первоклассников был легкий вариант БА с обострениями не более 4 раз в год. Не претерпели значимых изменений в этой возрастной группе и рецидивировавшие 2 раза в неделю и более ночные эпизоды свистящего дыхания, которые в среднем отмечались у 1,5% учащихся первых классов. Тяжелые, ограничивавшие речь приступы удушья, отличались значимым ростом в 1999 г. при возвращении показателей к исходным в 2002 г. Причина этого требует дальнейшего изучения. Стабильной является динамика улучшения диагностики, хотя разрыв между текущими симптомами заболевания и установленными диагнозами оставался значительным. Было отмечено сокращение распространенности бронхоспазма физической нагрузки в 1999 г., после чего существенных изменений этого показателя не фиксировалось. Отмечена достоверная тенденция уменьшения симптомов ночного кашля за прошедшие 6 лет.

В настоящее время БА рассматривается как проявление системной "атопии", поэтому вопрос о сочетании ее с другими аллергическими заболеваниями, особенно при динамическом наблюдении, важен для разработки программ первичной профилактики [3,4]. Сочетание проявлений обострений атопии со стороны верхних и нижних дыхательных путей значимо не изменилось за анализируемый период и встречалось с аналогичной частотой (от 46,4% в 1996 г. до 48,1% в 2002 г.) (рис.1). Одновременное поражение кожи и нижних отделов респираторного тракта встречалось значительно реже и существенно уменьшилось в динамике (с 24,3% в 1996 г. до 14,8% в 2002 г.). Положительной тенденцией можно считать уменьшение удельного веса детей с проявлениями всех трех анализируемых заболеваний в течение 12 мес, предшествовавших анкетированию, с 16,2% в 1996 г. до 10,2% в 2002 г. (p=0,02).

Анализ астмоподобных симптомов в течение жизни в старшей возрастной группе свидетельствовал, что почти каждый четвертый подросток положительно ответил на этот вопрос, за прошедшие 6 лет частота признака значимо не изменилась, хотя в 1999 г. отме-

Рис.1. Динамика сочетанной и изолированной аллергической патологии у первоклассников.

Таблица 3

Динамика симптомов (в %) и диагноза БА у восьмиклассников

Признаки	Год			Достоверность*		
	1996	1999	2002	1996–1999	1996– 2002	1999–2002
Симптомы БА когда-либо	23,5	21,3	23,9	0,002		0,008
Симптомы текущей БА	9,9	7,9	10,7	0,003		>0,001
Частые обострения	0,5	0,6	0,5			
Частые ночные симптомы	0,7	0,8	0,8			
Тяжелые приступы	0,8	1,2	1,7		0,001	
Диагноз	3,2	3,3	3,5			
Бронхоспазм физической нагрузки	15,5	13,6	12,5	0,02	>0,001	
Ночной кашель	11,4	13,0	13,9	0,03	0,001	

чалось достоверное снижение (табл.3). В 1999 г. распространенность текущей БА снизилась, но в целом за анализируемый период ее удельный вес несколько повысился. Соотношение текущей и накопленной заболеваемости по окончании периода детства было стабильным (в 1996 г. у 42,1% детей, имевших астмоподобные симптомы в течение жизни, в 1999 г. у 37,1% и в 2002 г. у 44,8% детей зафиксированы обострения в течение года, предшествовавшего обследованию). У большинства детей (79,6% в 1996 г., 78,9% в 1999 г., 85,3% в 2002 г.) обострения фиксировались не более 3 раз в течение последних 12 мес, что свидетельствует о преобладании легких форм патологии. Ежемесячные приступы БА встречались у 0,5% учащихся, их удельный вес не изменялся, также как и частота ночных обострений, рецидивировавших две ночи и более в неделю. В целом ночные астмоподобные симптомы, свидетельствующие в большинстве случаев о клещевой сенсибилизации, имели тенденцию к росту, они отмечены при текущей БА у 24,5% восьмиклассников в 1996 г., у 35,1% в 1999 г. и у 30,4% в 2002 г. Неблагоприятным является прогредиентный рост тяжелых, ограничивавших речь приступов удушья. Диагностика БА значимо не изменилась, разрыв между частотой симптомов и установленными диагнозами был прежним, что отражает факт постановки диагноза только пациентам с тяжелыми, часто рецидивировавшими обострениями. Зафиксирована тенденция достоверного снижения значимости неиммунных триггеров, выразившаяся в снижении распространенности бронхоспазма физической нагрузки. Отмеченное увеличение ночного кашля вне респираторной инфекции у восьмиклассников может быть обусловлено ростом активного курения.

Анализ сочетания проявлений атопии со стороны разных органов и систем по окончании периода детства среди детей с астмоподобными симптомами в течение года, предшествовавшего анкетированию, показал, что за прошедший период изолированное проявление БА сократилось с 42,9% в 1996 г. до 32,7%

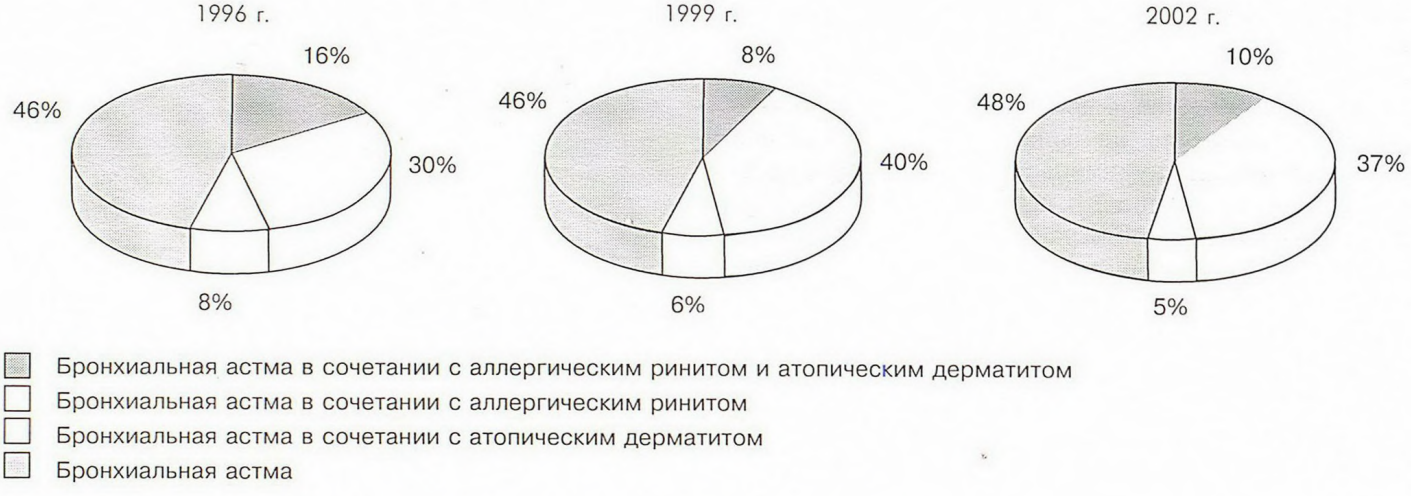


Рис.2. Динамика сочетанной и изолированной аллергической патологии у восьмиклассников.

в 2002 г. (рис.2). Наиболее часто в этом возрасте отмечались со статистически значимым ростом за 6 лет обострения в предшествовавшие 12 мес БА и аллергического ринита, что было зафиксировано у 53,1% детей в 1996 г. и у 63,5% в 2002 г. Патология нижних отделов респираторного тракта сопровождалась атопическим поражением кожи значительно реже — 16,3% в 1996 г., 13,9% в 1999 г., 15% в 2002 г. Проявления в течение последних 12 мес всех трех анализируемых аллергических заболеваний встречались наиболее редко. У 12,2% восьмиклассников с астмоподобными симптомами в 1996 г., у 8,9% — в 1999 г., 11,2% — в 2002 г. отмечены обострения аллергического ринита и атопического дерматита. Таким образом, сочетанные формы патологии у старшеклассников отличались существенным ростом поражения верхних и нижних отделов респираторного тракта одновременно, которые встречались в 2002 г. у 5,6% восьмиклассников, что свидетельствует об увеличении в популяции системной дыхательной атопии и отсутствии эффективных программ профилактики как аллергического ринита, так и БА.

Созданная система мониторирования распространенности аллергических заболеваний, в том числе БА у детей, выявила много проблем практического здравоохранения и общества в целом. Несмотря на внедрение Национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" (1997 г.), новых протоколов диагностики и терапии БА у детей, проведение большого объема образовательных мероприятий для организаторов здравоохранения, врачей и пациентов, распространенность накопленных (когда-либо в жизни) и текущих (в течение последних 12 мес) симптомов БА как у первоклассников, так и у восьмиклассников значимо не изменилась. Это позволяет утверждать, что контроль эпидемиологии БА только с помощью улучшения качества медицинской помощи недостаточен, что требует внимания общества к этой проблеме.

Показатели накопленной и текущей заболеваемости как у первоклассников, так и у восьмиклассников за прошедшие 6 лет не были стабильными, достоверным было только уменьшение астмоподобных симптомов когда-либо в жизни у младших школьников и некоторый рост текущей заболеваемости за последние 3 года у старших, что отражает отсутствие комплексных программ, позволяющих стабильно и реально снизить уровень аллергической респираторной патологии в городе.

Внедрение новых протоколов лечения в первую очередь должно было отразиться на пациентах с установленными диагнозами со среднетяжелым и тяжелым течением. Структура лекарственного обеспечения по данным анализа наполнения льготного рецепта, формулярной системы города и отдельных лечебно-профилактических учреждений, медицинской экспертизы в рамках обязательного медицинского страхования на стационарном и на амбулаторно-поликлиническом этапах, изменение номенклатуры реализуемых противоастматических препаратов в свободной продаже свидетельствует о положительной тенденции и о внедрении современных схем терапии в практическое здравоохранение. Но в группе старших и младших школьников распространенность форм БА с рецидивами 12 раз за год и более была идентичной и за последние 6 лет не изменилась, т.е., несмотря на прилагаемые усилия и, бесспорно, улучшение качества лечения и вторичной профилактики, реального влияния на эпидемиологические показатели среднетяжелого и тяжелого течения заболевания получено не было.

Стабильные показатели частых ночных обострений отражают в первую очередь практически идентичную значимость клещевой сенсибилизации в формировании БА, которая, вероятно, неадекватно контролировалась проводимой терапией. Это можно объяснить среди прочих факторов отсутствием курсовой терапии противовоспалительными средствами в виду недостаточного финансирования в рамках льготного рецепта, что приводило к тому, что приобретение противоастматических препаратов осуществлялось в основном за счет бюджета семьи. Динамика наполнения льготного рецепта за последние годы свидетельствует о внедрении современных стандартов и увеличении рынка ингаляционных противовоспалительных средств, но полные курсы терапии (не менее 3 мес) даже больным со среднетяжелым и тяжелым течением в городе обеспечено не было, следствием чего были более частые госпитализации и увеличение в целом затрат на лечение и реабилитацию.

Прогрессивный рост тяжелых приступов удушья у восьмиклассников свидетельствует о нестабильном течении патологии в период гетерохронии развития органов и систем, что отражает необходимость разработки специальных схем контроля заболевания и диспансеризации для подростков, так как отказ от лечения в этом возрасте приводит к более тяжелому течению патологии. Это требует внедрения целенаправленных образовательных программ для подростков, так как родительский контроль за использованием препаратов в этом возрасте уменьшается, а сознательное отношение к собственному здоровью и терапии еще не сформировано.

Эпидемиологические исследования высветили проблемы гиподиагностики БА. До сих пор диагноз был выставлен только каждому третьему ребенку с астмоподобными симптомами в основном при частых обострениях и наличии тяжелых приступов удушья, особенно в младшей возрастной группе. Это свидетельствует о том, что до сих пор не работают программы диагностики легкой астмы, особенно при ее интермиттирующем течении. Возможно, именно решение этой проблемы позволит добиться улучшения эпидемиологических показателей в городе.

Значимое снижение роли неиммунных триггеров, произошедшее в 1999 г., было характерно для обеих возрастных групп, причины этой динамики требуют дальнейшего исследования. Противоположные тен-

денции в эпидемиологии ночного кашля могут быть объяснены ростом активного курения у подростков и контролем хронической очаговой инфекции у младших школьников.

Анализ сочетанных форм патологии отражает общие для обеих возрастных групп тенденции роста респираторной атопии с поражением верхних и нижних отделов респираторного тракта при сокращении удельного веса астмоподобных симптомов, которые сопровождались кожными формами аллергии.

В целом следует отметить сокращение проявлений аллергии в 1999 г., который был самым экологически благополучным, что может отражать большую значимость уровня загрязнения астмосферного воздуха в генезе респираторной атопии.

Таким образом, создание системы динамического эпидемиологического надзора за БА на основе международных стандартизированных протоколов позволяет дифференцировать программы первичной и вторичной профилактики в регионе, оценивать их эффективность и рационально разрабатывать дальнейшую стратегию контроля, основываясь на строго научном подходе.

Выводы

1. Бронхиальная астма является одним из самых распространенных хронических заболеваний в детском возрасте, что требует активной позиции общества по этой проблеме. За прошедшие 6 лет распространенность патологии у первоклассников и восьмиклассников была стабильной, несмотря на изменение воздействий внешних и внутренних факторов (в том числе качества медицинской помощи).
2. Самыми распространенными остаются легкие, редко рецидивирующие варианты течения БА, что требует внедрения рациональных стандартов диагностики.
3. В популяции школьников отмечается рост сочетанного аллергического поражения верхних и нижних отделов респираторного тракта.
4. У подростков отмечено прогредиентное увеличение тяжелых приступов удушья, требующих внедрения целенаправленной профилактики, в том числе образовательных программ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения. М.: Пульмонология 1996; Прил.: 1–165.
2. *Гепне Н.А.* Антагонисты H_1-рецепторов в лечении бронхиальной астмы у детей. Consilium Mmedicum 2000; 2 (10: 414–417.
3. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" М.; 1997.
4. *Ревякина В.А.* Атопия и атопические заболевания у детей. Consilium Medicum 2001; 3 (4): 188–190.
5. *Хаитов Р.М., Лусс Л.В., Арипова Т.У. и др.* Распространенность симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматозов у детей по критериям ISAAC. Аллергия, астма и клин. иммунол. 1998; 9: 58–69.
6. *Чучалин А.Г., Смоленов И.В., Огородова Л.М. и др.* Фармакоэпидемиология детской бронхиальной астмы: результаты многоцентрового российского ретроспективного исследования (ФЭДА-2000). Пульмонология 2001; Прил.: 3–20.
7. *Aberg N., Lundback B., Moller C., Aberg B.* Threefold increase of asthma and allergic rhinitis in Swedish military recruits between 1971 and 1992. Allergy. 1996; suppl.31: 24.
8. *Balzano G., Fulchillo S., Melillo G., Bonini S.* Asthma and sex hormones. Ibid. 2001; 56 (1): 13–20.
9. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert panel report 11. Bethesda; 1997.
10. *Hartert T.V., Peebles R.S.* Epidemiology of asthma: the year in review. Curr. Opin. Pulm. Med. 2000; 6 (1): 4–9.
11. *Magnus P., Jaakkola J.K.* The secular trend in asthma occurence among children and young adults — A critical appraisal. Eur. Respir. J. 1997; 10 (suppl.25): 344.
12. *Mutius E.* The rising trends in asthma and allergic disease. Clin. Exp. Allergy 1998; 28 (suppl.5): 45–49.
13. *Nowak D.* Effectiveness of secondary prevention programs for asthma and rhinitis in the baking industry. Pneumology 1998; 52: 656–665; 1999. 53 (7): M45–M46.
14. *Wieringa M.H., Weyler J.J., Van Bever H.P. et al.* Gender differences in respiratory, nasal and skin symptoms: 6–7 versus 13–14-year-old children. Acta Paediatr. 1999; 88 (2): 147–149.
15. Worldwide variation in prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steeriing Committee. Eur. Respir. J. 1998; 12: 315–335.

Поступила 05.06.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК [616.248–02:615.212.4]–085.361.814.53

Е.В.Евсюкова, Г.Б.Федосеев, Н.Н.Петрищев, В.Х.Хавинсон

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕПТИДАМИ ЭПИФИЗА АСПИРИНОВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра госпитальной терапии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; Институт биорегуляции и геронтологи СЗО РАМН

NATURAL HISTORY, DETECTION AND EFFECTIVE THERAPY WITH EPIPHYSIS PEPTIDES OF ASPIRININDUCED BRONCHIAL ASTHMA

E.V.Evsyukova, G.B.Fedoseev, N.N.Petrischev, V.Kh.Khavinson

Summary

Characteristic features of history and clinical course of the disease, melatonin and nitric oxide production and thrombocyte functional activity were searched in 133 patients with aspirin-induced (AI) asthma. Control groups included 143 patients with non-AI asthma and 54 healthy volunteers. The AI asthma was found to be a specific pathology based on a reduction in the melatonin synthesis by the diffuse neuroendocrine (APUD) system cells. This fact causes simultaneous failure and imbalance of the nervous, endocrine, immune and other systems, functional disorders of the thrombocytes, the vascular system and the homeostasis in general and is accompanied by the asthmatic syndrome development. An increased sensitivity of the thrombocyte receptors and their perverted response on the melatonin and its metabolite having the chemical structure similar to that of the acetylsalicylic acid can be a background of intolerability to aspirin in AI asthma patients and to provide a progress of the disease. Epithalamine and epiphamine were shown to be pathogenic drugs for AI asthma.

Резюме

Изучены особенности анамнеза, клинического течения заболевания, продукция мелатонина, окиси азота и функциональная активность тромбоцитов у 133 больных аспириновой бронхиальной астмой (АсБА). Контрольные группы составили 143 больных бронхиальной астмой без непереносимости аспирина (НБА) и 54 здоровых добровольца. Установлено, что аспириновая астма — особое заболевание, в основе которого лежит снижение продукции мелатонина клетками диффузной нейроэндокринной системы (АПУД-системы), что ведет к одновременно возникающей недостаточности и дисбалансу функций нервной, эндокринной, иммунной и других систем организма, к нарушениям функционального состояния тромбоцитов, сосудистой системы, гомеостаза в целом и сопровождается развитием астматического синдрома. Повышение чувствительности рецепторного аппарата тромбоцитов и извращенная реакция не только на мелатонин, но и на его метаболит, сходный по химической структуре с ацетилсалициловой кислотой (АСК), может служить предпосылкой к появлению симптомов непереносимости аспирина у больных АсБА и способствовать прогрессированию заболевания. Показано, что эпиталамин и эпифамин являются препаратами стратегической патогенетической терапии АсБА.

Аспириновая бронхиальная астма (АсБА) остается актуальной проблемой пульмонологии в связи с ростом частоты заболевания, отличающегося тяжелым течением, быстрым развитием зависимости от глюкокортикоидных гормонов и инвалидизации больных, что определяет необходимость изучения патогенеза и разработки эффективных методов лечения [15,16,41].

Существующие концепции патогенеза АсБА главным образом касаются нарушений метаболизма арахидоновой кислоты и избыточного образования лейкотриенов (ЛТ) вследствие гиперэкспрессии $ЛТС_4$-синтазы в эозинофилах, торможения синтеза эндогенного простагландина (П)$ГЕ_2$ после приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) и других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [21,38,41]. Объясняя механизм развития индуцированного аспирином бронхоспазма, они не позволяют составить представление о патогенезе заболевания со всеми его клиническими проявлениями, касающимися не только дыхательной, но и других функциональных систем организма.

Диагностика АсБА осуществляется лишь в специализированных стационарах, поскольку используются методы провокации с АСК, опасные для здоровья и жизни больного [22,32,40]. Несмотря на их усовершенствование и появление новых тестов диагностики АсБА *in vitro*, ни одни метод не получил широко-

го распространения в рутинной клинической практике [3,9,39]. Поэтому АсБА до сих пор диагностируется поздно, и во всем мире ее лечат так же, как и другие клинико-патогенетические варианты БА [26]. В последние годы предложено использовать антагонисты ЛТ-рецепторов и ингибиторы образования ЛТ [10,33,34]. Показано, что постоянный прием этих препаратов способствует уменьшению ночных симптомов астмы и улучшению качества жизни больных. Однако в случае их отмены приступы удушья рецидивируют, при этом увеличивается содержание в крови ЛТ, уровень которых превосходит исходный до лечения [4]. Поэтому специфическим для АсБА методом лечения остается десенситизация АСК, применение которой ограничивается большим объемом противопоказаний, необходимостью длительного индивидуального подбора дозы в условиях стационара с последующей периодической ее коррекцией, а также высокой частотой осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [5,13,35].

Таким образом, несмотря на пристальное внимание исследователей к данному заболеванию, остаются неясными механизм его развития, причина столь высокого образования ЛТ, выраженных нарушений гемодинамики, быстрого прогрессирования и формирования зависимости от глюкокортикоидных гормонов даже у тех больных, которые не принимают АСК и другие НПВС.

Ранее нами на основании комплексных исследований функциональной активности тромбоцитов, содержания эйкозаноидов в плазме крови, особенностей функции внешнего дыхания (ФВД), микроциркуляции в легких и клинического состояния больных была сформулирована гипотеза о роли тромбоцитов в патогенезе АсБА, согласно которой у больных имеется врожденный или приобретенный дефект мембранорецепторного комплекса тромбоцитов [5,14]. Он реализуется в высокой чувствительности тромбоцитов к АКС и чрезмерной их активации, которая лежит в основе запуска целого каскада реакций, ведущих к бронхоспазму, вазоспазму, интерстициальному отеку легких, отеку слизистой дистальных бронхов, развитию бронхообтурационного синдрома и как следствие выраженных нарушениях функции внешнего дыхания.

В последние годы было установлено, что в регуляции тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза важная роль принадлежит мелатонину (МТ), синтез которого происходит не только в эпифизе, но и в тромбоцитах и во многих других органах и клетках АПУД-системы [29]. Поскольку имеются сведения о том, что в процессе метаболизма МТ в организме образуется N-ацетил-5-метоксикинуренамин (N-АМК) — вещество, сходное по химической структуре с АСК [27], к которой повышена чувствительность тромбоцитов у больных с АсБА, изучение роли МТ в патогенезе этого заболевания приобретает особое значение.

Учитывая данные литературы и результаты наших предыдущих исследований, в настоящей работе была поставлена цель — изучить особенности анамнеза и клинического течения заболевания у больных АсБА, определить роль МТ и нарушений тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза в его генезе и разработать методы ранней диагностики и патогенетической стратегической терапии.

Обследовано 276 больных БА. Основную группу составили 133 больных АсБА, контрольные группы — 143 больных БА без непереносимости аспирина (НБА) и 54 здоровых человека.

На каждого больного в стационаре заполняли разработанную нами карту, содержащую 154 признака из данных анамнеза, результатов объективного обследования больного, клинического и биохимического анализов крови, рентгенограммы, а также комплексного исследования ФВД, инструментальных методов исследований и заключений специалистов (аллерголога, эндокринолога, отоларинголога, психотерапевта).

Больные были обследованы в фазу затихающего обострения или ремиссии заболевания на фоне постоянной противоастматической терапии, которую отменяли в день исследования. Исследования проводили в один и тот же сезон года (с ноября по февраль), причем у каждого больного одновременно определяли весь комплекс изучаемых показателей, что позволило составить целостное представление о состоянии разных функциональных систем организма и механизмах развития аспириновой астмы.

Продукцию МТ изучали на основании определения уровня экскреции с мочой в дневное (с 9 до 21 ч) и ночное (с 21 до 9 ч) время суток его основного метаболита — 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ) иммуноферментным методом с помощью набора "*DRG Instrument GmbH*" (Германия).

Оценку функциональной активности тромбоцитов проводили на основании анализа их агрегации в ответ на добавление АДФ ("*Reanal*", Венгрия), конечная концентрация которой в пробе составляла $1{,}2 \cdot 10^{-6}$ М. С целью изучения влияния МТ на агрегацию тромбоцитов проводили инкубацию 0,4 мл обогащенной тромбоцитами плазмы с 0,05 мл МТ в течение 3 мин. Конечные концентрации МТ в пробах: 0,01, 0,1, 1,0, 100, 10 000 пг/мл плазмы. Агрегационную активность тромбоцитов определяли с помощью анализатора агрегации АТ-02. Для характеристики процесса агрегации изучали ее интенсивность, максимальную амплитуду всей агрегации, ее первой и второй волны, длительность агрегации: время от момента добавления индуктора до достижения максимальной амплитуды всей агрегации и ее первой волны, время от момента добавления индуктора до начала первой и второй волны агрегации, а также скорость первой и второй волны агрегации. Суммарную экскрецию нитратов и нитритов с мочой ($\Sigma NO_2^- + NO_3^-$) в дневное (с 9 до 21 ч) и ночное (с 21 до 9 ч) время суток определяли с помощью модифицированного метода Грисса [30].

Проведено слепое перекрестное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффек-

тивности препаратов эпифиза — эпиталамина и эпифамина у 31 больного аспириновой астмой средней тяжести и тяжелого течения в фазу затихающего обострения или ремиссии заболевания. 1-ю группу составили 10 человек, получавшие эпиталамин в утренние часы в виде ежедневных внутримышечных инъекций по 10 мг в течение 10 дней. Во 2-ю вошло 9 человек, которым давали эпифамин по 2 таблетки (20 мг) во время завтрака и обеда в течение 10 дней. 3-ю группу (контрольную) составили 12 человек, которые по той же методике получали плацебо (7 человек инъекции 2 мл дистиллированной воды, а 5 таблетки, изготовленные на производстве медицинских препаратов ОАО "Самсон"). Клинический эффект препаратов оценивали сразу после лечения и в течение 7 мес на основании анализа отчетов больных, содержавших сведения о динамике самочувствия, работоспособности, психологического состояния, нарушениях сна и суточных дозах используемых противоастматических средств.

Полученные данные обработаны статистически с использованием парного *T*-критерия Вилкоксона, критерия λ Колмогорова–Смирнова. Статистическую обработку клинико-лабораторных данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента и критерия χ^2. Достоверность корреляционных связей определяли при вероятности 95% с помощью парного метода Спирмана. Статистический анализ проводили на персональном компьютере IBM-486 PC/AT с использованием программ пакета *Statgraphics* и *Statistika*.

Результаты исследований показали, что АсБА имеет четко очерченную клиническую симптоматику, отличающую ее от НБА. Особенность аспириновой астмы состоит в том, что она возникает в пубертатном периоде или в 3–4-декадах жизни одновременно или на фоне уже имеющейся функциональной недостаточности нескольких систем организма (нервной, эндокринной, иммунной, гепатобилиарной, сердечно-сосудистой, кроветворной и системы гемостаза). Так, у больных АсБА уже в молодом возрасте (16–29 лет) наблюдается высокая частота атопического, инфекционно-зависимого, нервно-психического, дизовариального и гормонозависимого вариантов течения астматического синдрома, что сохраняется и в последующие возрастные периоды их жизни (табл.1). У 66,9% больных, как правило, имеется совокупность трех вариантов и более течения БА, т.е. уже в молодом возрасте в патологический процесс вовлечены нейроэндокринная и иммунная системы организма. Об этом свидетельствует и тот факт, что дебют астматического синдрома у 18,3% больных АсБА наблюдается после психоэмоциональной травмы, 9,1% — после вакцинации и у 23,5% — на фоне климактерического периода. Однако еще задолго до развития первых приступов удушья у 25,9% больных возникают нарушения менструального цикла и/или выкидыши, а у 16,3% диагностируется различная патология щитовидной железы. Изучение анамнеза больных БА позволило установить, что для больных АсБА в отличие от больных НБА ($p<0,05$) характерной является такая патология верхних дыхательных путей, как вазомоторный ринит, полипозная риносинусопатия отечного типа, воспалительные заболевания придаточных пазух носа. Кроме того, у каждого 3-го больного аспириновой астмой наблюдаются заболевания желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит, язвенная болезнь, патология желчевыводящих путей, доброкачественная гипербилирубинемия. 26,4%

Таблица 1

Частота встречаемости (в %) клинико-патогенетических вариантов бронхиальной астмы в разных возрастных группах у больных АсБА и НБА

Бронхиальная астма	Возраст, годы							
	16–29		30–44		45–59		60–74	
	АсБА (*n*=14)	НБА (*n*=37)	АсБА (*n*=44)	НБА (*n*=30)	АсБА (*n*=58)	НБА (*n*=55)	АсБА (*n*=17)	НБА (*n*=21)
Атопическая	92,9	100,0	90,9	96,7	93,1	87,3	75,0	61,9
p	0,04		>0,05		>0,05		>0,1	
Инфекционно-зависимая	85,7	51,4	75,0	76,7	89,7	89,1	87,5	100,0
p	<0,01		>0,05		>0,05		<0,02	
Нервно-психическая	78,6	24,3	68,2	56,7	77,6	40,0	93,8	42,9
p	<0,001		>0,05		<0,001		<0,001	
Дизовариальная	50,0	8,1	38,6	16,7	36,2	18,2	12,5	4,8
p	<0,001		<0,03		<0,02		>0,1	
Гормонозависимая	28,6	2,7	18,2	6,7	19,8	16,4	12,5	14,3
p	<0,001		0,06		>01		>0,1	

Таблица 2

Содержание 6-СОМТ (в нг/мл) в моче больных АсБА, НБА и здоровых людей

Время суток, ч	Больные АсБА	Больные НБА	Здоровые	p_1	p_2	p_3
9–21	12,7±2,7	32,7±9,9	19,9±5,8	<0,05	<0,05	>0,1
21–9	33,7±6,8	32,4±7,4	45,1±10,1	>0,2	>0,2	>0,2
p_4	<0,01	>0,1	<0,01			

Примечание. Достоверность различий показателей у больных АсБА и здоровых людей — p_1, у больных АсБА и НБА — p_2, у больных НБА и здоровых — p_3, между показателями 6-СОМТ в дневной и ночной порциях мочи — p_4.

больных АсБА и только 8,8% больных НБА ($p<0,05$) имеют варикозное расширение вен нижних конечностей, что указывает на вовлечение в патологический процесс сосудистого звена гемостаза.

Особенность аспириновой астмы состоит в быстром прогрессировании и развитии зависимости от глюкокортикоидных гормонов в среднем через 5 лет. У больных АсБА быстро исчезают сезонность и четкая очерченность приступов удушья, возникает чувство постоянной заложенности в груди и снижается эффективность обычных бронхолитических средств. Тяжелое обострение заболевания наблюдается более 4 раз в год, при этом большинство больных АсБА в отличие от больных НБА реагируют на широкий спектр внешних воздействий.

Изучение ФВД выявило значительные обструктивные нарушения вентиляционной способности легких у больных АсБА, выраженные в большей степени в дистальных отделах бронхиального дерева, а также неполную обратимость обструкции после β-адреномиметика, что указывает на нарушение капиллярного кровообращения в легких и развитие бронхообтурационного синдрома, клиническим проявлением которого является хронический обструктивный бронхит.

Таким образом, анализ развития заболевания и его клинической картины позволяет выделить аспириновую астму в самостоятельную нозологическую форму, для которой характерны недостаточность и дисбаланс деятельности практически всех функциональных систем организма. Подобного рода патология может иметь место при поражении АПУД-системы — специализированной высокоорганизованной клеточной системы, основными свойствами которой является способность составляющих ее клеток вырабатывать биогенные амины и пептидные гормоны [12]. Известно, что среди гормонов, синтезируемых клетками АПУД-системы, особое место занимает МТ, которому принадлежит важная роль в регуляции биологических ритмов, интеграции деятельности всех функциональных систем организма и оптимизации гомеостаза [1,29].

Наши исследования показали, что у больных аспириновой астмой значительно снижена продукция МТ в дневные часы, причем это не связано с активностью ответственного за синтез МТ фермента N-ацетилтрансферазы, которая у больных аспириновой астмой так же, как и у больных НБА, не отличается от таковой у здоровых людей и составляет соответственно 14,77±1,95, 13,88±2,29 и 13,08±2,58% ($p>0,1$). Известно, что синтез МТ в пинеалоцитах эпифиза резко снижается на свету и, вероятно, в это время продукция МТ в организме определяется состоянием клеточных структур АПУД-системы и, в частности, тромбоцитов, являющихся основным периферическим резервуаром серотонина. Поскольку захват серотонина тромбоцитами у больных АсБА значительно снижен [31], это может вести к уменьшению синтеза в них МТ, что в значительной мере определяет низкую дневную экскрецию 6-СОМТ с мочой (табл.2).

В связи с этим представлялось интересным выяснить, каковы особенности функциональной активности тромбоцитов больных БА и оказывает ли на нее влияние различный уровень продукции МТ у больных АсБА и НБА. Известно, что влияние МТ на тромбоциты опосредовано связыванием его с высокочувствительными акцепторами, которые были обнаружены на мембране человеческих тромбоцитов в экспериментах с меченным (^{3}H)-мелатонином [42]. Нами установлено, что у больных АсБА повышена функциональная активность тромбоцитов за счет активации первой фазы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, тогда как у больных НБА имеется лишь тенденция к увеличению интенсивности агрегации за счет ее второй волны. Оказалось, что особенность реакции тромбоцитов больных АсБА на добавление *in vitro* минимальных доз МТ состоит в увеличении интенсивности (при инкубации с МТ в дозе 0,1 пг/мл обогащенной тромбоцитами плазмы) и скорости (при инкубации с МТ в дозе 0,1 пг/мл плазмы) первой фазы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, что связано с открытием рецепторуправляемых каналов для ионов кальция и/или выходом кальция из внутриклеточных депо. У больных НБА под влиянием МТ только в дозе 0,01 пг/мл плазмы увеличивается интенсивность всей агрегации тромбоцитов за счет ее второй волны, что указывает

на стимуляцию синтеза метаболита арахидоновой кислоты — тромбоксана. У здоровых людей доза МТ 0,01 пг/мл плазмы тормозит агрегацию тромбоцитов: увеличивается длительность латентного периода и первой фазы агрегационного процесса, а доза МТ 0,1 пг/мл плазмы на агрегацию тромбоцитов не влияет. Известно, что в норме МТ ингибирует каналы для входа кальция в клетку, реализуя свое воздействие через рецепторы, сцепленные с Gi- и Go-протеинами [2,43]. Возможно, у больных с АсБА имеется дефект в системе Gi- и Go-протеинов, что определяет их нечувствительность к МТ. Однако в тромбоцитах имеется система Gs-протеинов, α-субъединицы которых также способны активировать определенные каналы для кальция [2,28]. Вероятно, именно через эту систему протеинов осуществляется влияние минимальных доз МТ на тромбоциты больных АсБА. О нарушении рецепции тромбоцитов к МТ также свидетельствует наличие только у них положительной корреляционной связи между скоростью первой и второй фазы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и ночным содержанием 6-СОМТ в моче. Открытие рецепторуправляемых кальциевых каналов, как и низкий базальный уровень МТ в дневные часы, уменьшает стабильность тромбоцитарной мембраны и повышает агрегацию тромбоцитов.

Известно, что мембранорецепторный комплекс является универсальной первично реагирующей системой, которая в значительной степени зависит от микровязкости липидного слоя мембраны. Повышение ригидности мембранных фосфолипидных структур вследствие недостаточной функции антиоксидантной системы и накопления продуктов перекисного окисления липидов приводит к изменению экспозиции поверхностных рецепторов, влияя на реактивность тромбоцитов к индуцирующему агентов [2]. В последние годы стало известно об антиоксидантных свойствах МТ, который оказывает непосредственное влияние на свободные радикалы, работая в качестве "мусорщика", а также стимулирует глютатионпероксидазу [37]. Обладая антиоксидантными свойствами МТ, с одной стороны, уменьшает способность свободных радикалов повреждать структуру ДНК, а, с другой стороны, существенно увеличивает текучесть и снижает микровязкость тромбоцитарных мембран. Низкая продукция МТ у больных с АсБА, по-видимому, способствует ослаблению антиоксидантной защиты, следствием чего является нарушение функционирования в тромбоцитах не только рецепторов, но и каналов ионной проницаемости, а также липидзависимых ферментов.

Результаты наших исследований дают основание полагать, что у больных АсБА в связи с низким уровнем МТ мало вырабатывается и его метаболит N-АМК. Повышение чувствительности рецепторного аппарата тромбоцитов и извращенная реакция не только на МТ, но и на его метаболит, сходный по химической структуре с АСК, может служить предпосылкой к появлению симптомов непереносимости аспирина и способствовать прогрессированию заболевания даже при отсутствии приема АСК и перекрестно реагирующих лекарств [24]. Известно, что в патогенезе развития симптомов непереносимости аспирина большое значение имеет увеличенное образование сульфидопептидных лейкотриенов — метаболитов 5-липоксигеназы, являющихся конечными медиаторами каскада спровоцированных АСК реакций [20]. Мы полагаем, что именно снижение продукции МТ у больных АсБА может быть причиной повышенного образования сульфидопептидных ЛТ вследствие ослабления контроля за транскрипцией ключевого фермента их синтеза — 5-липоксигеназы, в осуществлении которого МТ принадлежит особая роль [19].

МТ, ингибируя активность как конститутивной, так и индуцибельной изоформ NO-синтаз, участвует также в контроле продукции оксида азота [25,36]. В последние годы установлено, что NO играет большую роль в патогенезе бронхолегочных заболеваний, способствуя снижению активности воспалительных клеток, гибели микроорганизмов, улучшению местного кровообращения, цилиарного транспорта и бронходилатации [17,18]. Результаты наших исследований показали, что у больных АсБА продукции NO значительно повышена в ночные часы даже в фазу затихающего обострения заболевания. Так, суммарная экскреция нитратов и нитритов с мочой в ночные часы у них составляет 88,1±12,7 нмоль/мл, тогда как у больных НБА — 59,9±9,9 нмоль/мл ($p<0,05$), а у здоровых людей — 65,9±8,9 нмоль/мл ($p<0,01$). Оказалось, что у больных АсБА отсутствует характерная для здоровых людей и больных НБА корреляционная связь между экскрецией с мочой нитратов и нитритов в ночные часы и 6-СОМТ в дневное время суток, что указывает на потерю контролирующего влияния МТ на образование NO. Избыточная продукция NO и последующее увеличение образования пероксинитрита могут вызывать окислительное повреждение эндотелия сосудов и способствовать усилению агрегационной активности тромбоцитов [23].

Таким образом, полученные данные о сниженной продукции МТ и особом функциональном состоянии тромбоцитов у больных АсБА позволяют с новых позиций представить не только патогенез астматического синдрома (см. рис.), но и объяснить весь симптомокомплекс нарушений деятельности нервной, эндокринной и иммунной систем у данного контингента больных. На основании математического анализа 154 клинико-лабораторных показателей с использованием теории статусметрии нами разработана и апробирована диагностическая компьютерная программа, позволяющая в амбулаторных условиях без проведения провокационного теста с аспирином только на основании анамнеза и клинико-лабораторных показателей диагностировать заболевание. Чувствительность метода составляет 95%, а специфичность — 92% [6].

Результаты наших исследований послужили основанием для нового подхода к терапии аспириновой

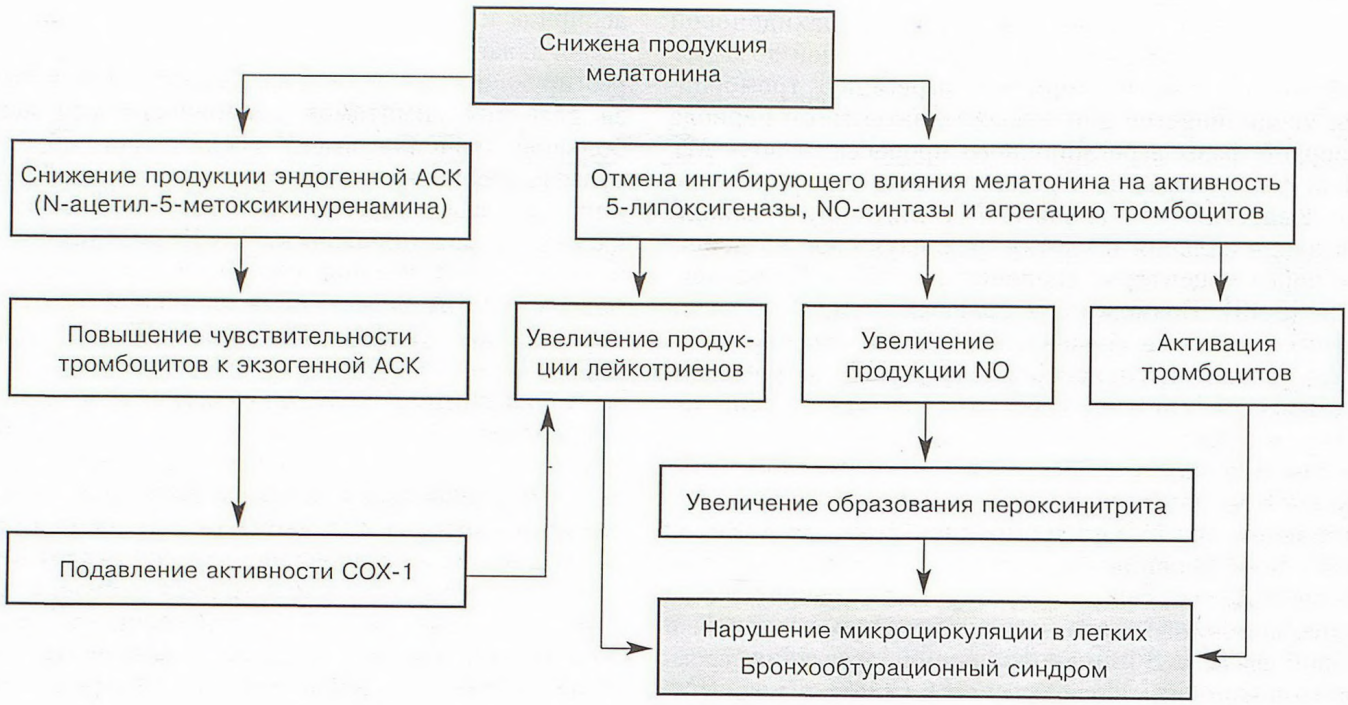


Рис. Роль мелатонина в патогенезе аспириновой астмы.

астмы путем коррекции содержания МТ в организме больного. Известно, что этим свойством обладают препараты эпифиза — эпиталамин и эпифамин (производство медицинских препаратов ОАО "Самсон", Санкт-Петербург), получившие широкое применение в геронтологии, онкологии и эндокринологии [11]. Они увеличивают синтез и секрецию МТ, оказывают антиоксидантное действие, способствуют восстановлению нарушенных циркадных ритмов организма, нормализуют функцию передней доли гипофиза и содержание гонадотропных гормонов, устраняют дисбаланс в системе иммунитета, усиливают экспрессию Т- и В-лимфоцитов, улучшают реологические свойства крови и микроциркуляцию, устраняют нарушения водно-электролитного баланса.

Мы установили, что в результате лечения препаратами эпифиза у больных АсБА увеличивается продукция МТ в организме максимально через 10 дней после окончания приема препарата [7,8]. На этом фоне существенно уменьшается выраженность симптомов астмы, непереносимости физической нагрузки, резких запахов и холодного воздуха. Уже к концу лечения наблюдается улучшение реакции на беротек на уровне дистальных бронхов. Стойкая ремиссия заболевания после лечения эпиталамином составила 5 мес, а после эпифамина — 6 мес. Больные значительно снизили дозы ингаляционных противоастматических средств, а некоторые вообще отказались от их приема. Наблюдение в течении 2 лет за больными, получающими повторные курсы лечения эпифамином, показывает существенное улучшение качества жизни пациентов.

Таким образом, результаты наших исследований позволяют высказать гипотезу, что аспириновая астма — особое заболевание, в основе которого лежит снижение продукции МТ клетками диффузной нейроэндокринной системы (АПУД-системы), что ведет к одновременно возникающей недостаточности и дисбалансу функций нервной, эндокринной, иммунной и других систем организма, нарушениям функционального состояния тромбоцитов, сосудистой системы, гомеостаза в целом и сопровождается развитием астматического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Арушанян Э.Б.* Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга. Успехи физиол. наук 1996; 27 (3): 31–50.
2. *Голубев А.Г.* Все больше и больше трансмиттеров, трансдукторов, транспортеров и рецепторов. Международ. мед. обзоры 1994; 2 (5): 360–365.
3. *Дидковский Н.А., Решетова Н.В., Трескунов В.К., Шерстнев М.П.* Диагностика непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов хемилюминесцентным методом: Метод. рекомендации. М.; 1992. 5–8.
4. *Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Сухова Н.И. и др.* Аколат снижает продукцию лейкотриенов при аспириновой астме. Пульмонология 1998; 2: 87–88.
5. *Евсюкова Е.В.* Роль тромбоцитов в патогенезе аспириновой бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед наук. СПб, 1991.
6. *Евсюкова Е.В., Поддубский Г.А., Разоренов Г.И.* Диагностика аспириновой астмы с помощью функциональной модели. Клин. мед. 1995; 1: 32–35.
7. *Евсюкова Е.В., Малинин В.В.* Лечение аспириновой бронхиальной астмы препаратами эпифиза — эпиталамином и эпифамином: Метод. рекомендации. СПб, 1999.
8. *Евсюкова Е.В., Хавинсон В.Х., Трофимов В.И. и др.* Эффективность лечения эпиталамином аспириновой бронхиальной астмы. Пульмонология 1999; 2: 38–41.
9. *Канчурина Н.А., Порошина Ю.А., Прасолова Н.И., Земсков В.М.* Тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *in vivo* с аспирином и анальгином в специфической диаг-

ностике астматической триады. Тер. арх. 1996; 68 (12): 25–28.
10. *Ковалева В.Л., Чучалин А.Г., Колганова Н.А.* Антагонисты и ингибиторы лейкотриенов в терапии бронхиальной астмы. Пульмонология 1998; 1: 79–87.
11. *Морозов В.Г., Хавинсон В.Х.* Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб: Наука; 1995.
12. *Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Осадчук М.А.* APUD-система (общепатологические и онкологические аспекты). Обнинск; 1993.
13. *Трескунов В.К., Дидковский Н.А., Захаржевская Т.В., Решетова Н.В.* Продолжительная аспириновая десенситизация формирует стойкую толерантность к нестероидным противовоспалительным препаратам у больных с аспириновой астмой. Пульмонология 1996; 2: 70–77.
14. *Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Евсюкова Е.В.* Роль тромбоцитов в патогенезе аспириновой бронхиальной астмы. Там же 1992; 3: 23–29.
15. *Федосеев Г.Б.* Клинико-патогенетические варианты бронхиальной астмы. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Бронхиальная астма. СПб: Мед.-информ. агентство; 1996. 130–132.
16. *Чучалин А.Г., Сулаквелидзе И.В.* Проблема аспириновой астмы. Тер. арх. 1998; 60 (10): 92–97.
17. *Barnes P.J.* Pathophysiology of asthma. Br. J. Clin. Pharmacol. 1996; 42 (1): 3–10.
18. *Belvisi M.G., Ward J.K., Mitchell J.A., Barnes P.J.* Nitric oxide as a neurotransmitter in human airways. Arch. Int. Pharmacodyn. 1995; 18: 171–178.
19. *Calberg C., Wiesenberg I.* The orphan receptor family RZE/ROR, melatonin and 5-lipoxygenase: an unexprected relationship. J. Pineal Res. 1995; 18: 171–178.
20. *Christie P.E., Tagari P., Fordhutchinson A.W. et al.* Urinary leucotriene — E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143: 1025–1029.
21. *Cowburn A.S., Sladek K., Soja J. et al.* Overexpression of leucotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. J. Clin. Invest. 1998; 101(4): 834–846.
22. *Dahlen B., Zetterstrom O.* Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. Eur. Respir. J. 1990; 3 (5): 527–534.
23. *Evsyukova H.V.* Production of nitric oxide and prostacyclin in acetylsalicylic acidinduced asthma. Exp. Clin. Cardiol. 1998; 3 (2): 87–89.
24. *Evsyukova E.V.* The role of melatonin in pathogenesis of aspirin-sensitive asthma. Eur. J. Clin. Invest. 1999; 29 (6): 563–567.
25. *Gilad E., Wrong H.R., Zingarelli B. et al.* Melatonin ingibits expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase in murine macrophages: role of inhibition of NfkappaB activation. FASEB J. 1998; 12 (9): 685–693.
26. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung and Blood Institute. Publication number 95–3659.– 1995.
27. *Kelly R.W., Amato F., Seamark R.F.* N-acety-5-methoxykynurenamine, a brain metabolite of melatonin, is a potent inhibitor of prostaglandin biosynthesis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1984; 121 (1): 372–379.
28. *Kroll M.H., Schafer A.I.* Biochemical mechanisms of platelet activation. Blood 1989; 74 (4): 1181–1184.
29. *Kvetnoy I.M.* Extrapineal melatinin: location and role within diffuse neuroendocrine system. Histochem. J. 1999; 31: 1–12.
30. *Madueno F., Guerro M.G.* Use of a mutant strain of the cyanobacterium Synechococcus R2 or the determination of nitrate. Analyt. Biochem. 1991; 198 (1): 200–202.
31. *Malmgren R., Olsson P., Tornling G., Unge G.* Acetylsalicylic asthma and migraine. A defect in serotonin (5HT) uptake in platelets. Thromb. Res. 1978; 13: 1137–1139.
32. *McGill K.A., Busse W.W. Zileuton.* Lancet 1996; 348 (9026): 519–524.
33. *Milewski M., Mastalerz L., Nizankowska E., Szczeklik A.* Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1998; 101 (5): 581–586.
34. *Nasser S.M.S., Bell G.S., Foster S. et al.* Effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ZD2138 on aspirin-induced asthma. Thorax 1994; 49: 749–756.
35. *Pleskow W.W., Stevenson D.D., Mathison D.A. et al.* Aspirin-desensitisation in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. J. Allergy Clin. Immunol. 1982; 69 (1): 11–19.
36. *Pozo D., Reiter R.J., Calvo J.R., Guerrero J.M.* Inhibition of cerebellar nitric oxide synthase and cyclic GMP production by melatonin via complex formation with calmodulin. J. Cell Biochem. 1997; 65 (3): 430–442.
37. *Reiter R.J.* Melatonin biosynthesis, regulation and effects. In: Stevens R.G., Wilson B.W., Anderson L.E., eds. The melatonin hypothesis. Breast cancer and use of electric power. Columbus: Batelle press; 1997. 25–48.
38. *Sanak M., Sampson A.P.* Biocynthesis of cysteinyl-leucotrienes in aspirin-intolerant asthma. Clin. Exp. Allergy 1999; 29: 306–313.
39. *Sinicina T.M., Evsyukova H.V.* A new *in vitro* diagnostic test of aspirin-induced asthma. В кн.: Тезисы Международного симпозиума по аллергологии и клинической иммунологии "Аллергические болезни". Алма-Ата; 1992; разд.1: 184.
40. *Szczeklik A.* Aspirin-induced asthma: pathogenesis and clinical presentation. Allergy Proc. 1992; 13 (4): 163–173.
41. *Szczeklik A.* Mechanisms of aspirin-induced asthma. In: Szczeklik A., Gryglewski R.J., Vane J.R., eds. New York; 1998. 299–313.
42. *Vacas V.I., Del Zar M.M., Martinuzzo V. et al.* Inhibition of human platelet aggregation and thromboxane B2 production by melatonin. Correlation with plasma melatonin levels. J. Pineal Res. 1991; 11: 135–139.
43. *Vanecek J.* Melatonin inhibits increase of intracellular calcium and cyclic AMP in neonatal rat pituitary via independent pathways. Mol. Cell. Endocrinol. 1995; 107: 49–53.

Поступила 15.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.238–06

П.Н.Барламов, М.В.Суровцева, А.А.Шутов, В.В.Щекотов

НЕЙРОРЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Пермская государственная медицинская академия

NEURO-RESPIRATORY SYNDROME IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

P.N.Barlamov, M.V.Surovtseva, A.A.Shutov, V.V.Schekotov

Summary

Personal features, cerebral bioelectrical activity, vegetative regulation, bronchial hyperreactivity and lung function regulation were analyzed in 219 bronchial asthma patients. The detected disorders allowed to characterize two-staged neuro-respiratory disadaptation syndrome. The mild disorders (the 1st stage) are described as adjusting overwork of neuro-regulatory systems. More severe disorders (the 2nd stage) are less adaptive and enhance the disease resulting in ventilation disorders and bronchial hyperreativity.

Резюме

У 219 больных бронхиальной астмой проанализированы особенности личности, биоэлектрической активности мозга, вегетативной регуляции, бронхиальной гиперреактивности и регуляции внешнего дыхания. Выявленные нарушения позволили выделить синдром нейрореспираторной дезадаптации, в течении которого выявлена этапность. При легком течении заболевания (первый этап) обнаружено напряжение нейрорегуляторных систем, носящее в основном адаптивный характер. При более тяжелом течении заболевания (второй этап) выявлены нарушения, которые носят не столько приспособительный характер, сколько усугубляют течение болезни и приводят к нарушению вентиляции легких и бронхиальной гиперреактивности.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний современного человека [3,7,8]. К настоящему времени проведено много исследований, посвященных роли вегетативных и психоэмоциональных расстройств при данном заболевании [2,4,5,7]. В сущности эти расстройства представляют собой поломку механизмов, которые обязаны адаптировать индивидуум к болезни. И действительно, нарушения эмоциональной и психической сфер, изменения надсегментарного и сегментарного отделов вегетативной нервной системы (ВНС) усугубляют течение БА, приводят к возникновению и обострению других болезней, снижают работоспособность и ухудшают качество жизни больных.

Изучение данных литературы [1,6–8], а также наши собственные клинические наблюдения позволяют проследить связь между нарушениями адаптивных механизмов и дисфункцией системы регуляции дыхания.

Целью настоящей работы явилось изучение при БА нарушения психических, личностных, интегративных и вегетативных механизмов адаптации в их взаимосвязи с изменением регуляции вентиляционной функции легких.

Обследовано 219 больных БА в возрасте 16–58 лет (средний возраст 37,5 года), женщин было 145 (66,8%), мужчин — 74 (33,7%). Диагноз и тяжесть течения БА устанавливали на основании рекомендаций экспертов ВОЗ [3]. В зависимости от тяжести болезни больные разделены на 2 группы: 1-я — пациенты с легким персистирующим течением (63); 2-я — средней тяжести (156 человек). У всех больных была фаза обострения заболевания; контрольную группу составили 30 практически здоровых людей (10 мужчин и 20 женщин), в среднем возраст которых составлял 37 лет.

В работе использовались общеклинические методы обследования, велись индивидуальные дневники самонаблюдения с мониторированием PEF. Спирография легких осуществлялась при помощи компьютерного спирографа "Спиросифт-3000" по стандартной методике и в пробах на гиперреактивность: гипервентиляционной (ГВП), холодовой (окунание на 20 с лица в воду температурой приблизительно равной 0°С), нервно-эмоциональной (придумывание в течение 2 мин 10 слов из 12 букв).

Проводилась проба на инсталляцию в течение 30 мин 0,9% раствора NaCl через назальный зонд в верхнюю треть пищевода, а затем также в течение 30 мин — 0,1 N раствора соляной кислоты. Оба раствора предварительно подогревали до 37°С и вводили со скоростью 20–30 капель в 1 мин. FEV_1 иссле-

эреспал®

фенспирид

Новое эффективное противовоспалительное средство

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

- ✔ *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*

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

довался через каждые 10 мин при любой пробе на гиперреактивность. При этом повышение FEV_1 под влиянием раздражителя более чем на 15% считалось бронходилататорной реакцией, снижение FEV_1 более чем на 15% — бронхоконстрикторной.

Исследование психоэмоциональной сферы включало использование метода многостороннего исследования личности *Ф.Б.Березина и соавт.*, (1976) и теста Спилбергера на ситуативную и личностную тревожность. Для изучения ВНС использовали вопросник и схему для выявления вегетативных нарушений *А.М.Вейна*, 1997.

Вариабельность сердечного ритма определяли при помощи кардиоинтервалографии (КИГ). Исследование проводилось в состоянии расслабленного бодрствования, а также с использованием проб на реактивность (пробы Ашнера и гипервентиляционной). Изучалось вегетативное обеспечение физической деятельности (ВОФД) в ортоклиностатической пробе с расчетом частоты сердечных сокращений (ЧСС) в каждом 10-секундном интервале 60 с ортостаза и 60 с клиностаза в абсолютном значении и в % по отношению к фоновой ЧСС, а также при помощи КИГ. Кроме этого, использовали метод временного спектрального анализа интервалов $R-R$ с применением программного обеспечения КТ-400 версия 1999 г. в положении лежа (клиностатика 30 мин) и положении стоя (ортостатика 30 мин).

Функция автоматизма дыхательного центра анализировалась при помощи капнографии (аппарат АУГ-2) с проведением гипервентиляционного теста визуального аналога одышки и анкеты на выявление симптомов гипервентиляционного синдрома (ГВС) по *В.Н.Абросимову* (1989).

Электроэнцефалография (ЭЭГ) проводилась как в условиях расслабленного бодрствования, так и при воздействии световой стимуляции и гипервентиляции.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи параметрических методов статистики с использованием программы *Microsoft Excel*. Статистическую достоверность оценивали по критерию *t* Стьюдента. Для выявления степени связи между различными параметрами вычисляли коэффициенты корреляции. При исследовании 3 групп между собой учитывали поправку Бонферрони.

Рис.1. Усредненный профиль личности больных БА.

По оси абсцисс: шкала профиля.

Усредненный профиль личности больных с легким течением БА, хотя и оставался в пределах 60Т-баллов, но был выше на невротических (1,2,7) шкалах по сравнению со здоровыми ($p<0,016-0,05$). Лица со среднетяжелым течением болезни имели более выраженный подъем на этих шкалах ($p<0,016-0,05$). Кроме того, большинство больных со среднетяжелым течением болезни имели "пики" на 6-й и 8-й шкалах, что отличало усредненный профиль личности (рис.1) больных со среднетяжелым и тяжелым течением болезни от здоровых (соответственно $p_6<0,025$; $p_8<0,05$).

Тест Спилбергера показал наличие у больных БА достоверно ($p<0,025$) более высокого уровня реактивной (43±1,0 балла) и личностной (47,7±0,95 балла) тревожности относительно контрольной группы (соответственно 34,3±1,03 и 39,19±0,92 балла). При этом уровень личностной тревожности больных БА среднетяжелого (49,7±1,2 балла) и тяжелого течения (56±2,0 балла) был достоверно ($p<0,05$) выше, чем у больных с легким ее течением (44,1±1,34 балла). Обнаружена слабая степень обратной линейной корреляционной связи личностной тревожности в тесте Спилбергера с PEF (−0,272).

При легком течении БА достоверно ($p<0,05$ и $p<0,01$) чаще (в 46% случаев) по сравнению со среднетяжелым (в 20%) имел место первый тип ЭЭГ по *Е.А.Жирмунской*. Второй тип также чаще ($p<0,01$) определялся при легком течении БА (18%) по сравнению со среднетяжелым (4%). Наибольшее количество лиц было с третьим, так называемым бездоминантным, типом ЭЭГ с низкой (до 35 мкв) амплитудой. Такая кривая значимо ($p<0,01$) чаще встречалась среди больных среднетяжелым (58%) течением заболевания по сравнению с легким (23%). Четвертый тип одинаково часто встречался во всех трех группах наблюдений.

Расчет α-индекса, а также реактивности его на различные раздражители показал отсутствие отличия этого параметра у больных БА легкого течения от показателей в контрольной группе. При среднетяжелом течении заболевания наблюдалось выраженное ($p<0,05$) снижение α-индекса по сравнению со здоровыми как в фоновом исследовании (соответственно 39±4,3%; 60±11%; $p<0,05$), так и после гипервентиляции (соответственно 39,7±4,23; 73±10,3%; $p<0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о нарастании нарушений корково-подкорковых взаимоотношений при нарастании тяжести БА [4].

По данным ГВП при легком течении заболевания снижение FEV_1 более чем на 15% наблюдалось у 50%, а повышение FEV_1 на 15% — у 33,3% больных. При среднетяжелом заболевании бронхоконстрикторная реакция была уже у 61,5% больных, а бронходилататорная — лишь у 25,6% (различия недостоверны). Холодовая проба обнаружила у 62% больных БА легкого течения бронходилатацию, а у 21% — бронхоконстрикцию. Среди больных БА со среднетяжелым течением бронходилатация встреча-

лась только у 27,3% ($p<0,01$), а бронхоконстрикция — у 43,4% ($p<0,01$).

Проба с психоэмоциональной нагрузкой обнаружила бронхоконстрикторную реакцию у 32% больных с легким и у 49% со среднетяжелым течением БА ($p<0,05$), в то время как бронходилатация наблюдалась соответственно у 45% больных с легкой и у 11% со среднетяжелой астмой ($p<0,05$).

Среди 15 больных со среднетяжелым течением заболевания инсталляция 0,1 N раствора соляной кислоты в пищевод на 5–10-й минуте у трети больных обнаружила снижение FEV_1 более чем на 15%. Средний возраст этих больных (46,7 года) имел тенденцию быть выше, чем у остальных 10 (35 лет), а средняя продолжительность их болезни была значимо ($p<0,01$) дольше (9 лет), чем у остальных больных (5,41 года). У 5 (33%) человек эта проба вызывала бронходилатацию.

В исходном вегетативном тонусе (ИВТ) преобладал парасимпатический тонус, более выраженный у больных БА средней тяжести (*p*п 79±2,24 балла; $p<0,001$), чем БА легкой тяжести (70±2,24 балла; $p<0,001$). По данным вопросника и схемы у 90 больных сумма баллов, характеризующая вегетативную дистонию, составила соответственно 38,23±1,98 и 46,22±2,29 и была достоверно ($p<0,001$) выше показателей в контрольной группе (10,44±0,85 и 14,0± 1,12 балла соответственно). При БА среднетяжелого течения количество баллов возрастало несущественно ($p<0,1$).

КИГ выявила в ИВТ больных тенденцию к увеличению активности СНС по индексу напряжения (ИН), при БА средней тяжести равную 46,38±9,15 усл. ед., при легком течении — 61,17±21,97 усл. ед. По остальным показателям различий не было.

Проба Даньини–Ашнера выявила достоверное ($p<0,05$) увеличение числа больных с извращенной вегетативной реактивностью при среднетяжелом (62%) течении БА по сравнению с легким (40%).

В этой пробе обнаружены значимое ($p<0,05$) увеличение ИН (55,87±12,87 усл.ед.) и вариационного размаха *(dX)* (0,26±0,02 усл.ед.; $p<0,05$) у больных БА средней тяжести и тенденция к увеличению этих показателей у больных с легким течением по сравнению с контрольной группой (ИН 25,59±3,31усл.ед.; *dX* 0,36±0,03 усл. ед.).

В ГВП наблюдалось достоверное ($p<0,05$) увеличение ИН (34,12±4,8 усл.ед.) и *dX* (0,26±0,02 усл.ед.; $p<0,001$) у больных БА средней тяжести относительно контрольной группы (ИН 20,48±3,65 усл.ед. и *dX* 0,26±0,02 усл.ед.). Таким образом, по данным проб Даньини–Ашнера и ГВП у больных БА преобладало неадекватное или извращенное вегетативное реагирование, степень которого увеличивалась пропорционально нарастанию тяжести БА.

ВОФД протекало с резко выраженной эрготропной направленностью у больных с легким течением заболевания во 2, 4, 5-м 10-секундных интервалах ортостатической пробы (рис.2), тогда как у больных

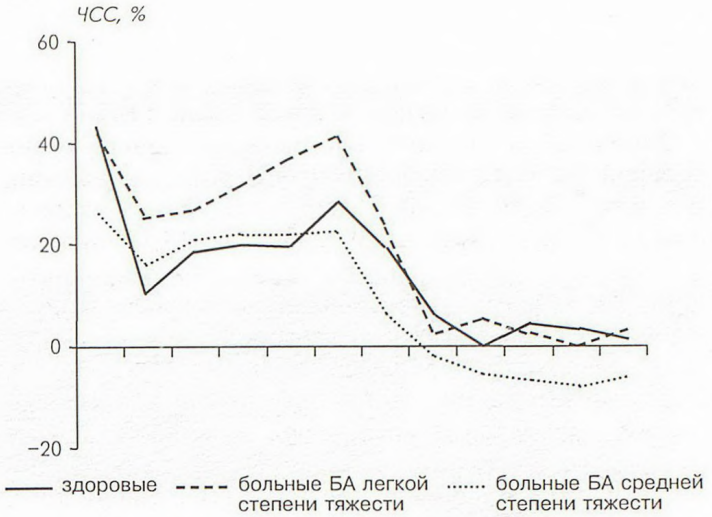


Рис.2. Кардиоритмограмма больных БА при выполнении ортоклиностатической пробы (в % ЧСС относительно исходного уровня).

По оси абсцисс: 10-секундные интервалы.

со среднетяжелым течением БА в 1-м 10-секундном интервале наблюдалось значимо ($p<0,05$) недостаточное обеспечение деятельности.

Клиностатическая проба (см. рис.2) по данным анализа 10-секундных интервалов у больных 2-й группы в абсолютных цифрах характеризовала более высокий эрготропный уровень, чем у здоровых и больных с легким течением БА. Однако процентные отношения ЧСС в пробе к фоновой ЧСС (см. рис.2) демонстрировали резко выраженную парасимпатическую направленность клиностаза у этих больных в 1, 4, 5, 6-м 10-секундных интервалах, существенно отличающуюся не только от группы здоровых ($p<0,05$ для всех сравнений), но и от больных БА с легким течением.

Спектральный анализ ритма сердца выявил снижение ($p<0,05$) общей мощности ВРС у больных БА (319±66 мс^2) по сравнению со здоровыми (6330± 143 мс^2) в диапазоне низких частот. В состоянии покоя она была значимо ниже во всех диапазонах (мощность VLF у больных равна 1640±401 мс^2, у здоровых — 2337±3356 мс^2, $p<0,02$; *LF* у больных — 257±56,4 мс^2, у здоровых — 619±157 мс^2, $p<0,033$; HF у больных — 172±47 мс^2, у здоровых — 4533±1336 мс^2, $p<0,049$), что подтверждает нарушение деятельности основных адаптивных систем организма.

Респираторные расстройства в виде ГВС выявлены у 63,7% больных БА. При легкой БА ГВС регистрировался чаще (коэффициент ассоциации 3,52). У 42,5% больных БА наблюдалось стабильное его течение, проявляющееся устойчивой клинической симптоматикой и исходной гипокапнией. У 39,2% больных БА имело место лабильное течение ГВС, которое характеризовалось преходящими клиническими симптомами гипервентиляции, исходной нормокапнией и положительной гипервентиляционной пробой.

Корреляционный анализ установил сильную степень положительной связи ($r=0,622$; $p<0,01$) у боль-

ных БА со стабильным течением ГВС и отрицательную связь (r=−0,699; p<0,05) у больных с лабильным течением ГВС между величиной ПСВ и уровнем CO_2 в восстановительном периоде после ГВП.

Таким образом, при БА выявлена дисфункция нервной системы, проявляющаяся эмоциональными, вегетативными, психическими, в том числе выраженными респираторными, нарушениями, что позволяет выделить синдром нейрореспираторной дезадаптации. На первом этапе заболевания, характеризующемся преимущественно легким течением, формируются невротически-неврозоподобные нарушения с выраженным напряжением вегетативных эрготропных механизмов, как адаптивной реакции организма на болезнь. Респираторные нарушения на этой стадии отражают стабильное течение ГВС. Ввиду того, что симпатоадреналовая система на данном этапе еще не истощена, различные эндогенные и экзогенные раздражители (эмоциональная нагрузка, холод, гипервентиляция, раздражение пищевода) приводят к бронходилатации.

При дальнейшем прогрессировании заболевания (второй этап), когда компенсаторные механизмы истощаются, развиваются эмоциональные и поведенческие нарушения (стигмы аутизма, психопатизации личности с отчуждением и уходом в болезнь). Этим проявлениям соответствует и более выраженная вегетативная дисфункция: парасимпатическая направленность ИВТ становится более интенсивной, что создает условия для мощной, но кратковременной, быстро истощающейся активации эрготропных механизмов. Симпатическая (эрготропная) активность замещается парасимпатическим (трофотропным) расслаблением, в сфере основных функциональных систем. ВНС, не способная обеспечить адаптивный эффект, обуславливает низкую резистентность больных БА к возмущающим факторам среды.

Респираторные нарушения на этой стадии, с одной стороны, проявляются симптомокомплексом лабильного течения ГВС, когда возникшая на фоне приступа удушья гипервентиляция не исчезает после ликвидации обструкции, а продолжается и поддерживает раздражение ирритантных рецепторов бронхов, запуская "порочный круг" и затягивая удушье, а с другой — респираторные нарушения проявляются выраженной бронхиальной гиперреактивностью, вследствие чего различные внешние стимулы (холод, эмоциональное напряжение, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипервентиляция и др.) приводят к возникновению и удлинению приступов удушья.

Выводы

1. При бронхиальной астме (БА) выявляются эмоциональные, церебральные, вегетативные и респираторные дисфункции, совокупность которых составляет синдром нейрореспираторной дезадаптации.
2. Характер синдрома нейрореспираторной дезадаптации зависит от тяжести течения заболевания: при легком течении БА (первый этап) формируются невротически-неврозоподобные нарушения с парасимпатической направленностью общего исходного вегетативного тонуса, наблюдается избыточная эрготропная реактивность и обеспечение физической деятельности как проявление адаптивной реакции организма на болезнь. Респираторные нарушения на этой стадии проявляются стабильным течением гипервентиляционного синдрома. Различные неспецифические раздражители на этом этапе приводят в большинстве случаев к бронходилатации.
3. Сущность синдрома нейрореспираторной дезадаптации при БА более тяжелого течения (второй этап) составляют невротически-неврозоподобные нарушения с чертами паранойяльности и аутизма, перестройка исходного вегетативного тонуса преимущественно с парасимпатическим доминированием, в большинстве случаев повышенной трофотропной реактивностью, нарушение вегетативного обеспечения деятельности. Кратковременная симпатоадреналовая мобилизация сменяется резко выраженным трофотропным расслаблением. Респираторные нарушения на этой стадии проявляются симптомокомплексом лабильного течения гипервентиляционного синдрома и выраженной бронхиальной гиперреактивностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Барламов П.Н., Суровцева М.В., Хасанова Р.Б., Щекотов В.В.* Особенности регуляции дыхания и ритма сердца в зависимости от уровня тревожности у больных бронхиальной астмой. В кн.: Научная сессия 1997 года Пермской гос. мед. акад: Тезисы докладов. Пермь; 1997. №207.
2. *Березин Ф.Б., Куликова Е.М., Шаталов Н.Н., Чарова Н.А.* Психосоматичесие соотношения при бронхиальной астме. Журн. неврол. и психиатр. 1997; 97 (4): 35–38.
3. Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Совместный доклад Национального института сердца, легких и крови и ВОЗ. Пульмонология 1996; прил.: 48–59.
4. *Ловицкий С.В., Синицина Т.М., Федосеев Г.Б.* Особенности реактивности бронхов при некоторых вариантах ЭЭГ у больных бронхиальной астмой. Клин. мед. 1995; 1: 38–39.
5. *Марченко В.Н., Трофимов В.И., Александрин В.А. и др.* Роль вегетативных нарушений в патогенезе бронхиальной астмы. В кн.: Десятый Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. СПб, 2000. №140.
6. *Овчаренко С.И., Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю. и др.* Бронхиальная астма с гипервентиляционным синдромом (психосоматические особенности). В кн.: Десятый Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. СПб, 2000. №161.
7. *Федосеев Г.Б.* (ред.) Бронхиальная астма. СПб, 1996; 193–194.
8. *Чучалин А.Г.* (ред.) Бронхиальная астма. М.; 1997; т.1–2: 40–63.

Поступила 07.03.01

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

Беродуал®Н
без фреона

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе и продолжительности действия монокомпонентные препараты

Безопасный клинический профиль
за счет снижения дозы симпатомиметика

Возможность применения у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией

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

а также:

Улучшенная воспроизводимость дозы

Упрощение техники ингаляции

БЕРОДУАЛ®Н
Дозированный аэрозоль

Регистрационный номер: П № 013312/01-2001
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:
ипратропиума бромида 20 мкг,
фенотерола гидробромида 50 мкг,
пропеллент: 1,1,1,2 - тетрафторэтан (HFA 134a),
другие наполнители: лимонная кислота безводная, вода дистиллированная, этанол.

Фармакологические свойства
Беродуал содержит два компонента, обладающие бронхолитической активностью: ипратропиума бромид - м-холиноблокатор, и фенотерола гидробромид - бета2-адреномиметик.

Показания
Профилактика и симптоматическое лечение хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом, таких как бронхиальная астма, и, в особенности, хронический обструктивный бронхит, осложненный или неосложненный эмфиземой.

Способ применения и дозы
Дозу следует подбирать индивидуально. При отсутствии иных предписаний врача рекомендуется применение следующих доз:
Взрослые и дети старше 6 лет:
Лечение приступов
В большинстве случаев для купирования симптомов достаточно двух ингаляционных доз аэрозоля. Если в течение 5 минут облегчения дыхания не наступило, можно повторить две ингаляционные дозы.
Если эффект отсутствует после четырех ингаляционных доз, и требуются дополнительные ингаляции, следует без промедления обратиться за медицинской помощью к врачу.
Длительная терапия и прерывистая терапия
По 1-2 ингаляции на один прием, до 8 ингаляций в день (в среднем по 1-2 ингаляции 3 раза в день).
Дозированный аэрозоль Беродуал® Н у детей следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых.

Способ применения
Для получения максимального эффекта необходимо правильно использовать дозированный аэрозоль, в частности:
Перед использованием дозированного аэрозоля в первый раз встряхните баллон и дважды нажмите на клапан аэрозоля.
Если аэрозольный баллончик не использовался более трех дней, перед применением следует однократно нажать на клапан до появления облака аэрозоля.

Противопоказания
Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахиаритмия; повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веществам или любым другим компонентам препарата.
Первый триместр беременности.
Срок годности: 36 месяцев

Пожалуйста, прочтите полный текст инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата!

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

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1
тел: +7 095 788 61 40
факс: +7 095 788 61 41/42
E-mail: info@mos.boehringer-ingelheim.com

Boehringer Ingelheim

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–082+614.88

А.А.Пунин, В.И.Старовойтов, С.В.Ковалева, В.В.Листратенков

СКОРАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАСТМАТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ

Управление здравоохранения Смоленска, кафедра госпитальной терапии Смоленской государственной медицинской академии

EMERGENCY CARE SERVICE AS A CRITERION OF EFFICACY OF ASTHMA PROGRAM

A.A.Punin, V.I.Starovoitov, S.V.Kovaleva, V.V.Listratenkov

Summary

An analysis of seeking the emergency care by asthma patients during the Asthma Program implementation (1995 to 2002) was performed in Smolensk. A close inverse correlation between number of patients receiving corticosteroids and their seeking the emergency care was found resulted from widespread adoption of inhaled corticosteroid therapy. During the 8-year asthma program implementation period numbers of calls to the emergency care service, emergent hospital admissions and patients seeking the emergency care reduced 3.1, 2.7, 2.2 times respectively.

Резюме

Проведен анализ обращаемости больных астмой на станцию скорой медицинской помощи Смоленска за период работы в городе антиастматической программы (1995–2002 г.). В период быстрого и широкого внедрения ингаляционной стероидной терапии выявлена тесная обратная корреляционная связь между выборочной долей больных, получающих стероидные препараты, и обращаемостью их на станцию скорой помощи. За 8 лет работы программы в городе число вызовов скорой помощи снизилось в 3,1 раза, экстренная госпитализация — в 2,7 раза, а число больных, пользующихся услугами скорой помощи, — в 2,2 раза.

Широкое внедрение в практическую медицину положений *GINA* открывает широкие перспективы достижения контроля над астмой [4,5]. Однако их реализация требует непременного выполнения ряда условий. Лечащий врач должен владеть современными технологиями лечения, от пациента требуется строгое соблюдение рекомендаций, от органов власти — финансовая поддержка льготного отпуска лекарственных средств. В настоящее время в стране накоплен достаточный опыт решения этих задач при помощи социальных программ [2,4], однако нет единого мнения о методах контроля их эффективности. Что может служить инструментом контроля? Качество жизни больного астмой, финансовые издержки семьи или бюджета здравоохранения на медицинское обслуживание, динамика госпитализации или инвалидизации? Очевидно, каждый из данных показателей может выступать в роли самостоятельного критерия оценки эффективности проводимых лечебных и профилактических мероприятий, но наиболее наглядным и в то же время социально значимым является обращаемость больных за экстренной медицинской помощью [1].

Нами проведен анализ экстренных выездов бригад скорой медицинской помощи Смоленска за период работы в городе антиастматической программы, разработанной в 1995 г. Управлением здравоохранения и кафедрой госпитальной терапии Смоленской медицинской академии при информационной и методической поддержке компании "*GlaxoSmithKline*" [3].

Работа антиастматической программы осуществлялась по трем основным направлениям и предусматривала образовательные программы для врачей поликлиник и стационаров, для больных астмой, льготное лекарственное обеспечение больных препаратами базисной терапии. Структура антиастматической терапии анализировалась по материалам 852 амбулаторных карт больных астмой, экстренность госпитализации оценивалась по материалам 2932 историй болезни больницы скорой медицинской помощи за 1990–2002 г., обращаемость за экстренной помощью — по вызовам скорой медицинской помощи (СМП) за 1995–2002 г.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета *Statgraphics Plus*. Для обоснования выводов использовались таблицы сопряженности признаков 2×2, для проверки гипотезы о равенстве долей применялся *Z*-критерий, χ^2-критерий Пирсона и точный критерий Фишера. Статистическая достоверность изменений оценивалась с исполь-

зованием парного *t*-теста Стьюдента *(paired t-test)*. Для установления линейной взаимосвязи переменных определены коэффициенты корреляции Пирсона.

Структура обращений больных астмой за неотложной помощью в 1995 г. выглядела следующим образом. На диспетчерский пункт станции СМП поступило 93 269 вызовов, из которых 9168 (9,83%) были осуществлены к больным с патологией органов дыхания. В структуре легочной патологии приступы удушья у больных бронхиальной астмой составили 67,33%, или 6173 случая обращений за экстренной медицинской помощью. У 6046 (94%) больных астматический приступ купирован на дому, 386 (6,3%) человек были доставлены в стационар. Преобладание бронхиальной обструкции в качестве причины выездов СМП к больным с патологией органов дыхания характерно и для других городов России [1], что подчеркивает общность существующей проблемы. Женщины вызывали бригаду СМП чаще, чем мужчины: число выездов к женщинам составило 3642 (60%), к мужчинам — 2531 выезд (40%): $Д_Ж$=0,60 (ДИ — 0,58; 0,61), $Д_М$=0,40 (ДИ — 0,39; 0,42), p<0,001, где Д — выборочная доля, ДИ — доверительный интервал для данной группы. Различий в выборочных долях госпитализаций мужчин и женщин получено не было: $Д_Ж$=0,056 (ДИ — 0,049; 0,06), $Д_М$=0,065 (ДИ — 0,06; 0,07), p=0,147. Более частые вызовы СМП к женщинам, вероятно, обусловлены большей распространенностью среди них астмы (в Смоленске женщины составляют 63% больных астмой). Однако выборочные доли госпитализаций бригадой СМП среди мужчин и женщин не различались между собой ($Д_Ж$=0,056 (ДИ — 0,049; 0,06), $Д_М$=0,065 (ДИ — 0,06; 0,07), p>0,05), что свидетельствует об отсутствии существенных различий в эффективности купирования приступа на догоспитальном этапе в зависимости от пола.

Распределение обращений больных астмой на станцию СМП в течение суток и госпитализация их в стационар представлены в табл.1. Анализ обращений показал устойчивый рост числа вызовов во временном интервале от 0 до 24 ч. Обращает на себя внимание обратная зависимость числа госпитализированных больных от количества поступивших вызовов в течение суток. В ночное время (с 0 до 3 ч) отмечается преобладание доли больных с последующей госпитализацией ($Д_{ГОСП}$=0,146 (ДИ — 0,098; 0,205)) над долей больных, у которых приступ был купирован на дому: $Д_{БЕЗ\ ГОСП}$=0,03 (ДИ — 0,025; 0,034), p<0,05. Данный факт, при меньшем количестве вызовов в этот период времени, может свидетельствовать о более высоком проценте тяжелых приступов бронхиальной обструкции в ночное время. Подтверждением этого может служить тот факт, что в утренние часы доля больных с необходимостью госпитализации снизилась и стала преобладать доля пациентов, у которых приступ был купирован на месте: $Д_{ГОСП}$=0,047 (ДИ — 0,034; 0,06), $Д_{БЕЗ\ ГОСП}$=0,14 (ДИ — 0,131; 0,149), p<0,05.

Анализ обращений на станцию СМП в течение года позволил выявить сезонные колебания. Максимальное число обращений пришлось на зимние месяцы — 32%, или 2058 случаев. В весенние месяцы был зарегистрирован 1801 вызов (28%), в осенние — 1608 (25%), в летние — 965 (15%). Доля экстренных вызовов к больным астмой зимой была выше по сравнению с летними и осенними месяцами — $Д_{ЗИМА}$=0,32 (ДИ — 0,308; 0,33), $Д_{ОСЕНЬ}$=0,25 (ДИ — 0,23; 0,28), $Д_{ЛЕТО}$=0,15 (ДИ — 0,141; 0,158), p<0,05 — и не отличалась от весенних месяцев — $Д_{ВЕСНА}$=0,28 (ДИ — 0,27; 0,29), p>0,05. Госпитализация больных астмой бригадой СМП в стационар не имела сезонных колебаний: $Д_{ЗИМА}$=0,071 (ДИ — 0,06; 0,08), $Д_{ОСЕНЬ}$=0,063 (ДИ — 0,05; 0,076), $Д_{ЛЕТО}$=0,062 (ДИ — 0,047; 0,078), $Д_{ВЕСНА}$=0,06 (ДИ — 0,049; 0,078), p>0,05. Преобладание доли экстренных вызовов к больным астмой зимой и весной, очевидно, связано с более частыми вирусными и бактериальными инфекциями в этот период. Кроме того, наступление периода массового цветения деревьев и трав способствует обострению атопической астмы в весенний период. Однако, несмотря на продолжение

Таблица 1

Выезды СМП по поводу приступов астмы и госпитализация больных в стационар в течение суток

Показатель	Время суток							
	0 — 3 ч	3 ч 01 мин – 6 ч	6 ч 01 мин – 9 ч	9 ч 01 мин – 12 ч	12 ч 01 мин – 15 ч	15 ч 01 мин – 18 ч	18 ч 01 мин –21 ч	21 ч 01 мин – 24 ч
Число вызовов	185	370	679	864	863	1049	926	1237
% вызовов*	3	6	11	14	14	17	15	20
Число госпитализаций	27	19	64	51	39	61	54	71
% госпитализаций **	14,6	5,1	9,4	6,0	4,7	5,8	5,8	5,7

Примечание. * — % вызовов в указанном интервале времени к общему числу вызовов в течение года (n = 6173); ** — % госпитализации в указанном интервале времени к общему числу вызовов за этот период.

периода цветения в летние месяцы, в это время отмечается самый низкий по отношению к другим сезонам уровень вызовов СМП. Очевидно, вирусная и бактериальная инфекции являются более опасными и прогностически более неблагоприятными факторами обострения астмы, чем поллинация деревьев и трав.

В течение 1995 г. услугами СМП пользовались 595 больных астмой, что составило 35% от всех 1714 зарегистрированных больных астмой в городе. В зависимости от кратности вызовов на одного больного все пациенты нами были распределены на 3 группы. В I группу вошли больные с частотой обращения до 12 раз в год, во II — до 120 раз в год и в III — более 120 раз в год. Распределение больных по группам и числу вызовов в этих группах представлено в табл.2. Таким образом, 18 больных тяжелой астмой (III группа), составляющие 2,84% от всех обратившихся за экстренной медицинской помощью, послужили причиной 28% всех выездов бригад СМП на астматический приступ. Больные II группы (59 человек, или 9,9% позвонивших на станцию СМП) "обеспечили" 33% всех выездов. Следовательно, 77 больных города, или 4,5% от общего числа лиц, страдающих астмой, служили причиной 61% выездов бригад на приступы удушья. При этом у 18 больных астмой было зафиксировано более 120 обращений в год на человека.

Дальнейший анализ динамики основных показателей СМП проводили параллельно с изучением структуры антиастматической терапии в городе в этот период. Базисная терапия больных астмой на поликлиническом этапе за 1990–2002 г. представлена на рис.1. Противовоспалительная терапия до 1994 г. осуществлялась преимущественно системными глюкокортикоидами (СГК) и кромонами, доля которых за указанный промежуток времени не имела динамики, а ингаляционные глюкокортикоиды практически не применялись. Первые значимые изменения в характере проводимой противовоспалительной терапии были зарегистрированы уже через год после принятия программы. Сравнение выборочных долей различных препаратов свидетельствует о различиях в использовании СГК, ингаляционных (ИГК) и кромонов в различные годы. С 1994 по 2000 г. доля использования ИГК выросла в 23 раза, доля СГК снизилась в 1,7 раза, кромонов — в 1,5 раза.

Рис.1. Динамика структуры используемых противовоспалительных препаратов у больных астмой на амбулаторном этапе в 1990–2002 гг.

Вслед за произошедшими изменениями в структуре антиастматической терапии и ростом выборочной доли ИГК в назначениях врачей наблюдалось снижение обращаемости больных за экстренной медицинской помощью (рис.2). С 1995 по 2002 г. произошло снижение количества вызовов в 3,1 раза, что позволяет говорить о несостоявшихся 19 672 выездах за 7 лет. Анализ связи между выборочной долей назначения ИГК в структуре терапии и обращением больных астмой на станцию СМП в 1995–2000 г. показал наличие тесной корреляционной связи по Пирсону: $r=-0,942$ ($p<0,001$). Однако необходимо отметить, что тесная корреляционная связь между данными показателями существовала только 6 лет — годы широкого и быстрого внедрения ингаляционной стероидной терапии.

Высокая эффективность антиастматической программы подтверждается и показателями соотношения экстренной и плановой госпитализации больных астмой в больницах СМП. За 11 лет в пульмонологическом отделении больницы СМП находились на лечении 11 932 больных, из них 24,6%, или 2932 пациента, были госпитализированы по поводу бронхиальной астмы. С 1990 по 1994 г. доли экстренной и плановой госпитализаций не имели различий: $Д_{ПЛАН-90}=0,49$ (ДИ — 0,424; 0,562), $Д_{ПЛАН-94}=0,57$ (ДИ — 0,506; 0,632), $p>0,05$, $Д_{ЭКСТР-90}=0,57$ (ДИ — 0,438; 0,576), $Д_{ЭКСТР-94}=0,43$ (ДИ — 0,367; 0,494), $p>0,05$.

Таблица 2

Обращение больных астмой на станцию СМП в 1995 г.

Показатель	I группа	II группа	III группа
Возраст, годы	45,8±1,18	56,7±1,76	57,5±3,8
Число вызовов	2401	2064	1708
Кратность вызовов в год	4,55±0,36	34,98±4,63	213,5±21,08

Примечание. I группа ($n=518$) — кратность обращений до 12 в год; II группа ($n=59$) — кратность обращений от 13 до 120 в год; III группа ($n=18$) — кратность обращений более 120 в год.

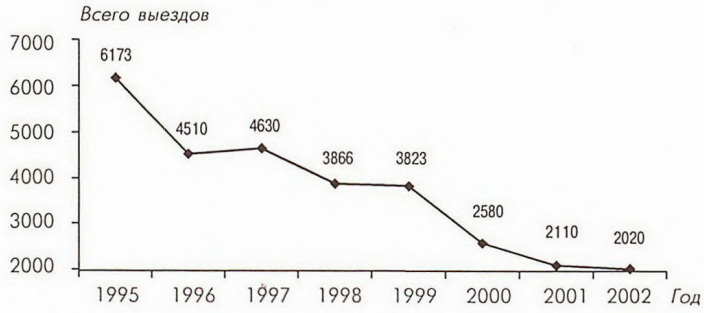
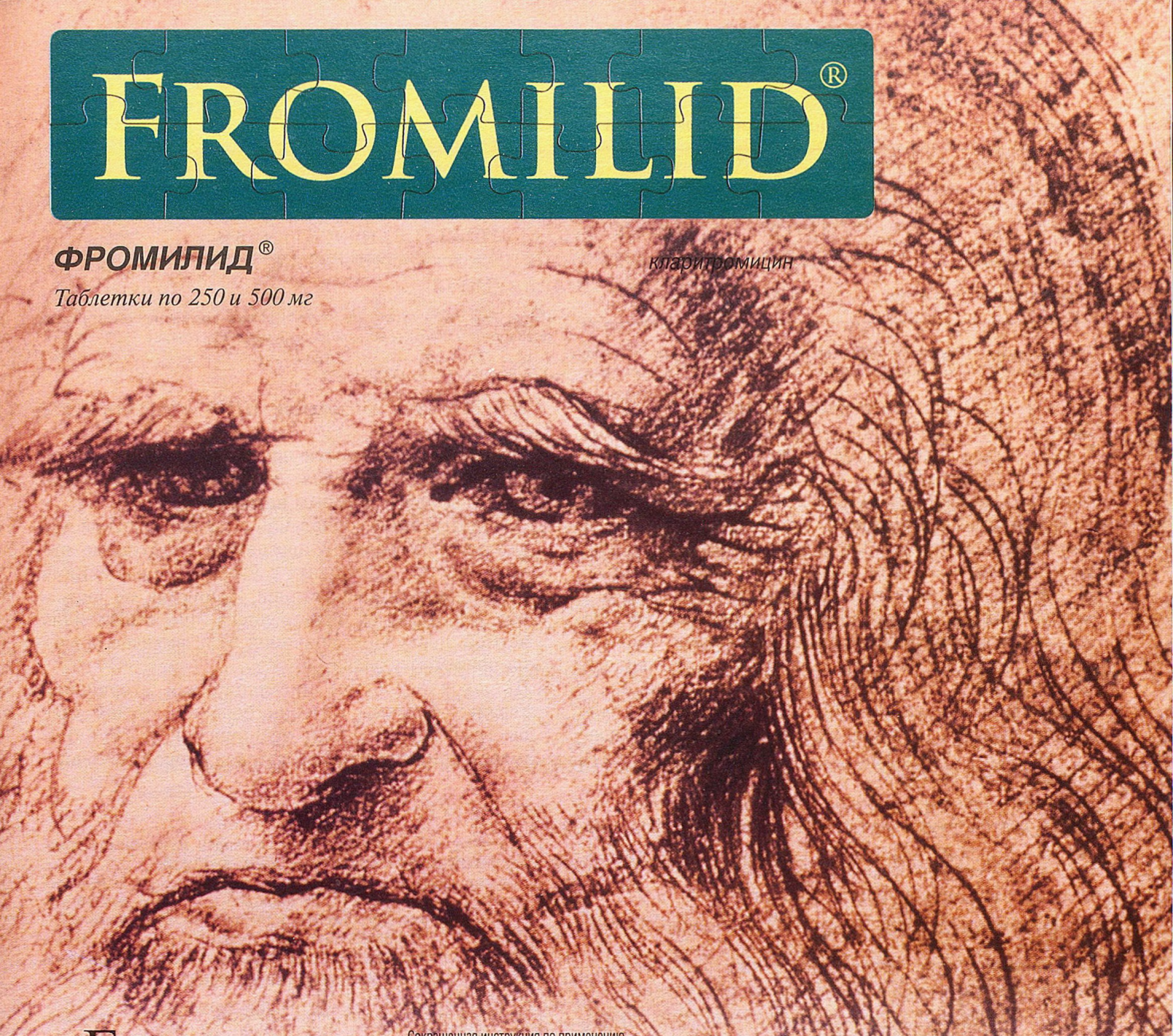


Рис.2 Динамика вызовов скорой медицинской помощи к больным астмой.



FROMILID®

ФРОМИЛИД®

кларитромицин

Таблетки по 250 и 500 мг

Единство силы и ума.

- ***Для эмпирического амбулаторного лечения инфекций органов дыхания.***
- ***Для простого, непродолжительного и эффективного лечения инфекций, вызванных бактерией H. pylori, в комбинации с Омепразолом и Хиконцилом (амоксициллин).***

Сокращенная инструкция по применению

Кларитромицин - полусинтетический антибиотик из группы макролидов.

Противомикробный спектр: Внутриклеточные микроорганизмы, грамположительные микроорганизмы, некоторые грамотрицательные микроорганизмы и анаэробы, *Toxoplasma gondii*, микобактерии, кроме *M. tuberculosis*.

Показания: Инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (тонзиллофарингит, средний отит, острый синусит), инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бактериальный бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, атипичная пневмония), инфекции кожи и мягких тканей, микобактериальные инфекции (*M.avium complex, M.kansasii, M.marinum, M.leprae*) и эрадикация *H.pylori* у больных с язвой двенадцатиперстной кишки или желудка (всегда в комбинации с другими препаратами).

Дозировка: Взрослые и дети, старше 12 лет: два раза в сутки по 250-500 мг. Максимальная суточная доза составляет 2 г. Для эрадикации H.pylori при лечении язвы желудка или двенадцатиперстной кишки назначают 500-1000 мг в сутки, в большинстве случаев в 2 приема, обычно в течение 7 дней. Дети, младше 12 лет: два раза в сутки по 7,5 мг/кг массы тела, но не более 500 мг в сутки. Таблетки глотать не разжевывая.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к препарату или другим макролидным антибиотикам, тяжелые заболевания печени. **Взаимодействия:** Варфарин и другие пероральные антикоагулянты, карбамазепин, теофиллин, терфенадин, астемизол, цисаприд, триазолам, мидазолам, циклоспорин, такролимус, дигоксин и алкалоиды спорыньи, зидовудин. **Беременность и кормление грудью:** Препарат следует назначать, если польза от его приема превышает возможный риск. **Побочные действия:** тошнота, рвота, диарея и боли в животе, стоматит, глоссит, головная боль, реакции гиперчувствительности, временное изменение вкуса, у отдельных больных также головокружение, спутанность сознания, чувство страха, бессоница, ночные кошмары, очень редко отмечается увеличение активности ферментов печени и холестатический гепатит. **Форма выпуска:** 14 таблеток по 250 мг или 500 мг.

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.

KRKA SLOVENIA

Представительство в РФ
103 009, г. Москва
ул. Б. Дмитровка, д. 7/5
под. 3, эт. 5, кв. 25–26
Тел. (095) 564 83 07, 956 95 14
Факс (095) 564 83 05, 956 95 12
E-mail: info@krka.ru
www.krka.ru

Таблица 3

Обращение больных астмой на станцию СМП в 2000 г.

Показатель	I группа	II группа
Возраст, годы	46,6±1,21	58,7±1,52
Число вызовов	1935	645
Кратность вызовов в год	5,9±0,28	35,8±3,9

Примечание. I группа (n=328) — кратность обращений до 12 в год; II группа (n=18) — кратность обращений 12–70 в год.

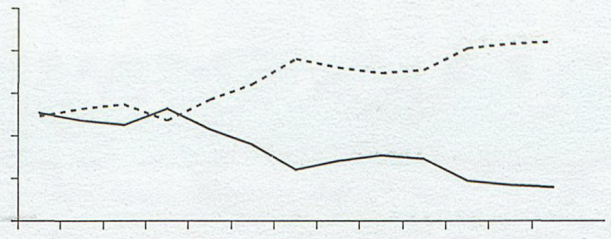


Рис.1. Динамика структуры используемых противовоспалительных препаратов у больных астмой на амбулаторном этапе в 1990–2002 гг.

С 1994 по 2000 г. экстренная госпитализация снизилась с 43 до 19% ($Д_{ЭКСТР-94}$=0,43 (ДИ — 0,367; 0,494), $Д_{ЭКСТР-00}$=0,19 (ДИ — 0,147; 0,239), p<0,05. В целом госпитализация по экстренным показанием снизилась в 2,7 раза (рис.3).

В ходе реализации антиастматической программы изменилось не только количество вызовов в целом, но и кратность вызовов на одного больного (табл.3). В 2000 г. 70 вызовов на одного больного явилось максимальным зарегистрированным показателем. По итогам года группа больных из 18 человек служила причиной 25% всех выездов на приступ астмы. Сравнительная характеристика обращаемости больных астмой на станцию СМП в 1995 и 2000 гг. свидетельствует об уменьшении доли больных, пользующихся услугами СМП: $Д_{95}$=0,35 (ДИ — 0,327; 0,372), $Д_{00}$=0,16 (ДИ — 0,144; 0,176), p<0,001.

Таким образом, широкое внедрение базисной терапии и в первую очередь ИГК сопровождалось снижением числа вызовов СМП к больным астмой в 3,1 раза от исходных значений и уменьшением числа больных, обращающихся на станцию СМП, в 2,2 раза. Данный факт свидетельствует о положительном влиянии ингаляционной стероидной терапии на состояние пациентов, достижении у них медикаментозной ремиссии с уменьшением числа обострений.

Семилетний опыт работы здравоохранения города по антиастматической программе в рамках реализации основных положений *GINA* позволяет сделать следующие выводы:

1. Региональные целевые антиастматические программы являются эффективным способом реализации основных положений *GINA* в практическое здравоохранение.
2. Оценка эффективности программы должна проводиться с учетом анализа вызовов скорой медицинской помощи к больным астмой.
3. Для повышения социальной и экономической эффективности целевой программы необходимо выделение группы больных с частыми обращениями на станцию скорой помощи, принимая во внимание, что 4,5% от общего числа лиц, страдающих астмой, послужили причиной 61% выездов бригад на приступы удушья.
4. Широкое внедрение ингаляционной стероидной терапии в схемы лечения больных астмой дает быстрый социальный и медицинский эффект благодаря снижению числа вызовов скорой помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Верткин А.Л.* Структура вызовов скорой медицинской помощи в г. Москве. Неотлож. тер. 2001; 1: 12–13.
2. *Коростовцев Д.С.* К вопросу об эффективности внедрения программы диагностики и лечения больных бронхиальной астмой и аллергического ринита. Аллергология 1998; 3: 26–27.
3. *Пунин А.А., Старовойтов В.И., Ковалева С.В. и др.* Итоги реализации положений GINA в практическое здравоохранение (6 лет работы Смоленска по антиастматической программе). Пульмонология 2001; 3: 69–72.
4. *Чучалин А.Г.* Пульмонология в России и пути ее развития. Пульмонология 1998; 4: 6–22.
5. International consensus report on diagnostic and management of asthma. Publication № 92-3091. Betesda, Marylend 20892, USA: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health; 1992.

Поступила 29.09.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–085.234.032.23

С.И.Овчаренко, О.А.Передельская, Н.В.Морозова, В.И.Маколкин

НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХОЛИТИКАМИ И СУСПЕНЗИЕЙ ПУЛЬМИКОРТА В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОГО ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

NEBULIZED BRONCHODILATORS AND PULMICORT IN THERAPY OF SEVERE EXACERBATION OF BRONCHIAL ASTHMA

S.I.Ovcharenko, O.A.Peredelskaya, N.V.Morozova, V.I.Makolkin

Summary

The goals of the study were to investigate efficacy and safety of nebulized bronchodilators and suspension of Pulmicort (SP) in therapy of severe exacerbation of bronchial asthma (BA). The study involved 75 patients divided into 2 groups: the 1st group with severe BA exacerbation (45 patients, 15 males, the mean age 56±12 yrs) and the 2nd group with moderate BA exacerbation (30 patients, 12 males, the mean age 50±14 yrs). The patients received nebulized bronchodilators and SP 2 to 8 mg daily during 8 to 14 days.

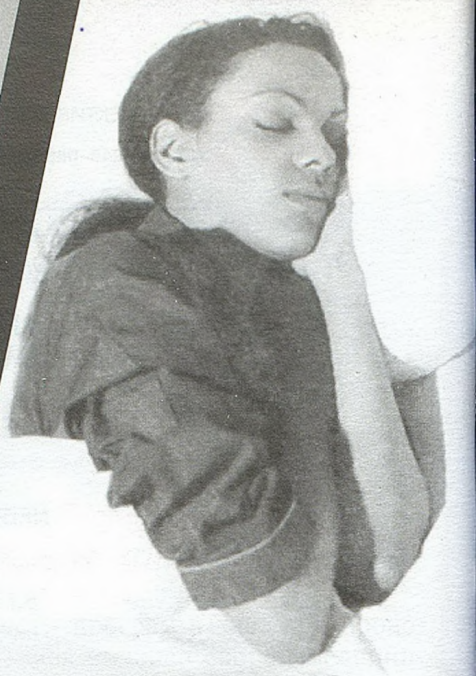
The nebulized therapy with SP resulted in improvement of clinical signs to the 5th–7th day (p=0.04), reduction in the need of short-acting β_2-agonists 4–5 times (p<0.05), significant improvement of lung functional parameters (FEV_1 increased from 35.6±5.1 to 62.3±2.6% in the 1st group and from 34.5±2.3 to 75.4±2.4% in the 2nd group, p<0.05). SaO_2 grew by 4.66%, p=0.04. The steroid-dependent BA patients decreased doses of corticosteroids from 15.4 to 6.2 mg daily. The nebulized therapy did not cause considerable adverse events, calcium metabolism was not disturbed. Thus, the nebulized therapy with bronchodilators and SP in severe exacerbation of BA is highly effective and safe and can be considered as an alternative for systemic corticosteroids.

Резюме

Проводилось изучение эффективности и безопасности применения небулайзерной терапии бронхолитиками и суспензией пульмикорта (СП) у больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы (БА). Было обследовано 75 больных, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа — обострение на фоне стабильно тяжелой БА (45 больных, 15 мужчин, средний возраст 56±12 лет); 2-я группа — обострение на фоне среднетяжелой БА (30 больных, 12 мужчин, средний возраст 50±14 лет). Больные получали небулайзерную терапию бронхолитиками и СП в дозе 2–8 мг/с в течение 8–14 дней.

Небулайзерная терапия СП приводила к улучшению клинических симптомов (на 5–7-й день, p=0,04), снижению приема β_2-агонистов короткого действия в 4–5 раз (p<0,05), значительному улучшению параметров ФВД (прирост $ОФВ_1$ в 1-й группе от 35,6±5,1 до 62,3±2,6%, во 2-й от 34,5±2,3 до 75,4±2,4%, p<0,05), приросту SaO_2 (на 4,66%, p=0,04). У больных со стероидозависимой БА достигнуто снижение доз глюкокортикостероидов с 15,4 до 6,2 мг/с. Небулайзерная терапия СП не сопровождалась значимыми побочными эффектами, не было отмечено нарушения кальциевого обмена. Таким образом, небулайзерная терапия бронхолитиками и СП высокоэффективна и безопасна при тяжелом обострении БА и может рассматриваться как альтернатива назначению системных глюкокортикостероидов.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека (5–8% в общей популяции). Во многих странах мира, включая Россию, статистика свидетельствует о сохраняющейся тенденции роста заболеваемости, инвалидности и смертности, обусловленных БА [5]. Так, в Великобритании смертность за последние 20 лет увеличилась в 7 раз, в Европе, Северной Америке — в 2–3 раза, в России (Санкт-Петербург) в 80–90-е годы XX века — в 2 раза [1]. Группу риска по неблагоприятному исходу БА составляют больные с тяжелой БА. Понятие "тяжелая астма" включает как стабильно тяжелую БА, так и тяжелое обострение. Тяжелая астма подразумевает устойчивость к обычной терапии высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) как в период стабильного течения, так и в период тяжелого обострения обычно нетяжело протекающего заболевания. Тяжелой астме снижение эффективности бронхорасширяющих препаратов вплоть до развития парадоксального действия и



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

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

СЕРЕВЕНТ™ (сальметерола ксинафоат)
Дозированный аэрозоль для ингаляций, 25 мг 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 х 25 мкг сальметерола) два раза в сутки. Максимальная доза : по четыре ингаляции (4 х 25 мкг сальметерола) два раза в сутки. Дети в возрасте 4 лет и старше: По две ингаляции (2 х 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**.

gsk GlaxoSmithKline

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

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

Симбикорт® 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.
Симбикорт 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 микрограмма/ингаляция (доставленная доза).
ПОКАЗАНИЯ: Симбикорт 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 приёмом 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)
Симбикорт 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 приёма препарата два раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приёма один раз в день.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Так как Симбикорт 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:

АстраЗенека
113054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 1. Тел: (095) 799 56 99 Факс: (095) 799 56 98

угрожающего жизни обострения. Тяжесть обострения БА может варьировать от легкой до жизнеугрожающей. Быстро развивающееся обострение обычно является следствием провоцирующего фактора, а обострение с постепенным ухудшением состояния может быть результатом длительно проводящегося неэффективного лечения. Многочисленные исследования, посвященные анализу летальных исходов при БА, свидетельствуют, что около 80% всех смертей при БА связаны с факторами, которые можно было предотвратить [6]. Это в первую очередь неправильная оценка врачом состояния пациента и тяжести развившегося обострения БА; неправильная оценка пациентом своего состояния и невыполнение лечебных рекомендаций; неадекватное обучение пациента, недостаточное использование при лечении БА базисных ИГКС. Эпидемиологические исследования позволили установить, что в России на долю тяжелой БА приходится более 20%, в то время как в США — менее 5–8% [4].

Традиционно при лечении обострения БА применяются многократные ингаляции быстродействующего β_2-агониста, раннее назначение системных глюкокортикостероидов (СГКС) и ингаляции кислорода [5,8]. Большим достижением явились разработка новых типов небулайзеров и появление специальных растворов бронхолитиков и ИГКС для ингаляции через небулайзер, что открывает новые возможности в лечении тяжелого обострения БА [2,3,5,7].

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении БА, не решены многие вопросы терапии обострения заболевания, постоянно продолжается поиск новых эффективных медикаментозных средств и совершенствуется способ доставки лекарственных препаратов. Вместе с тем остается актуальной разработка эффективного режима и тактики назначения препаратов для купирования обострения БА с оценкой их эффективности и безопасности. Не решен вопрос применения короткого курса суспензии пульмикорта (СП) через небулайзер для снижения дозы СГКС пациентам со стероидозависимой БА и в качестве альтернативы назначению СГКС при тяжелом обострении БА.

Целью работы были изучение эффективности и безопасности комбинированной бронхолитической терапии и СП при назначении через небулайзер для лечения тяжелого обострения БА и разработка рекомендации по их оптимальному применению.

В работу включено 75 пациентов с тяжелым обострением БА: 27 мужчин (36%) и 48 женщин (64%). Все пациенты были разделены на 2 группы.

1-ю группу составили 45 пациентов с тяжелым обострением, развившимся на фоне стабильно тяжелого течения БА: 30 женщин и 15 мужчин. Средний возраст больных составил 55,6±12,3 года, длительность заболевания — 15,1±11,1 года. В группу входили и 20 пациентов со стероидозависимой БА, которые в среднем 3,5 года получали СГКС. У 7 из них наблюдалось развитие системных побочных эффектов в виде артериальной гипертензии, стероидных язв желудка и синдрома Иценко–Кушинга. 2-ю группу составили 30 пациентов, у которых тяжелое обострение развилось на фоне среднетяжелого течения БА: 18 женщин и 12 мужчин, средний возраст которых составил 49,9±13,6 года, длительность заболевания — 9,3±6,9 года.

Комбинированная небулайзерная терапия (НТ) бронхолитиками и СП назначалась пациентам с тяжелым обострением БА, имеющим высокую потребность в ингаляционных бронхолитиках короткого действия через дозированный ингалятор (ДИ) с резистентностью к проводимой бронходилатирующей терапии, а также пациентам с устойчивостью к обычной терапии высокими дозами ИГКС через ДИ и при снижении дозы СГКС при стероидозависимой БА.

Тяжелая сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, нестабильное течение ИБС, жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма, гипертонический криз) являлась противопоказанием к назначению НТ.

Большинство пациентов (85,3%) с тяжелым обострением БА имели сопутствующую патологию. Преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы: ИБС (27,9%), артериальная гипертензия (53,3%). Среди заболеваний дыхательной системы чаще встречались простой необструктивный бронхит (32%), хронический обструктивный бронхит (ХОБ, 26,7%) и аллергическая риносинусопатия (50,6%). При этом 35,6% пациентов из 1-й группы и 13,3% из 2-й группы имели как минимум 3 заболевания. Среди пациентов со стероидозависимой БА у 4 больных была язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, у 3 — сахарный диабет, у 7 — синдром Иценко–Кушинга.

Выявляя причины тяжелого обострения БА у изученного контингента больных, мы отметили, что до госпитализации из 75 пациентов только 14 (18,7%) человек получали адекватную терапию, 61 (81,3%) пациент не получал адекватной терапии, что привело к тяжелому обострению БА (табл.1).

Особо следует подчеркнуть, что среди 75 пациентов 8 больных принимали теофедрин, что сопровождалось появлением эфедриновой зависимости. Одному пациенту периодически назначались инъекции дипроспана, приведшего к угнетению функции коры надпочечников. В 84% случаев пациенты демонстрировали неправильную технику ингаляции препаратов, что наряду с неадекватной терапией было причиной развития тяжелого обострения БА.

Эффективность комбинированной НТ наряду с динамикой клинических симптомов заболевания (удушье, хрипы в легких, затрудненное дыхание, кашель, количество и качество мокроты по шкале от 0 до 3 баллов) и потребности в дополнительных ингаляциях β_2-агонистов, оценивалась по динамическому мониторингу *PEF* (пикфлоуметр *Mini-Wright®*, *"Clement Clarke")* и исследованию показателей спирометрии (спирограф *"Vitalograf 2120")*.

Таблица 1

Характеристика базисной терапии, получаемой больными на догоспитальном этапе

Пациенты	Адекватная терапия	Неадекватная терапия		
		нерегулярная терапия	отсутствие базисной терапии ИГКС	недостаточная доза ИГКС
1-я группа	9 (20%)	8 (17,8%)	12 (26,7%)	16 (35,5%)
2-я группа	5 (16,7%)	7 (23,3%)	10 (33,3%)	8 (26,7%)

Для оценки степени системного действия и нежелательных эффектов ингаляционных β_2-агонистов всем больным проводилась ЭКГ в 12 отведениях с автоматическим вычислением ЧСС и продолжительности интервала *Q–Tc* при помощи встроенного в электрокардиограф микропроцессора (*MAG6,* фирмы "*Marquett*", США). Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру осуществлялось с помощью системы, состоящей из регистратора МТ200 и рабочей станции фирмы "*Shiller*" (Швейцария). Кроме того, проводилась регистрация нежелательных явлений с оценкой субъективных проявлений (тремор, ощущение сердцебиения) и объективных данных (ЧСС, уровень АД). В связи с тем что гипоксия в значительной степени увеличивает риск развития ишемии миокарда и аритмий, связанных с использованием высоких доз β_2-агонистов, проводился контроль величины SaO_2 (пульсоксиметр "Оксипульс-01", Россия). В связи с тем что аритмогенное действие бронхолитиков может быть связано с гипокалиемией, проводилось динамическое наблюдение за уровнем калия крови.

Современные ИГКС имеют высокий индекс безопасности, если они используются в средних терапевтических дозах. Однако доза СП через небулайзер на порядок выше, чем при использовании ДИ. Отсюда вытекает необходимость в контроле возможного развития угнетения функции коры надпочечников, остеопороза и задержки роста детей (системные нежелательные явления), кандидоза полости рта, дисфункции и охриплости голоса, раздражения слизистой и связанного с ним кашля (местные нежелательные явления). Параметры функции коры надпочечников являются чувствительными маркерами при оценке системных эффектов ИГКС [10]. В связи с этим для оценки безопасности применения СП через небулайзер всем пациентам, не получавшим преднизолон внутрь, проводилось динамическое определение базального уровня кортизола в плазме крови радиоиммунным методом, а также изучалась и экскреции его с мочой. При приеме СГКС исследовался уровень 17-кетостероидов мочи до и по окончании НТ, а также осуществлялся динамический контроль при снижении дозы СГКС. Влияние СП на кальциевый обмен оценивали по динамике содержания кальция и его ионизированной фракции (iCa^{2+}) в сыворотке крови и суточной экскреции кальция с мочой. Также проводилось обследование ЛОР-органов и исследование микрофлоры полости рта на грибы рода Кандида.

Для лечения тяжелого обострения БА нами была применена НТ бронхолитиками и СП, которая осуществлялась через струйный, активированный вдохом, небулайзер *Pari LC Plus/Pari TurboBOY/ (PARI GmbH, Германия)*. Данный тип небулайзера осуществляет эффективную непрерывную ингаляцию за 10–15 мин, сокращает время ингаляции за счет высокой скорости распыления — до 0,44 мл в 1 мин, создает оптимальную дисперсность аэрозоля (средний размер частиц 3,8 мкм, доля частиц до 5 мкм 65%) [9].

Выбор бронхолитика осуществлялся с учетом сопутствующего заболевания и возраста пациента. В молодом и среднем возрасте без сопутствующей патологии применялся 0,1% раствор фенотерола гидробромида (Беротек®, "*Boehringer Ingelheim Ltd.*") или сальбутамол (Стери-Неб® Саламол®, "*Baker Norton Ltd.*", Вентолин® Небулы®, "*GlaxoWellcome*"). Пациентам пожилого возраста при сочетании БА с ХОБ препаратом выбора был комбинированный препарат Беродуал® ("*Boehringer Ingelheim Ltd.*"), а при сочетании с ИБС и артериальной гипертензии назначался Беродуал® либо ипратропиум бромид (Атровент®, "*Boehringer Ingelheim Ltd.*").

После первой ингаляции бронхолитика прирост ПСВ более 50% был отмечен лишь у 15 пациентов. Повторные ингаляции в течение 1-го часа потребовались 58 пациентам с приростом ПСВ менее 50% от исходных величин. При отсутствии эффекта и выраженной тяжести состояния в 1-й час бронхолитики через небулайзер применялись повторно через 20–30 мин. В случае неэффективности монотерапии β_2-агонистами к ним добавляли атровент в дозе 2 мл или заменяли на беродуал (1–2 мл), что позволяло получать быстрый и пролонгированный эффект. Первые 6–12 ч бронхолитическая терапия проводилась "по требованию", после улучшения состояния — каждые 4–6 ч. Стартовые дозы бронхолитиков в 1-й и 2-й группах не различались. Начальная доза беротека была 500 мкг (0,5 мл). При недостаточном бронхорасширяющем эффекте начальные дозы увеличивали до 1000 мкг (1 мл), изредка до 2000 мкг (2 мл). В случае неэффективности монотерапии β_2-аго-

нистами к ним добавляли атровент в дозе 2 мл (1 мл раствора содержит 0,25 мг ипратропиума бромида) или заменяли на беродуал 1–2 мл (1 мл раствора содержит 0,25 мг ипратропиума бромида и 0,5 мг фенотерола гидробромида). Суточная доза беротека, беродуала была несколько выше в 1-й группе, однако статистически достоверных различий не выявлено ($p>0,05$). С улучшением состояния пациента уменьшалась потребность в бронхолитической терапии, что давало возможность снижать разовую и соответственно суточную дозы бронхолитика. В среднем снижение дозы бронхолитика происходило на 5–6-й день вне зависимости от препарата. Продолжительность бронхолитической НТ в 1-й группе составила 12,8±0,7 дня (7–23 дня). Во 2-й группе продолжительность бронхолитической НТ составила 9±0,47 дня (5–16 дней). Отмечена статистически достоверно большая продолжительность бронхолитической НТ в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p<0,05$). Эта тенденция прослеживается и в отношении общей (кумулятивной) дозы бронхолитика через небулайзер в этой группе, что связано с тяжелыми больными, требующими более длительного проведения бронхолитической НТ.

В обеих группах в качестве противовоспалительной терапии назначали единственный, зарегистрированный в России ИГКС для ингаляции через небулайзер препарат — суспензию пульмикорта (будесонид, фирма "*AstraZeneca*", Швеция) дважды в сутки после ингаляции раствора бронхолитика. СГКС не назначали, за исключением 20 больных со стероидозависимой БА. В 1-й группе начальная разовая доза СП колебалась от 1 до 4 мг (2–8 мг/сут), во 2-й группе — от 1 до 2 мг (2–4 мг/сут). Не наблюдалось достоверных различий по начальной стартовой и суточной дозам СП. Тем не менее отмечена достоверно большая кумулятивная доза СП, полученная пациентами 1-й группы (37,4±1,9 мг), в сравнении с пациентами 2-й группы (26±3,05 мг), что объясняется тем, что в 1-й группе были пациенты, которым снижали принимаемые внутрь СГКС.

При отработке доз мы начинали с рекомендуемой дозы 2 мг/сут, но большинству пациентов на 2-й день приходилось увеличивать дозу СП до 3–4 мг/сут. Средняя продолжительность НТ СП у этих пациентов составила 13 дней. При назначении СП в дозе 3 и 4 мг только 5 пациентам из 49 потребовалось увеличить дозу до 4–5 мг/сут, остальным пациентам не потребовалось увеличения дозы пульмикорта, снижение дозы наступало на 6-й день НТ. Средняя продолжительность НТ СП составляла 10–11 дней. 3 пациентам из 1-й группы со стероидозависимой БА назначали суспензию пульмикорта в дозе 6–8 мг/сут. Длительность терапии у таких пациентов колебалась от 8 до 14 дней.

Таким образом, при анализе режима назначения ингаляций СП через небулайзер доказано, что оптимальной начальной дозой как в 1-й группе, так и во 2-й является 2 мг, суточной — 3–4 мг. Небольшое число наблюдений пациентов, получавших пульмикорт через небулайзер в дозе 6–8 мг, не позволяет достоверно оценить ее эффективность.

Больные получали дозу СП не фиксированную, а изменяющуюся в зависимости от состояния пациента и динамики показателей ФВД. Снижение дозы происходило в среднем на 5–6-й день НТ. Дозы СП снижались плавно до полной отмены с переводом на ИГКС через дозированный ингалятор. Продолжительность НТ СП в 1-й группе колебалась от 7 до 20 дней (11,53±0,42 дня), во 2-й группе — от 5 до 12 дней (8,57±0,63 дня).

Большая продолжительность НТ в 1-й группе и более высокая кумулятивная доза объясняется не только тяжестью течения БА, но и наличием пациентов со стероидозависимой БА. У этих больных длительность лечения составляла от 9 до 20 дней (13±0,72 дня). У остальных пациентов 1-й группы продолжительность НТ СП колебалась от 7 до 14 дней (10,5±0,34 дня).

После окончания НТ СП все пациенты переводились на терапию ингаляционными ГКС в дозе 800–1200 мкг. В основном применялись следующие ИГКС: будесонид — Пульмикорт® турбухалер® (*"AstraZeneca"*, Швеция) по 400–600 мкг дважды в сутки — в 77,3% случаев, флютиказона пропионат — Фликсотид® (*"GlaxoSmithKline"*, Великобритания) по 500 мкг дважды в день — в 16% случаев, беклометазона дипропионат — Беклазон (*"Norton Healthcare Ltd."*, Великобритания) по 250 мкг 4 раза в сутки — в 6,7% случаев.

Изучалась возможность снижения дозы принимаемых внутрь СГКС на фоне ингаляции СП через небулайзер 20 больным, длительно получавшим СГКС, у которых ранее неоднократная попытка уменьшить поддерживающую дозу гормонов приводила к обострению заболевания. Для 7 из них это было необходимо в связи с развитием системных побочных эффектов (артериальная гипетнезия, сахарный диабет, стероидные язвы желудка и синдром Иценко–Кушинга).

Степень снижения суточной дозы СГКС при лечении СП через небулайзер зависела от исходной поддерживающей дозы и длительности предшествующей глюкокортикостероидной терапии. При сочетанном применении СГКС внутрь и СП через небулайзер первым происходило снижение дозы СГКС. Оптимальным является назначение фиксированной (4 мг/сут) дозы СП первые 7–9 дней до достижения стабильного улучшения состояния пациента и улучшения показателей ФВД (фиксированная доза СП в ряде случаев может быть увеличена до 8 мг/сут) (см. рисунок).

Суточная доза СГКС уменьшалась медленно под контролем данных клинического, лабораторного и инструментального обследования больных. Снижение дозы СГКС не вело к уменьшению содержания 17-КС в суточной моче, а наоборот, сопровождалось их возрастанием с 32,02±7,7 до 48,6±6,7 мкмоль/с

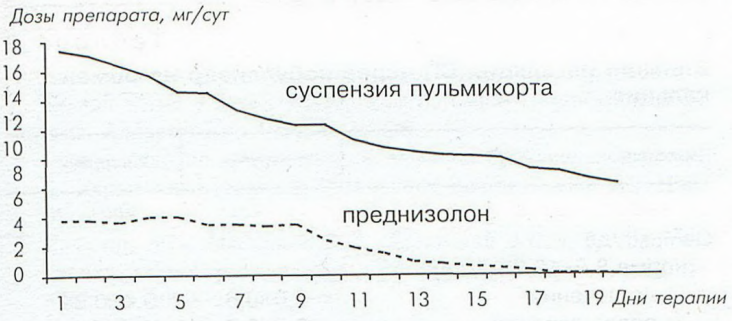


Рис. Снижение дозы СГКС на фоне НТ СП.

(p>0,05) (норма у мужчин — 27,7–79,7 мкмоль/с, у женщин — 17,4–55,4 мкмоль/с). Снижение дозы СГКС проходило без ухудшения ФВД и состояния больных. Достоверно повысились показатели ФВД: значения PEF возросли на 41,5%, изменения значения FEV_1 составили 28,6% от исходных значений (p<0,05). В дальнейшем плавное снижение дозы преднизолона чередовалось со снижением дозы СП через небулайзер. Длительность НТ СП в среднем составила 13 дней (9–20 дней).

На фоне НТ 19 пациентам из 20 стероидозависимой БА удалось снизить дозу принимаемых внутрь ГКС с 15,4 до 6,2 мг/сут: на 100% удалось снизить дозу 2 пациентам, более 50% от начальной дозы — 11 пациентам, менее 50% от начальной дозы — 6 пациентам. Таким образом, 13 (65%) больным удалось снизить дозу преднизолона более чем на 50% от начальной дозы.

По окончании НТ СП все пациенты переводились на ИГКС через ДИ в дозе 800–1200 мкг/сут и на этом фоне им продолжалось плавное снижение дозы преднизолона.

У всех 75 пациентов, получавших НТ, отмечена положительная динамика симптомов (p=0,04). При оценке динамики клинических симптомов отмечено улучшение клинического состояния больных к 5–7-му дню лечения. На фоне НТ отмечалось сокращение количества дополнительных ингаляций короткодействующих β_2-агонистов в среднем в 4–5 раз: в 1-й группе с 7,8±0,84 до 1,4±0,3 ингаляции, во 2-й группе с 8,2±0,66 до 1,2±0,01 ингаляции (p<0,05).

Наблюдалась положительная динамика показателей ФВД, свидетельствующая об улучшении бронхиальной проходимости и вентиляционной способности легких. В целом по окончании НТ отмечен достоверный прирост значений PEF и FEV_1 в обеих группах (p<0,05) (табл.2).

В связи с тем что большие дозы бронхолитиков могут оказывать нежелательные эффекты на сердечно-сосудистую систему, первым оценочным тестом явилось определение ЧСС. После первой ингаляции бронхолитика, за исключением атровента, наблюдалось учащение сердцебиения. В дальнейшем отмечалось стойкое снижение ЧСС. Нежелательные явления в виде сердцебиения и тремора после первой ингаляции бронхолитика наблюдалось у 15 пациентов из 45 в 1-й группе и у 13 пациентов из 30 во 2-й. Сердцебиение чаще возникало при ингаляции раствора беротека, тремор — при ингаляции беротека и беродуала. Наблюдаемые явления были кратковременными и не требовали отмены препарата. При появлении тремора и сердцебиения у большинства пациентов ограничились лишь снижением дозы того же самого бронхолитика. После коррекции дозы бронхолитика нежелательные явления не возобновлялись. 5 пациентам заменили бронхолитик: 3 пациентам — на беродуал, 2 пациентам — на сальбутамол.

Наряду с изучением ЧСС очень важным критерием является оценка уровня артериального давления (АД). Не отмечено повышения уровня АД на фоне применения различных доз бронхолитиков. Адекватно подобранная бронхолитическая НТ не вызывает повышения как систолического АД, так и диастолического АД даже у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией.

Уже в течение первых суток на фоне бронхолитической терапии отмечалось возрастание SaO_2 на 3,4% (p>0,05). По окончании курса НТ отмечен статистически достоверный (p=0,04) прирост SaO_2 на 4,66% по сравнению с исходной величиной. Нор-

Таблица 2

Динамика основных показателей ФВД (в %) на фоне НТ

Показатель ФВД	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
	исходно		после лечения	
PEF	29,4±4,2	28,6±2,8	70,6±2,2*	82,4±3,2*
FVC	68,4±4,9	73±5,7	82,3±3,9	101,7±3,4
FEV_1/FVC	70,6±3,4	80,6±6,2	74±4,7	87,4±5,8
FEV_1	35,6±5,1	34,5±2,3	62,3±2,6*	75,4±2,4*

* p<0,05 достоверность различий в сравнении с исходными значениями.

мальным показателем SaO_2 считалась величина 96–98%.

В ходе анализа ЭКГ, до применения бронхолитической НТ, у 93,3% пациентов из 1-й группы и у 90% пациентов 2-й фиксировали разнообразные нарушения ритма: синусовая тахикардия, суправентрикулярная (СЭ) и желудочковая (ЖЭ) экстрасистолия.

После окончания курса НТ отмечено снижение количества СЭ как в 1-й группе (с 73,3 до 35,6%), так и во 2-й (с 80 до 40%). Сократилось количество и ЖЭ в обеих группах (с 44,5 до 20% в 1-й группе и с 53,3 до 23,3% во 2-й). Таким образом, по данным ЭКГ по Холтеру не выявлено убедительной связи между применением бронхолитика через небулайзер и зарегистрированными нарушениями ритма. Вместе с тем адекватный выбор бронхолитика и подбор дозы привели к уменьшению числа как СЭ, так и ЖЭ. При анализе частоты депрессии сегмента *ST* у больных БА в сочетании с ИБС обращает на себя внимание, что ишемия миокарда в виде горизонтальной депрессии сегмента *ST* более 1 мм наблюдалась лишь в 2 случаях. Мы отнесли их за счет применения β_2-агонистов и в качестве бронхолитической терапии назначили холинолитик — ипратропиум бромид.

Учитывая, что при использовании β_2-агонистов возможно удлинение интервала *Q–T*, осуществлялся контроль за его изменением. У пациентов 1-й группы было отмечено изменение его значений с 431±9,3 до 435,5±13,1 мс, однако разница оказалась недостоверной (p=0,3), во 2-й группе отмечено его достоверное укорочение с 427,2±11,5 до 410,8±3,7 мс (p<0,05).

Наблюдение в динамике за уровнем калия крови не выявило статистически значимых различий в его концентрации по сравнению с исходными значениями: в 1-й группе с 4,45±0,05 до 5,1±0,2 ммоль/л и во 2-й с 4,78±0,3 до 4,63±0,02 ммоль/л (p>0,05).

Анализируя влияние курсовой дозы СП на функцию коры надпочечников, мы не отметили статистически значимой динамики концентрации кортизола плазмы крови в обеих группах. Регистрировалось незначительное снижение (на 11,6%) уровня базального кортизола с 427,7±43,8 до 378,2±34,1 нмоль/л в 1-й группе (p>0,05) и его возрастание (на 15,7%) с 398,2±39,1 до 460,8±22,4 нмоль/л во 2-й группе (p=0,08) (норма 150–720 нмоль/л). Аналогичные изменения наблюдались относительно суточной экскреции кортизола с мочой (в 1-й группе снижение со 139,6±39,2 до 116,6±22,1 нмоль/с; p=0,66) и тенденция к его возрастанию во 2-й группе — с 166,4±36,6 до 215,9±18,4 нмоль/с (p=0,07) (норма 120–400 нмоль/с).

Изучение кальциевого обмена не выявило существенных изменений его концентрации, более низкое содержание в сыворотке крови отмечено у пациентов 1-й группы (табл.3).

В целом ингаляции СП через небулайзер хорошо переносились пациентами. Из 75 больных только у 4 (5,3%) наблюдались нежелательные явления в виде кратковременного раздражения слизистой глотки, трахеи и связанный с этим явлением кашель, а у 2 (2,7%) больных — охриплость голоса, что не потребовало отмены препарата. Анализируя случаи выявления орофарингеального кандидоза, не было отмечено влияния короткого курса НТ СП на частоту встречаемости (r=0,16).

Таблица 3

Влияние ингаляции СП через небулайзер на обмен кальция

Показатель	1-я группа	2-я группа
Ca^{2+}, мг/дл (норма 8,5–10,5 мг/дл):		
до лечения	8,0±0,6	9,4±0,34
после лечения	8,5±0,7	9,8±0,3
p	>0,05	0,08
iCa^{2+}, ммоль/л (норма 1–1,3 ммоль/л):		
до лечения	0,93±0,4	1,1±0,6
после лечения	1,15±0,1	1,7±0,5
p	0,6	0,3
Суточная экскреция Ca^{2+}, мг/с (100–300 мг/сут):		
до лечения	280,3±12,8	246,2±9,8
после лечения	265,1±11,4	238,2±10,7
p	0,06	>0,05

В заключение надо сказать, что 54 (72%) пациента оценили на отлично эффективность и удобство использования небулайзера, 17 (22,7%) пациентов дали хорошую оценку и всего 4 (5,3%) пациента — удовлетворительную.

Выводы

1. Комбинированная НТ бронхолитиками и СП высокоэффективна в лечении тяжелого обострения как у больных среднетяжелым, так и тяжелым течением БА.
2. Применение СП через небулайзер может быть альтернативой назначению СГКС при лечении тяжелого обострения БА. Суточная и курсовая доза СП зависит от исходной тяжести заболевания, которая определяет и выбор разовой дозы препарата. На фоне короткого курса НТ СП открывается возможность для снижения дозы принимаемых внутрь СГКС при стероидозависимой БА.
3. Показана безопасность курсового применения высоких доз бронхолитиков по отсутствию кардиотоксического действия, в том числе у больных с артериальной гипертензией и ИБС. Введение СП в дозе 2–4 мг/сут не вызывает угнетения функции надпочечников, что характеризует безопасность ее применения. Отмечена хорошая переносимость бронхолитиков и СП через небулайзер.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Коростовцев Д.С., Макарова И.В.* Смертность при бронхиальной астме у детей. Материалы по Санкт-Петербургу за 24 года. Аллергология 1999; 1: 19–26.
2. Руководство по диагностике и лечению бронхиальной астмы — Expert panel report–2: Пер. с англ. под ред. проф. А.Н.Цой. М.; 1998.
3. *Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др.* Бронхиальная астма: руководство для врачей России. Consilium Medicum 2000; 2 (1): 11–21.
4. *Чучалин А.Г.* Тяжелые формы бронхиальной астмы. Тер. арх. 2001; 3: 5–9.
5. *Чучалин А.Г.* (ред.) Бронхиальная астма. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
6. *Чучалин А.Г.* (ред.) Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. М.: Атмосфера; 2002. 113–129.
7. The British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement. Thorax 1997; 52 (suppl.1): 1–21.
8. *Holgate S.T., ed.* Difficult asthma. London: Dunitz Martin LTD; 1999.
9. *Kendrick A.H., Smith E.C., Wilson R.S.E.* Selecting and using nebuliser equipment. Thorax 1997; 52 (suppl.2): S92–S101.
10. *Pedersen S.* Study with nebulised budesonide. In: Budesonide nebulising suspension. Oxford clinical communications. Oxford; 1989. 25–27.

Поступила 20.10.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–07:616.12–008.3–072.7

В.Н.Марченко, В.И.Трофимов, В.А.Александрин, Л.А.Носкин, В.В.Пивоваров

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, ООО "Интокс"

INFLUENCE OF FUNCTIONAL TESTS ON THE HEART RATE VARIABILITY IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

V.N.Marchenko, V.I.Trophimov, V.A.Alexandrin, L.A.Noskin, V.V.Pivovarov

Summary

An analysis of influence of functional tests (6 or 12 breathings per minute) and inhaled fenoterol on the heart rate variability (HRV) was performed in 64 moderate bronchial asthma (BA) patients with subsiding exacerbation and in 42 healthy individuals. We evaluated FEV_1, PEF, FEF_{50}, FEF_{75} and HRV using the frequency analysis. Enhanced sympathetic (in the 6 breathings per minute test) and parasympathetic influences (in the 12 breathings per minute test) on the chronotropic cardiac function were noted.

The sympathetic influence on the heart rate after the inhalation of fenoterol was shown in the BA patients. Combination of both the tests allowed to reveal latent disturbances of the sympathetic and parasympathetic components of the heart rate regulation in the BA patients (relative sympathetic and parasympathetic insufficiency). A reliable correlation was found between the parameters of the bronchial passability and HRV, which permitted to assume a united neuro-vegetative regulation of the cardiac-and-respiratory system.

Резюме

Проведен анализ влияния функциональных проб 6 и 12 дыханий в минуту, ингаляции фенотерола на показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) у 64 больных бронхиальной астмой средней тяжести течения в фазе затихающего обострения и 42 практически здоровых лиц. Оценивали показатели бронхиальной проходимости: $ОФВ_1$, ПОС, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$ и частотного анализа ВСР. Установлено усиление влияния симпатического отдела (при пробе 6 дыханий в минуту) и парасимпатического отдела (при пробе 12 дыханий в минуту) вегетативной нервной системы на хронотропную функцию сердца. Показан эффект симпатизации на сердечный ритм ингаляции фенотерола у больных бронхиальной астмой. Сочетанное применение указанных проб позволило выявить скрытые нарушения симпатического и парасимпатического компонентов регуляции сердечного ритма у больных бронхиальной астмой (наличие относительной симпатической и парасимпатической недостаточности). Установлены достоверные корреляционные связи между показателями бронхиальной проходимости и ВСР, что позволило высказать предположение о единой нейровегетативной регуляции кардиореспираторной системы.

Несмотря на успехи современной фармакологии бронхиальная астма (БА) остается одной из актуальнейших проблем пульмонологии, заболеваемость которой в последние годы постоянно увеличивается [10].

Немаловажное значение в компенсации состояния больных БА отводится сердечно-сосудистой системе, которая в силу тесной анатомической и функциональной связи с дыхательной системой рассматривается как объединенная кардиореспираторная система [4]. Одним из основных показателей функционирования данной системы служит сердечный ритм. Он является реакцией организма на различные раздражители внешней и внутренней среды, что обусловлено адаптивной ролью сердечно-сосудистой и дыхательной систем [2] и регулируется многочисленными механизмами [8], являясь индикатором нейрогуморальных влияний в организме. Имеются лишь единичные публикации, посвященные состоянию вегетативной нервной регуляции у больных БА, хотя еще в 1992 г. *G.S.Garrard и соавт.* [11] показали наличие у больных БА дисфункции вегетативного влияния на сердечный ритм. Анализ вариабельности сердечного ритма, получивший все более широкое применение в клинической практике [9], является достаточно простой методикой и представляет собой самостоятельную характеристику сердечной функции [6]. Статистические и волновые характеристики ритма сердца в покое позволяют определить активность симпатического и парасимпатического каналов регуляции [7], а проведение функциональных проб дает возможность получить важнейшую информацию о вегетативном обеспечении и вегетативной реактивности [5]. Особый интерес к сердечному ритму связан также с возможным кардиотоксическим действием наиболее часто используемых в пульмонологии препаратов [1].

В связи с этим целью работы явилось изучение показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных БА и влияние на них функциональных проб.

Обследованы 64 больных БА (мужчин 34, женщин 30, средний возраст 30,1±1,71 года) и 42 здоровых пациента (мужчин 19, женщин 23, средний возраст 30,3±2,53 года). БА диагностировали согласно критериям, предложенным международными согласительными документами [3], классификации *А.Д.Адо* и *П.К.Булатова* (1969), дополненной *Г.Б.Федосеевым* (1984). Все больные имели среднюю тяжесть течения заболевания, находились в фазе затихающего обострения и не имели сопутствующих заболеваний, способных оказать влияние на вегетативную регуляцию сердечного ритма. Больные получали терапию ингаляционным β_2-агонистом фенотеролом, которая с целью уменьшения влияния препарата на ВСР отменялась за 12 ч до исследования. Бронхиальную проходимость оценивали по показателям спирометрии: $ОФВ_1$ и скоростным показателям выдоха ПОС, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$.

Частотный анализ (*frequency domains*) ВСР оценивали с использованием комплекса "Артериокардиоритмограф" (ООО "Интокс", Санкт-Петербург). Рассчитывали следующие показатели [7]: TP, $мс^2$ — общую мощность спектра в диапазоне до 0,4 Гц; VLF, $мс^2$ — мощность спектра в особо низкочастотном диапазоне колебаний <0,04 Гц, отражающую активность высших надсегментарных центров вегетативной регуляции и гуморальных факторов, LF, $мс^2$ — мощность спектра в низкочастотном диапазоне колебаний от 0,04 до 0,15 Гц, обусловленную активностью симпатических модуляторов; HF, $мс^2$ — мощность спектра в высокочастотном диапазоне колебаний от 0,15 до 0,4 Гц, связанную с дыханием и обусловленную вагусными влияниями, LFn и HFn — величины низко- и высокочастотного спектра в нормированных единицах: LFn=(LF/(TP−VLF)·100 и HFn=HF/(TP-VLF)·100); LF/HF соотношение LF ($мс^2$) /HF ($мс^2$), рассматриваемое как показатель симпатовагусного баланса.

В исходном состоянии всем пациентам проводилось исследование показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и ВСР. Затем были использованы функциональные пробы с задаваемым режимом дыхания, направленные на выявление адаптационных и резервных возможностей вегетативной нервной системы в регуляции сердечного ритма: 6 дыханий в минуту и 12 дыханий в минуту. Они проводились как в исходном состоянии, так и повторно через 15 мин после ингаляции 2 стандартных доз селективного β_2-агониста фенотерола. После пробы с фенотеролом повторно исследовались ФВД и ВСР. Достоверность различий определяли с помощью непарного *t*-критерия Стьюдента. Для оценки связи между показателями использовали коэффициенты линейной корреляции Пирсона (*r*). Различия считали достоверными при $p<0,05$. Статистический анализ проводили на компьютере "*Pentium II-533*" с помощью пакета программ (*MS-Office 2000, Statistica for Windows 95*).

В исходном состоянии (см. таблицу) у практически здоровых лиц не выявлено нарушений бронхиальной проходимости в отличие от больных БА, у которых имелись различной степени нарушения бронхиальной проходимости, о чем свидетельствуют более низкие значения $ОФВ_1$, ПОС, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$ ($p<0,05$).

Показатели ВСР как в абсолютных, так и нормированных единицах в обеих группах не отличались между собой. Имелась лишь тенденция к усилению симпатических и ослаблению парасимпатических влияний на регуляцию сердечного ритма у больных БА, что сопровождалось увеличением у них LF/HF ($p<0,05$) и смещением симпатовагусного баланса в сторону симпатикотонии. В зависимости от значения показателя LF/HF все обследованные были разделены на 3 группы: с ваготонией, нормотонией, симпатикотонией. Как среди больных БА, так и среди здоровых преобладали лица с симпатикотонией: соответственно 46,8 и 45%. В то же время в группе больных БА лица с ваготонией встречались в 2 раза чаще, чем в группе здоровых (соответственно 29,3 и 14,5%).

При анализе зависимостей между показателями ВСР и ФВД (рис.1) у больных БА показатели брон-

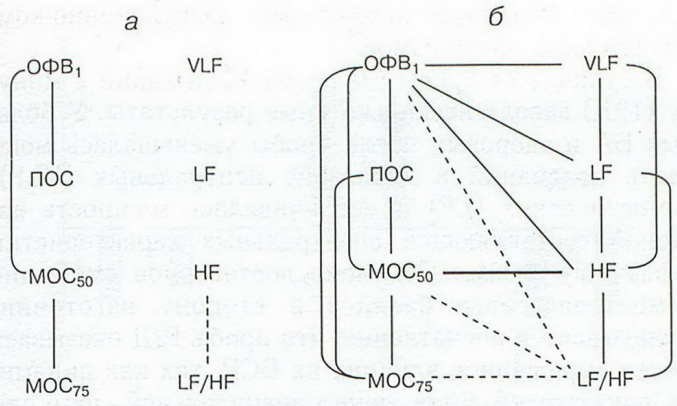


Рис.1. Корреляционные связи между показателями ФВД и ВСР у больных бронхиальной астмой и здоровых в исходном состоянии.

Здесь и на рис.2: *а* — здоровые лица, *б* — больные бронхиальной астмой, сплошная линия — положительная корреляционная связь, пунктирная —отрицательная корреляционная связь.

хиальной проходимости имели достоверные положительные коэффициенты корреляции (r>0,4) с показателями VLF, LF, HF, что говорит об активной роли центрального, симпатического и парасимпатического звеньев регуляции не только сердечного ритма, но и бронхиальной проходимости.

При этом отмечено, что ухудшение бронхиальной проходимости у больных БА наблюдалось при смещении симпатовагусного баланса (LF/HF) в сторону симпатикотонии. В отличие от больных БА у практически здоровых вышеописанные связи выявить не удалось. Следует отметить, что количество корреляционных связей в фоне у больных БА было в 4 раза больше, чем у здоровых лиц, тем самым делая систему регуляции более жесткой.

После ингаляции фенотерола (см. таблицу) у здоровых существенной динамики показателей ФВД не отмечено, в то время как у больных БА выявлено улучшение $ОФВ_1$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$ (p<0,05). Несмотря на это, даже после ингаляции фенотерола показатели ФВД у них оставались достоверно ниже, чем у здоровых (p<0,05). Влияние фенотерола на показатели ВСР было минимальным и проявлялось тенденцией к усилению симпатического и ослаблении парасимпатического влияния на сердечный ритм. Интересным представляется динамики LFn, HFn, LF/HF в процентах к исходному уровню. У практически здоровых динамика была незначительной, а у больных БА отмечено увеличение LF (на 13%) и LF/HF (на 37%), что способствовало у них нарастанию симпатикотонии, о чем свидетельствует достоверно высокое по сравнению со здоровыми значение LF/HF (p<0,05).

После фенотерола произошла перестройка структуры корреляционных связей (рис.2). У больных отмечено увеличение зависимости показателей ФВД от центральных влияний на ритм сердца (VLF) и исчезновение зависимости показателей ФВД от активности парасимпатического звена регуляции и показателя симпатовагусного баланса.

Отмечено, что коэффициенты корреляции (r) между остальными показателями под влиянием фенотерола увеличились с 0,4 до 0,62. У здоровых лиц появилась прямая связь $МОС_{50}$ с симпатическим контуром регуляции сердечного ритма.

Таблица 1

Показатели ФВД и ВСР у здоровых и больных БА до и после ингаляции фенотерола.

Показатель	Здоровые (n=64)		БА (n=42)	
	до	после	до	после
	I	II	III	IV
$ОФВ_1$, %	110,4±2,6	114,2±2,9	87,7±2,6*	102,1±3,3 **,***
ПОС, %	104,6±3,3	109±5,8	89±2,4*	103,1±2,8**
$МОС_{50}$, %	99,1±4,6	113,9±5,6	66,7±3,5*	85,6±5,2 **,***
$МОС_{75}$, %	97,9±7,7	115±12,6	64,1±3,9*	77,4±5,9 **,***
VLF, мс^2	668±77,6	571±162	615±72	677±98,7
LF, мс^2	649±67,2	852±212	829±112	1038±183
HF, мс^2	1163±309	1284±415	858±119	1041±246
LFn, %	46,1±5,51	38,3±7,4	52,4±2,36	55,5±3,3
HFn, %	51,2±5,3	58,9±7,3	43,7±2,22	40,7±3,06
LH/HF, усл.ед.	1,41±0,31	1,18±0,55	2,13±0,3*	2,24±0,38 ***

Примечание. Достоверность различий p<0,05: * — между I–III, ** — между II–IV, *** — между I–II или III–IV.

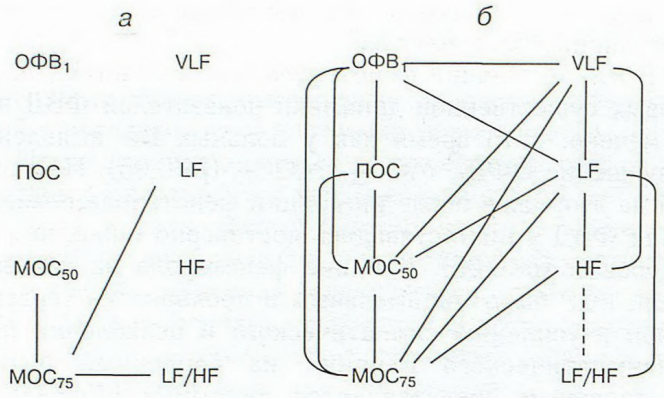


Рис.2. Корреляционные связи между показателями ФВД и ВСР у больных бронхиальной астмой и здоровых после ингаляции фенотерола.

При проведении пробы 6 дыханий в минуту (6Д) отмечена однонаправленная динамика показателей ВСР у больных БА и здоровых как до, так и после ингаляции фенотерола. Она проявлялась в уменьшении мощности спектральных колебаний в диапазоне центральных и парасимпатических составляющих сердечного ритма в сочетании с усилением мощности в диапазоне симпатических волн. Наиболее значительные изменения касались именно этого показателя, который увеличился при пробе 6Д: у здоровых в 10 раз, у больных БА в 8,5 раза. Динамика вагусного компонента в обеих группах была менее значительной. Наиболее демонстративной является динамика LFn, HFn, LF/HF, представленная на рис.3.

Как видно, прирост симпатического компонента у больных БА был менее выражен, чем у здоровых лиц, при одинаковой реакции вагусной составляющей. Еще большая разница в динамике этого показателя отмечена после стимуляции β_2-адренорецепторов фенотеролом. При повторно проведенной пробе 6Д у здоровых отмечено увеличение прироста LF-составляющей, что может быть обусловлено суммарным эффектом пробы 6Д и влиянием ингаляции фенотерола. У больных БА такого прироста не выявлено, что, по нашему мнению, может быть связано с истощением компенсаторных возможностей симпатического отдела вегетативной нервной системы. Это находит подтверждение при анализе динамики показателя LH/HF, который демонстрировал значительное смещение симпатовагусного баланса в сторону симпатикотонии. У практически здоровых этот показатель увеличился при пробе 6Д в 22 раза, что почти с 3 раза больше, чем у больных БА. После ингаляции фенотерола у практически здоровых лиц, обладающих нормально функционирующей симпатической нервной системой, наблюдалось увеличение LF/HF в 31 раз в отличие от больных БА, у которых этот показатель увеличился лишь в 4 раза, что было даже значительно ниже, чем при пробе 6Д до ингаляции фенотерола. Описанный феномен может быть расценен как проявление симпатической недостаточности регуляции сердечного ритма у больных БА, обусловленный истощением адаптационно-компенсаторных механизмов.

В отличие от пробы 6Д проба 12 дыханий в минуту (12Д) давала несколько иные результаты. У больных БА и здоровых после пробы уменьшалась мощность колебаний в диапазоне центральных (VLF), симпатических (LF) и увеличивалась мощность вагусной составляющей спектральных характеристик сердечного ритма. Отмечено достоверное смещение симпатовагусного баланса в сторону ваготонии. Складывается впечатление, что проба 12Д оказывает менее выраженное влияние на ВСР, так как динамика показателей была менее значительной, чем при пробе 6Д. Наибольший интерес представляли изменения показателей LFn, HFn, LF/HF (рис.4).

Мы не выявили особых различий в динамике симпатической составляющей и показателя LF/HF у здоровых и больных БА. Обращало на себя внимание, что при пробе 12Д прирост показателей у больных БА был большим, чем у здоровых лиц. Более информативной оказалась динамика вагусной составляющей, которая увеличивалась у здоровых на 49%, а у больных БА на 120%. После ингаляции фенотерола динамика показателей ВСР в ответ на пробу 12Д была аналогичной. Однако степень изменения показателей была более выраженной, чем до ингаляции фенотерола. У практически здоровых лиц HFn увеличился на 67%, а у больных БА прирост составил только 92%, даже не достигнув исходного значения, отмеченного при первой пробе 12Д. Это позволило предположить, что у больных БА менее значительный прирост HFn после ингаляции фенотерола в ответ на пробу 12Д может быть связан с относительной парасимпатической недостаточностью регуляции сердечного ритма.

Анализ индивидуальных реакций больных БА выявил различия в реагировании их на пробы в зависимости от исходного вегетативного тонуса. Наибольшая реакция на пробу 6Д была отмечена у лиц с парасимпатотонией, а наименьшая — у лиц с симпатотонией. Проба 12Д вызывала наибольшие отклонения показателей ВСР у лиц с нормотоническим типом регулирования. Фармакологическая проба с ин-

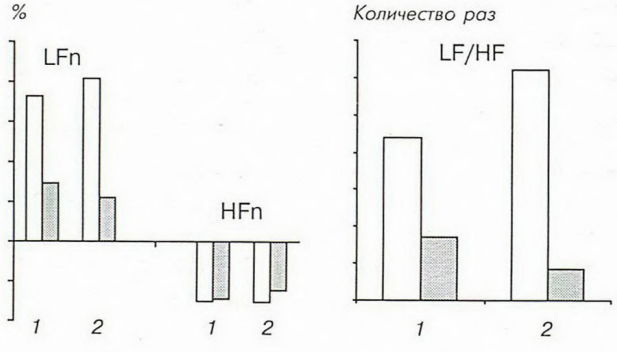


Рис.3. Динамика показателей ВСР у больных бронхиальной астмой и здоровых в ответ на пробу 6 дыханий в минуту.

Здесь и на рис.4: *1* — до ингаляции фенотерола, *2* — после ингаляции фенотерола, светлый столбец — здоровые, темный — бронхиальная астма.

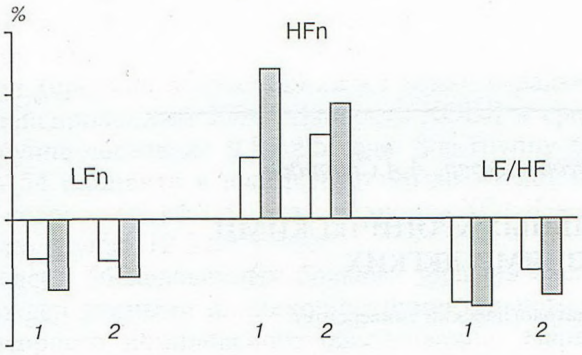


Рис.4. Динамика показателей ВСР у больных бронхиальной астмой и здоровых в ответ на пробу 12 дыханий в минуту.

галяцией фенотерола вызывала наибольшие отклонения LF у лиц с нормотонией, а HF с симпатотонией.

Подводя итоги можно отметить, что указанные пробы, каждая в отдельности в той или иной степени, вызывают изменения показателей ВСР.

Выводы

1. Пробы с задаваемым режимом дыхания способствуют усилению мощности симпатического (6Д) или парасимпатического (12Д) контуров регуляции, тем самым позволяя выявить отдельный вклад каждого из отделов вегетативной нервной системы в хронотропную функцию сердца у обследованных лиц.
2. Ингаляция фенотерола сопровождается усилением влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы на сердечный ритм у больных бронхиальной астмой при минимальном влиянии у практически здоровых лиц.
3. Сочетанное применение проб 6Д, 12Д до и после ингаляции фенотерола дает возможность выявить скрытые нарушения как симпатического, так и парасимпатического компонентов регуляции сердечного ритма у обследованных лиц. Для больных БА характерно наличие как симпатической, так и парасимпатической недостаточности регуляции сердечного ритма.
4. Реакция показателей ВСР на функциональные пробы находится в зависимости от исходного вегетативного тонуса обследованного.
5. Наличие достоверных коэффициентов корреляции между показателями ВСР и ФВД позволяет предположить наличие единой нейровегетативной регуляции кардиореспираторной системы.
6. Увеличение в 4 раза у больных БА числа корреляционных связей позволяет говорить о формировании у них по сравнению со здоровыми жесткой нейровегетативной регуляции кардиореспираторной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.* Роль β_2-агонистов при лечении больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы. Тер. арх. 2000; 2: 75–78.
2. *Березный Е.А., Липовецкий Б.М.* Динамика сердечного ритма и его вариабельность при велоэргометрии у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1997; 7: 29–32.
3. Бронхиальная астма. Глобальная инициатива. Пульмонология 1996; 1–165.
4. *Дмитриева Н.В., Бобров А.Ф., Базиков В.И. и др.* Оценка кардиореспираторной системы при текущем контроле функционального состояния человека. Физиология человека 1995; 21 (5): 150–161.
5. *Земцовский Э.В., Матус К.М.* Новые технологии для исследования сердечно-сосудистой системы. Terra Medica 1997; 1: 48–50.
6. Лечение стабильной стенокардии (Рекомендации специальной комиссии Европейского общества кардиологов). Рус. мед. журн. 1998; 1: 3–25.
7. *Руксин В.В., Пивоваров В.В., Кудашев В.Х., Федченко Е.И.* Стандартизация и мониторирование показателей вариабельности сердечного ритма. Terra Medica 1998; 1: 2–7.
8. *Рябыкина Г.В., Соболев А.В.* Анализ вариабельности ритма сердца. Кардиология 1996; 10: 87–97.
9. *Семенов Ю.Н., Баевский Р.М.* Аппаратно-программный комплекс "Варикард" для анализа вариабельности сердечного ритма и перспективы его развития. В кн.: Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI: Тезисы докладов. М.; 1999. 172–174.
10. *Федосеева Г.Б.* (ред.) Бронхиальная астма. СПб: Мед. информ. агентство; 1996.
11. *Garrard C.S., Seidler A., McKibben A. et al.* Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma. Clin. Auton. Res. 1992; 2 (2): 105–111.

Поступила 14.03.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24.-036.12-06:616.12

В.С.Задионченко, З.О.Гринева, И.В.Погонченкова, А.А.Свиридов

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ЛЕГКИХ

Московский государственный медико-стоматологический университет

CARDIAC ARRHYTHMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

V.S.Zadionchenko, Z.O.Grineva, I.V.Pogonchenkova, A.A.Sviridov

Summary

To evaluate frequency, natural history and peculiarities of cardiac arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) under occurring and progressing of chronic cor pulmonale (CCP) 226 patients were examined using daily ECC Holter monitoring, Doppler echocardiography, lung function tests, the blood gas analysis. The data obtained demonstrate a prevalence of supraventricular arrhythmia in COPD patients and suppose that the right heart hypertrophy and/or dilation and the right ventricular diastolic dysfunction greatly contribute to the natural history of supraventricular arrhythmia when CCP developing. Ventricular extrasystole seems to be caused by the left ventricular myocardial metabolic disorders due to the chronic hypoxia.

Резюме

С целью выявления частоты, генеза и особенностей нарушений ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) по мере формирования и прогрессирования хронического легочного сердца (ХЛС) обследовано 226 пациентов с ХОБЛ. Всем больным проведено суточное мониторирование ЭКГ по *Холтеру,* эходопплерокардиография, функция внешнего дыхания, исследовался газовый состав крови. Наши данные свидетельствуют о преобладании наджелудочковых аритмий у больных ХОБЛ и позволяют предположить, что при формировании ХЛС в генезе суправентрикулярных аритмий на первый план выступают гипертрофия и/или дилатация правых отделов сердца и нарушение диастолической функции правого желудочка, а при ЖЭС ведущая роль принадлежит метаболическим нарушениям миокарда левого желудочка вследствие хронической гипоксии.

Основной причиной смерти больных хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) в 80–82% случаев является декомпенсированное легочное сердце [7,8,10]. Примерно половина случаев летальности при сердечной недостаточности приходится на внезапную смерть [2]. Накапливается все больше данных о том, что нарушения ритма сердца часто сопутствуют обструктивным заболеваниям легких и во многих случаях могут определять прогноз жизни пациентов. При этом отмечено приближение частоты возникновения опасных для жизни аритмий у больных при тяжелой дыхательной недостаточности к таковой при остром инфаркте миокарда [12].

При длительной регистрации ЭКГ выявляется высокая частота (89–92%) нарушений ритма сердца (НРС) у больных ХОБЛ. У этих больных имеют место практически все виды нарушений сердечного ритма, а нередко выявляются сочетания нескольких видов аритмий [11]. Наиболее часто встречаются синусовая тахикардия, предсердная экстрасистолия, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия (чаще политопная, "хаотическая", предсердная тахикардия), мерцание и трепетание предсердий; реже — желудочковые нарушения ритма и нарушения проводимости.

Целью настоящей работы было выявление частоты, генеза, особенностей нарушений ритма сердца у больных ХОБЛ по мере формирования и прогрессирования хронического легочного сердца (ХЛС).

Материал и методы

Обследовано 226 пациентов, страдающих ХОБЛ, в частности хроническим обструктивным бронхитом, в стадии обострения. В зависимости от клинико-функционального состояния бронхолегочной и сердечно-сосудистых систем, формирования ХЛС и тяжести его течения, больные ХОБЛ были разделены на три группы. В 1-ю группу вошло 84 больных (41 мужчин, 43 женщин) в возрасте от 39 до 67 лет (средний возраст 54,1±10,5 года) с давностью ХОБЛ (в среднем по группе) 8,8±2,3 года. В начале исследо-

вания во 2-ю группу было включено 88 пациентов (48 мужчины, 40 женщин) в возрасте от 41 года до 73 лет (средний возраст 59,2±9,7 года), страдающих компенсированным ХЛС. Давность ХОБЛ в среднем по группе составила 9,8±2,5 года. 3-ю группу составили 54 пациента в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст 62,1±8,3 года), давность ХОБЛ в среднем по группе 12,5±2,5 года.

У всех обследованных больных диагноз был подтвержден данными клинико-инструментального и лабораторного комплексного обследования. Наряду с общепринятыми методиками были проведены суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с анализом вариабельности сердечного ритма с помощью пакета программ *Astrokard* АО "Медитек" (Россия), эходопплерокардиография с использованием общепринятых методик на универсальном эхокардиографе *SIGMA44* фирмы "*Kontron*" (Франция), определена функция внешнего дыхания на бодиплетизмографе волюметрического типа "*Master Lab*" компании "*Erich Jaeger*" (Германия) методами спирографии, пневмотахографии с регистрацией петли поток–объем и бодиплетизмографии, газовый состав крови микрометодом Аструпа с помощью аппаратов ABL-1 и ABL-2 компании "*Radiometer*" (Дания).

Критерием диагноза ХЛС явилось наличие гипертрофии и (или) дилатации правого желудочка, его диастолической дисфункции при стойкой легочной гипертензии. Характеристики отношения трансмитральных и транстрикуспидальных потоков рассчитывались в автоматическом режиме и рассматривались нами как характеристика диастолической функции левого и правого желудочков. Легочное давление рассчитывали при эхокардиографии: отношение времени до максимальной скорости кровотока на легочной артерии ко всему времени выброса правого желудочка, затем по таблице вычислялось среднее давление в легочной артерии.

В исследование не включали больных с клинико-анамнестическими данными ИБС (отсутствие в анамнезе острых коронарных эпизодов и данных, свидетельствующих о наличии атеросклероза коронарных артерий, депрессии сегмента *ST* при суточном мониторировании ЭКГ), гипертонической болезнью, эндокринными заболеваниями, заболеваниями крови и нарушениями функции почек.

Результаты и обсуждение

Нарушения сердечного ритма по данным суточного мониторирования ЭКГ были выявлены практически у всех обследованных больных.

Синусовая тахикардия у пациентов 1-й группы была отмечена в 39,9% случаев, при компенсированном ХЛС — в 63,6% и при декомпенсации ХЛС встречалась у 87% больных ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно). Среди пациентов всех групп отсутствовало физиологическое ночное урежение частоты сердечных сокращений.

Следует отметить, что наджелудочковые нарушения ритма сердца были зарегистрированы у 69,9% больных ХОБЛ, а желудочковые аритмии — у 48,2%. По мере формирования и прогрессирования ХЛС не только увеличивалось число пациентов с НРС, но и возрастала тяжесть выявляемых аритмий (табл.1). При декомпенсированном ХЛС на фоне прогрессивно нарастающей дыхательной недостаточности, обусловленной как бронхообструкцией, так и рестриктивными изменениями в легких, НРС были выявлены у всех пациентов. Увеличились частота возникновения желудочковой экстрасистолии и степень ее градации, что связано, с одной стороны, с выраженными нарушениями внутрисердечной гемодинамики, а с другой — с повышенной чувствительностью измененного миокарда, как правого, так и левого желудочков сердца, к гипоксии и увеличением очагов эктопической активности на фоне ишемии при снижении парциального напряжения кислорода крови.

Суправентрикулярная экстрасистолия (СВЭС) была выявлена во всех группах больных ХОБЛ. Частота регистрации наджелудочковой экстрасистолии возрастала по мере формирования ХЛС, достигая 79,6% при его декомпенсации. Увеличивалось не только число больных с экстрасистолией, но и ее количество в течение суток. Частая СВЭС в 1-й группе имела место в 15,5% случаев, что достоверно ниже ($p<0,01$), чем во 2-й и 3-й (36,3 и 40,7% соответственно). Групповая СВЭС и пробежки суправентрикулярной тахикардии (СВТ) выявлялись у большего числа больных 2-й и 3-й групп, что достоверно превышало частоту возникновения этих видов НРС среди больных 1-й группы ($p<0,05$). Тяжесть течения ХЛС не оказывала существенного влияния на частоту возникновения групповой СВЭС и СВТ.

Напротив, мерцательная аритмия и предсердный ритм были выявлены только у пациентов с декомпенсированным ХЛС, что, вероятно, обусловлено увеличением полостей сердца, дистрофическими изменениями миокарда и выраженными изменениями гемодинамики у этой группы больных.

Анализ корреляционной зависимости СВЭС и некоторых показателей ФВД и газового состава крови (табл.2) позволил сделать вывод, что в патогенетических механизмах развития СВЭС на ранних стадиях ХОБЛ прослеживается ведущая роль гипоксии, обусловленной выраженной дыхательной недостаточностью обструктивного типа.

Во всех группах больных установлена достоверная обратная связь числа СВЭС с $ОФВ_1$. Так, взаимосвязь СВЭС с $ОФВ_1$ наиболее значима у больных 1-й группы, а у больных декомпенсированным ХЛС она значительно ослабевает, и наоборот, по мере прогрессирования бронхолегочного процесса на этапе формирования ХЛС, и особенно при его декомпенсации, усиливается прямая корреляция СВЭС с остаточным объемом легких (ООЛ) и обратная с жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) — показателя-

Таблица 1

Виды и частота нарушений ритма сердца и проводимости у больных ХОБЛ

Вид аритмии	1-я группа (n=84)		2-я группа (n=88)		3-я группа (n=54)		p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Синусовая тахикардия	33,0	39,9	56,0	63,6	47,0	87,0	<0,05	<0,01	<0,05
Суправентрикулярная экстрасистолия:									
редкая	32,0	38,1	31,0	35,2	21,0	38,9	<0,05	<0,05	н/д
частая	13,0	15,5	32,0	36,3	22,0	40,7	<0,05	<0,01	н/д
групповая	3	3,6	7	7,9	6	11,1	<0,05	<0,01	н/д
Пробежки тахикардии	16	19,0	29	33,0	13	24,7	<0,05	<0,01	н/д
Нижнепредсердный ритм	0	0	0	0	2	3,7	н/д	<0,001	<0,001
Мерцательная аритмия	0	0	0	0	2	3,7	н/д	<0,001	<0,001
Желудочковая экстрасистолия:									
редкая	23	27,4	25	28,4	30	55,5	<0,05	<0,001	<0,001
частая	3	3,6	13	14,7	14	25,9	н/д	<0,05	<0,05
групповая	0	0	2	2,3	5	9,3	<0,001	<0,001	<0,01
политопная	0	0	1	1,1	2	3,9	<0,001	<0,001	<0,05
Желудочковая тахикардия	0	0	0	0	1	1,9			
Нарушения проводимости:									
синоатриальная блокада	2	2,4	3	3,4	0	0	н/д	<0,001	<0,001
атриовентрикулярная блокада	0	0	0	0	1	1,9	н/д	<0,001	<0,001

Примечание. н/д — недостоверно — здесь и в табл.2,3.

ми, отражающими наличие рестриктивных нарушений в легких.

На этом этапе выявляется прямая умеренная зависимость возникновения СВЭС от гиперкапнии.

При формировании ХЛС на первый план выступают изменения внутрисердечной геометрии и гемодинамики, а именно гипертрофия и/или дилатация правых отделов сердца, нарушение диастолической функции правого желудочка. Получена умеренная обратная корреляционная связь СВЭС и соотношения скоростей потоков пассивного наполнения правого желудочка (ПЖ) и систолы правого предсердия (VE/VA ПЖ), что свидетельствует об увеличении частоты СВЭС при углублении диастолической дисфункции правого желудочка и увеличении нагрузки на правое предсердие. Это подтверждается и умеренной достоверной прямой связью СВЭС с диастолическим размером правого предсердия (r=0,41, p<0,05) и со значительным ее усилением с размером правого желудочка и толщиной его стенки (r=0,67, p<0,05) при формировании ХЛС. Корреляционная связь средней степени тесноты между средним давлением в легочной артерией (СрДЛА) и СВЭС имеется только у больных ХОБЛ без ХЛС (r=0,46, p<0,05).

Таблица 2

Корреляционные зависимости суправентрикулярной экстрасистолии с некоторыми показателями ФВД и газового состава крови

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
p_aO_2	–0,45	–0,34	–0,29
p_aCO_2	н/д	н/д	+0,35
ЖЕЛ	н/д	–0,54	–0,66
$ОФВ_1$	–0,42	–0,39	н/д
ООЛ	н/д	+0,46	+0,82

По мере развития ХЛС и особенно на фоне его декомпенсации увеличивалась частота желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) и степень ее градации. Если в первой группе ЖЭС выявлялась всего у 30,9% пациентов и была преимущественно представлена редкими одиночными эктопическими комплексами, то при формировании ХЛС увеличивалась в целом до 44,3% (p<0,05) в основном за счет частой экстрасистолии. При декомпенсации ХЛС частота выявления ЖЭС возрастала до 81,5% (p<0,05) как за счет редкой (55,5%), так и частой (25,9%) экстрасистолии. По мере прогрессирования ХЛС увеличивалась частота выявления ЖЭС высоких градаций, которые не выявлялись у пациентов 1-й группы. Групповые ЖЭС встречались у 2,3% пациентов 2-й группы, тог-

Таблица 3

Корреляционные связи желудочковой экстрасистолии с некоторыми показателями гемодинамики

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
СрДЛА	н/д	+0,29	н/д
VE/VA ПЖ	н/д	–0,46	–0,53
VE/VA ЛЖ	н/д	–0,67	–0,71
Индекс массы миокарда ЛЖ	+0,31	+0,57	+0,64

да как при декомпенсации ХЛС парные ЖЭС выявлялись у 9,3% ($p<0,001$), политопные — у 1,1 и 3,9% соответственно ($p<0,001$). Желудочковая тахикардия была выявлена у одного больного с декомпенсированным ХЛС.

Умеренная достоверная обратная связь ЖЭС с напряжением кислорода крови выявлена только у больных декомпенсированным ХЛС ($r=0,41$, $p<0,05$). Со СрДЛА ЖЭС коррелирует со слабой степенью тесноты у пациентов с компенсированным ХЛС (табл.3).

Имеет место умеренная связь ЖЭС с показателями, отражающими диастолическую функцию ПЖ и, в большей степени, левого желудочка у больных ХЛС. Отсутствует достоверная корреляционная связь ЖЭС с дилатацией и гипертрофией миокарда ПЖ, тогда как с индексом массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) существует прямая связь, причем она усиливается по мере формирования и прогрессирования ХЛС.

Таким образом, можно предположить, что в патогенезе ЖЭС ведущая роль принадлежит изменениям миокарда ЛЖ, возможно метаболическим нарушениям, которые являются следствием хронической гипоксии. Однако нельзя полностью исключить, что причиной перечисленных НРС является ИБС, протекающая атипично (бессимптомная ишемия миокарда).

Нарушения проводимости достаточно редко встречались при всех стадиях развития ХОБЛ. Так, в 1-й и 2-й группах они были преимущественно представлены преходящими синоаурикулярными блокадами II степени с периодикой Самойлова–Венкенбаха в ночные часы. При декомпенсации ХЛС увеличилось число больных с нарушениями внутрижелудочковой проводимости. Атриовентрикулярная блокада была зарегистрирована у 2 пациентов 3-й группы, у одного больного I степени, а у второго — преходящая блокада II степени первого типа (см.табл.1).

Таким образом, наши данные свидетельствуют о преобладании наджелудочковых видов нарушений ритма сердца у больных ХОБЛ в целом, что не противоречит данным литературы [11]. ЖЭС регистрируется преимущественно у пациентов с ХЛС, причем степень ее градации возрастает по мере декомпенсации сердечной недостаточности на фоне ухудшения легочной вентиляции и газового состава крови. Мерцательная аритмия редко встречается у пациентов с изолированными ХОБЛ и возникает при развитии декомпенсированного ХЛС, также как и замещающие ритмы сердца. Не характерны для больных ХОБЛ сложные нарушения проводимости и частота их встречаемости не превышает общепопуляционные [1].

Учитывая увеличение частоты желудочковых нарушений ритма сердца у больных при декомпенсации ХЛС, сравнимое с частотой возникновения их при острой коронарной патологии, была изучена вариабельность сердечного ритма (ВСР) как дополнительный критерий прогнозирования возможной аритмогенной смерти у больных ХОБЛ. Снижение вариабельности ритма интервалов может также свидетельствовать о риске развития и прогрессирования сердечной недостаточности [4–7,9]. Представленные в табл.4 дан-

Таблица 4

Вариабельность сердечного ритма у больных ХОБЛ

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
RRNN, мс*	969,3±149	916,3±152	824,0±143	<0,05	<0,001	<0,01
SDNN, мс	75,0 (67;102)	59,0 (44;67)	51,0 (37;61)	<0,05	<0,01	<0,05
ln (*TP*, мс^2)*	8,1±0,3	7,5±0,1	7,1±0,2	<0,01	<0,001	<0,05
ln (*VLF*, мс^2)*	6,2±0,2	6,6±0,2	6,9±0,2	<0,05	<0,01	н/д
ln (*LF*, мс^2)*	6,8±0,3	6,4±0,2	5,9±0,2	<0,01	<0,001	<0,01
ln (*HF*, мс^2)*	5,8±0,2	5,4±0,1	4,7±0,2	<0,05	<0,001	<0,01
LF/HF	1,1 (0,8;1,4)	1,3 (0,9; 1,7)	1,6 (1,2; 2,1)	<0,05	<0,001	<0,05

Примечание. * - указаны *M±m*, в остальных случаях медиана, в скобках указаны 25-й и 75-й перцентили.

ные отражают прогрессивное ухудшение показателей ВСР по мере формирования и декомпенсации ХЛС у больных ХОБЛ.

Достоверно укорачивался средний за сутки *R–R* интервал *(RRNN)* и стандартное отклонение от *R–R* интервала *(SDNN)*. Эти показатели временного анализа ВСР не достигают значений прогностической значимости, установленной для больных с острыми коронарными патологиями. У больных ХЛС в период обострения бронхообструктивного синдрома такой показатель, как *SDNN,* значительно снижен. При декомпенсации ХЛС значение *SDNN* приближается к критическому и составляет 51,0 (37,0; 61,0).

При спектральном анализе ВСР можно отметить прогрессивное снижение как общей мощности спектра частот *(TF)*, так и его высокочастотной *(HF)* и в меньшей степени низкочастотной *(LF)* составляющих по мере прогрессирования ХЛС. Эти изменения могут соответствовать уменьшению доли парасимпатических влияний на сердце и относительному преобладанию тонуса симпатической нервной системы. Это подтверждается увеличением соотношения низкочастотного спектра к высокочастотному. Если в 1-й группе *LF/HF* составляло 1,1 (0,8;1,4), во 2-й увеличивалось в пользу низких частот до 1,3 (0,9;1,7) ($p<0,05$), а при декомпенсации ХЛС достигало 1,6 (1,2;2,1) ($p<0,01$). Можно отметить достоверное увеличение спектра очень низких частот у больных с ХЛС по сравнению с 1-й группой. Физиологическое значение и факторы, влияющие на мощность в этом частотном диапазоне неясны. Предполагается, что она может зависеть от изменений активности нейрогуморальных систем [4,5]. Сообщалось об относительном повышении мощности в диапазоне *VLF* у больных с хронической сердечной недостаточностью [5].

Таким образом, у больных ХОБЛ ВСР характеризуется значительным снижением вариабельности и общей мощности спектра сердечного ритма за счет низко- и высокочастотной областей. Мощность *HF* связана не только с парасимпатическими влияниями, но и с респираторными, поэтому у больных ХОБЛ, при нарушенном дыхании наиболее чувствителен этот диапазон частот. При развитии и прогрессировании ХЛС наряду с увеличением прогностически неблагоприятных нарушений ритма сердца снижаются показатели ВСР, отмечен дисбаланс вегетативной нервной системы в пользу усиления симпатических влияний при относительном дефиците парасимпатических, даже у больных ХОБЛ без ХЛС при тяжелой степени дыхательной недостаточности. Прогностическая значимость показателей ВСР возрастает при наличии сердечной недостаточности. У пациентов с декомпенсированным ХЛС при ДНIII снижение ВРС достигает критических значений [5]. Поэтому для этой категории больных особенно необходима терапия, направленная на профилактику аритмической смерти. У остальных пациентов, страдающих ХОБЛ, нарушения ВСР менее выражены и следует ожидать их нормализации после улучшения вентиляции легких.

Более выраженные и необратимые изменения ФВД, сопровождающиеся артериальной гипоксией и гиперкапнией, приводят к прогрессированию ХЛС. Наряду с ухудшением легочной вентиляции, гемодинамическими и реологическими нарушениями у больных ХОБЛ увеличивается частота регистрации сердечных аритмий и их вариантов. Данные обследования свидетельствуют о преобладании наджелудочковых нарушений ритма у больных ХОБЛ, ЖЭС регистрируется преимущественно у пациентов, страдающих ХЛС, причем степень ее градации возрастает по мере сердечной декомпенсации на фоне ухудшения легочной вентиляции и газового состава крови. Мерцательная аритмия редко встречается у пациентов с изолированными ХОБЛ и возникают при декомпенсации ХЛС, также как и замещающие ритмы сердца. Не характерны для больных ХОБЛ сложные нарушения проводимости и частота их встречаемости не превышает общепопуляционные.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беркоу З., Флетчер Э.Дж.* Руководство по медицине. М.: Мир; 1997; т.1: 299–355.
2. *Голицын С.П.* Грани пользы и риска в лечении желудочковых нарушений ритма сердца. Сердце 2002; 1 (2): 57–64.
3. *Моисеев В.* Хроническое легочное сердце. Врач 2001; 11: 20–22.
4. *Скворцов А.А., Челмакина С.М., Пожарская Н.И. и др.* Модулирование активности системы нейрогуморальной регуляции при хронической сердечной недостаточности. Рус. мед. журн. 2000; 8 (2): 87–93.
5. *Соколов С.Ф., Малкина Т.А.* Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца. Сердце 2002; 1 (2): 72–75.
6. *Чирейкин Л.В., Шубик Ю.В., Татарский Б.А. и др.* Инструментальные методы обследования больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца. В кн.: Третья конференция по внезапной смерти. М.; 1996. 97.
7. *Чучалин А.Г.* Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т.1: 102–118; т.2: 3–26.
8. *Чучалин А.Г.* Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; СПб: Невский диалект; 1998.
9. *Яблучанский Н.И., Кантор Б.Я., Мартыненко А.В.* Вариабельность сердечного ритма в современной клинике. Донецк: ЧНИПФ "БУДЕНЬ"; 1997.
10. *Яковлев В.А., Куренкова И.Г.* Легочное сердце. СПб: Мед. информ. агентство; 1996.
11. *Lewczuk J., Piczko P., Scobckowicz-Wozniak B. et al.* Effect of acute eercise on cardiac arrhythmias in the course of COPD. Pneumonol. Alergol. Pol. 1994; 62 (9): 496–500.
12. *Ramaekers D., Ector H., Aubert E.A. et al.* Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Eur. Heart J. 1998; 19 (3): 1334–1341.

Поступила 04.02.03

© СОБОЛЕВ В.А., ГОЛОВСКОЙ Б.В., 2003

УДК 616.24-07:616.12-07

В.А.Соболев, Б.В.Головской

ОСОБЕННОСТИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ С ОБСТРУКТИВНЫМ И РЕСТРИКТИВНЫМ ТИПАМИ НАРУШЕНИЙ ВЕНТИЛЯЦИИ

Кафедра терапии факультета усовершенствования врачей Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Пермская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации"

CARDIORESPIRATORY INTERRELATION IN LUNG DISEASES WITH OBSTRUCTIVE AND RESTRICTIVE VENTILATION DISORDERS

V.A.Sobolev, B.V.Golovskoy

Summary

We examined 239 patients suffering from various lung diseases with obstructive (84 patients) and restrictive (155 patients) ventilation disorders and 109 healthy persons. Cardiorespiratory interrelation according to echocardiography and spirography in patients with the lung function disorders differed from that in healthy and depended on a type and severity of the ventilation pathology. The relationship between the heart and the lungs became closer in the obstructive type as the ventilation failure progressing and it weakened in the restrictive type. Moreover, there were stable relationships between all the heart parts and ventilation parameters which were more marked for FVC and FEV_1 in obstructive patients. On the contrary, the restrictive patients demonstrated stable interrelation between heart parameters and flow volume parameters of middle and mostly small airways which occurred in moderate stage of the disease.

Резюме

Обследовано 239 больных с различными заболеваниями легких, сопровождающимися обструктивным (84 человека) и рестриктивным (155 человек) типами нарушений вентиляции, а также 109 здоровых лиц. Кардиореспираторные связи по данным эхокардиографии и спирографии у лиц с нарушениями функции внешнего дыхания отличаются от здоровых и зависят от типа и степени тяжести вентиляционных нарушений: при обструктивном типе связи между легкими и сердцем возрастают с утяжелением вентиляционной недостаточности, при рестриктивном снижаются. Кроме того, у лиц с нарушениями обструктивного типа все отделы сердца имеют устойчивые взаимоотношения с изучаемыми показателями спирограммы, более выраженные с жизненной емкостью легких и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду. В отличие от этого при рестриктивном типе нарушений показатели сердца имеют устойчивые взаимоотношения только с параметрами объемной скорости воздушного потока на уровне средних и в большей степени мелких бронхов, которые проявляются в основном на стадии умеренных нарушений.

Изучение отношений между легкими и сердцем при заболеваниях респираторной системы имеет важное значение, поскольку они определяют формирование легочного сердца [5,6,19]. В работах, посвященных этой проблеме, часто отражаются особенности кардиореспираторных расстройств в зависимости от характера патологического процесса в легких и бронхах [14,18,20]. Однако при всем разнообразии болезней бронхолегочной системы они в основном характеризуются двумя типами вентиляционных нарушений: обструктивным или рестриктивным [1,4,7]. Обструктивный тип отражает особенности нарушений легочной вентиляции вследствие сужения воздухоносных путей при заболеваниях, которые объединяются в группу обструктивных болезней легких [9,15,17]. К рестриктивному типу нарушений приводят заболевания, при которых происходит уменьшение дыхательной поверхности легких чаще из-за необратимых морфологических изменений альвеол и интерстициальной ткани [3,8,18].

Своеобразие изменений, наблюдаемых при различных типах вентиляционных нарушений [1,2], очевидно, могут определять различия кардиореспираторных связей. Вместе с тем в доступной нам литературе не найдено исследований, указывающих на особенности кардиореспираторных взаимоотношений в зависимости от типа и выраженности вентиляционных нарушений.

Целью настоящего исследования является изучение и сравнительная оценка отношений между лег-

кими (по данным спирографии) и сердцем (по данным эхокардиографии) при обструктивном и рестриктивном типах вентиляционных нарушений.

Обследовано 239 больных с различными заболеваниями легких в возрасте от 15 до 69 лет (мужчин было 129, женщин — 110), у которых по данным спирографии выявляются обструктивные или рестриктивные вентиляционные нарушения. Критерием исключения из обследования являлся смешанный тип вентиляционных нарушений. Наблюдаемые больные были разделены на 2 группы: с обструктивными (84 человека) и рестриктивными (155 человек) нарушениями вентиляции. В каждой группе выделены подгруппы с умеренными, значительными и резкими нарушениями [4]. В группу с обструктивными нарушениями вошли больные хроническим бронхитом, бронхиальной астмой. Группу с рестриктивными нарушениями составили лица с интерстициальными процессами в легких, в том числе пневмофиброзом, являющимся исходом острых и хронических заболеваний легких, с клинически излеченным туберкулезом легких, пневмонитами. Группу сравнения составили 109 здоровых лиц (мужчин было 29 и женщин — 80) в возрасте от 18 до 62 лет.

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) по данным спирографии (СГ) и пневмотахометрии изучались на аппарате ПА5-01. Определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и максимальные объемные скорости выдоха на уровне крупных, средних и мелких бронхов ($МОС_{25,50,75}$). По общепринятым критериям оценивали тип и степень выраженности вентиляционных нарушений [4]. Ультразвуковое исследование сердца (ЭхоКГ) проводилось по стандартной методике [16] с использованием аппарата "*Aloka*". Определяли размеры правого (РПП) и левого (РЛП) предсердий, правого желудочка (РПЖ) и толщину передней стенки ПЖ (ТПСПЖ). При исследовании левого желудочка (ЛЖ) измеряли толщину задней стенки (ТЗС) и межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП), конечный диастолический (КДД) и систолический диаметр (КСД). Рассчитывали конечный диастолический (КДО) и систолический (КСО) объемы, ударный объем (УО), фракцию укорочения (ФУ) и выброса (ФВ) ЛЖ, а также минутный объем кровообращения (МОК) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

Статистическая обработка материала и корреляционный анализ полученных данных проведены с использованием программы "*Excel 97*".

Изучение функциональных взаимосвязей различных отделов сердца с показателями ФВД у здоровых лиц по данным корреляционного анализа показало, что показатели ПП и ПЖ не имеют достоверной зависимости от изучаемых параметров СГ. Размеры ЛП зависят от $МОС_{50-75}$ (r= −0,37, p<0,05). Такой показатель ЛЖ, как ТЗС (ТМЖП), имеет устойчивую связь с $МОС_{50-75}$ (r=−0,40, p<0,01), а КДД (КДО) — с ЖЕЛ (r=0,53, p<0,005) и $ОФВ_1$ (r=0,31, p<0,05). Одновременно наблюдается корреляция между показателями функциональных возможностей ЛЖ (УО, ФВ, ФУ) с ЖЕЛ (колебания r составляют 0,34−0,53, p<0,005) и $ОФВ_1$ (r= 0,30−0,39, p<0,01). Кроме того, МОК и ОПСС зависят как от ЖЕЛ (r= 0,46 и −0,41 соответственно, p=0,025), так и $ОФВ_1$ (r=0,47 и −0,33).

Таким образом, у здоровых лиц только показатели ЛЖ, отражающие размеры (объемы) ЛЖ и его функциональные и гемодинамические возможности, достоверно связаны с ЖЕЛ и $ОФВ_1$. Толщина стенок ЛЖ, а также РЛП, находится во взаимосвязях с показателями, отражающими особенности прохождения воздуха по бронхам среднего и мелкого калибра ($МОС_{50-75}$).

В общих группах больных с обструктивными и рестриктивными нарушениями вентиляции корреляция между показателями ЭхоКГ и ФВД имеет ряд особенностей. Так, ЛП теряет достоверность взаимосвязи с изучаемыми показателями СГ. Показатели ЛЖ при обоих типах вентиляционных нарушений не имеют достоверной зависимости от ЖЕЛ, $ОФВ_1$ ($МОС_{25}$). Однако при обструктивных нарушениях выявляется связь между ТЗСЛЖ и $МОС_{50-75}$ (r=−0,40, p<0,025), а также ФВ, ФУ с $МОС_{50-75}$ (r=0,35 и 0,47, p<0,025).

Сравнительный анализ кардиореспираторных взаимоотношений у лиц, имеющих разную степень обструктивных и рестриктивных нарушений вентиляции, показал, что наряду с общими закономерностями имеется и ряд отличий, зависящих от стадии и типа вентиляционных нарушений. В начальной стадии (умеренных) обструктивных нарушений r между РПП и ЖЕЛ составляет 0,01, при значительных вентиляционных отклонениях возрастает до 0,39 (p<0,05), а при резких он равен −0,32 (p<0,05). Подобный характер имеет зависимость между РПП и $ОФВ_1$, $МОС_{25}$ (r= 0,01−0,39− 0,38, p<0,05). При этом связь между размерами этого предсердия и $МОС_{50-75}$ статистически незначима. При рестриктивных нарушениях вентиляции на всех стадиях взаимосвязь РПП с ЖЕЛ недостоверна, а с $ОФВ_1$ ($МОС_{25-75}$) постадийно снижается: она максимально проявляется в начальной стадии и слабовыражена в конечной (колебания r соответственно стадиям составляют 0,31−0,41, 0,22−0,36, 0,20−0,23, p<0,05).

Связи между РЛП и такими показателями СГ, как ЖЕЛ, $ОФВ_1$, $МОС_{25}$, при обструкции бронхов имеют характер постадийного усиления (r= 0,34−0,38, 0,40−0,50, 0,44−0,55, p<0,05). При этом корреляция РЛП с $МОС_{50-75}$ выражена слабее (r= 0,20−0,26 −0,25). Утяжеление рестриктивных нарушений, наоборот, сопровождается снижением зависимости между РЛП и $ОФВ_1$, $МОС_{25-75}$ (r= 0,31−0,42, 0,13−0,27, 0,08−0,22, p<0,05).

Корреляционные связи между показателями ПЖ и СГ при обструктивных нарушениях не имеют выраженной закономерности стадийных изменений. Однако в конечных стадиях обструктивных нарушений

наблюдается высокая зависимость показателей ПЖ от ЖЕЛ, $ОФВ_1$, $МОС_{25}$ (r= 0,09–0,26, 0,82–0,87, 0,70–0,79, p<0,001), а с $МОС_{50-75}$ эта связь является статистически незначимой (r= 0,10–0,25–0,28). В отличие от этого при рестриктивном типе корреляция между ПЖ и ЖЕЛ, $ОФВ_1$, $МОС_{25}$ слабая, а с $МОС_{50-75}$ эта взаимосвязь значима только в начальной стадии (r= 0,43–0,20–0,10, p<0,05).

Кардиореспираторные связи между ЛЖ и показателями ФВД также зависят от степени выраженности вентиляционных нарушений, характер этих связей определяется как параметрами самого желудочка, так и СГ. Так, с утяжелением обструктивных нарушений наблюдается усиление обратной зависимости ТЗС (ТМЖП) с ЖЕЛ (r= –0,22, –0,58, –0,84, p<0,001) и одновременно с $ОФВ_1$ (r= –0,26, –0,56, –0,85 p<0,001). Подобный же характер, но меньшую выраженность, имеют связи между ТЗС (ТМЖП) и $МОС_{25-75}$ (r= –0,05, –0,48, –0,54, p<0,01). Показатели размеров и объемов ЛЖ (КСД, КДД и КСО, КДО) имеют значимую корреляцию только с $ОФВ_1$ и $МОС_{25}$, которая постадийно усиливается (r= 0,08–0,21, 0,22–0,32, 0,50–0,76, p<0,001). При рестриктивных нарушениях в начальной стадии наблюдается умеренная зависимость между ТЗС (ТМЖП) и $МОС_{50-75}$, теснота которой от стадии к стадии снижается (r= –0,49, –0,29, –0,06, p<0,05). Подобный же характер постадийного снижения имеет корреляция между размерами (объемами) ЛЖ и $МОС_{50-75}$ (r= 0,43–0,61, 0,15–0,23, 0,04–0,13, p<0,05). Взаимосвязь всех структурных показателей ЛЖ с ЖЕЛ, $ОФВ_1$ и $МОС_{25}$ статистически незначима.

Утяжеление степени обструктивных нарушений сопровождается усилением тесноты связей между показателями функциональных возможностей ЛЖ (УО, ФВ, ФУ) и ЖЕЛ (r= 0,03–0,10, 0,11–0,23, 0,53–0,96, p<0,001), а УО еще и с $ОФВ_1$ (r= 0,14–0,21–0,41, p<0,05). Кроме того, наблюдается постадийное усиление связей между ФВ, ФУ и $МОС_{75}$ (r= 0,25–0,32, 0,45–0,47, 0,62–0,72, p<0,0025). Однако не наблюдается значимой зависимости между показателями функциональных возможностей ЛЖ и $МОС_{25-50}$, а УО еще и с $МОС_{75}$. При рестриктивном типе связь между УО, ФВ, ФУ и ЖЕЛ, $ОФВ_1$, $МОС_{25-50}$ слабая на всех стадиях вентиляционных нарушений, а с $МОС_{75}$ имеет достоверный характер только в начальной стадии (r= 0,30–0,40, 0,12–0,28, 0,07–0,10, p<0,05).

Изменения отношений между структурно-функциональными параметрами ЛЖ и ФВД приводят к отклонениям корреляции между показателями гемодинамики (МОК, ОПСС) и СГ. При этом с нарастанием степени обструктивных вентиляционных нарушений наблюдается постадийное усиление зависимости ЖЕЛ как с МОК (r= –0,35, –0,38, –0,85, p<0,001), так и ОПСС (r= 0,23–0,44–0,93, p<0,001), но связи МОК и ОПСС с $ОФВ_1$, $МОС_{25-75}$ недостоверны. При рестриктивных нарушениях статистически значимой является только связь $МОС_{75}$ с МОК (r= 0,40–0,38–0,19, p<0,05) и ОПСС (r= 0,32–0,30–0,13, p<0,05), которая характеризуется постадийным снижением.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что сердце и легкие у здоровых находятся в устойчивых взаимоотношениях. При этом ЛЖ сердца принадлежит значительная роль в обеспечении кардиореспираторных реакций.

В группах больных с вентиляционными нарушениями в отличие от здоровых кардиореспираторные связи изменяются, теряя свою выраженность. Вероятно, слабая выраженность связей определяется их неоднородностью в разные стадии обструктивных и рестриктивных нарушений вентиляции. В то же время при обструктивных нарушениях в отличие от рестриктивных сохраняют свою значимость взаимоотношения структурно-функциональных показателей ЛЖ и СГ.

Одновременно с этим следует отметить, что при обструктивных нарушениях кардиореспираторные связи определяются в большей степени общим объемом вентиляции (ЖЕЛ) и показателями продвижения воздуха на уровне крупных бронхов ($ОФВ_1$, $МОС_{25}$). При рестриктивных нарушениях механизм этих связей определяется объемно-скоростными показателями воздушного потока на уровне средних и в большей степени мелких бронхов ($МОС_{50-75}$).

Выявляются различия кардиореспираторных взаимоотношений у пациентов, имеющих разную степень обструктивных и рестриктивных нарушений вентиляции. Так, с утяжелением обструктивных нарушений вентиляции усиливается теснота зависимости размеров ПП и ЛП, а также структурно-функциональных показателей ПЖ и ЛЖ с параметрами СГ (рис.1). Подобный характер взаимосвязей наблюдается между показателями гемодинамики и СГ. В отличие от этого утяжеление рестриктивных нарушений сопровождается снижением зависимости между всеми изучаемыми структурно-функциональными, ге-

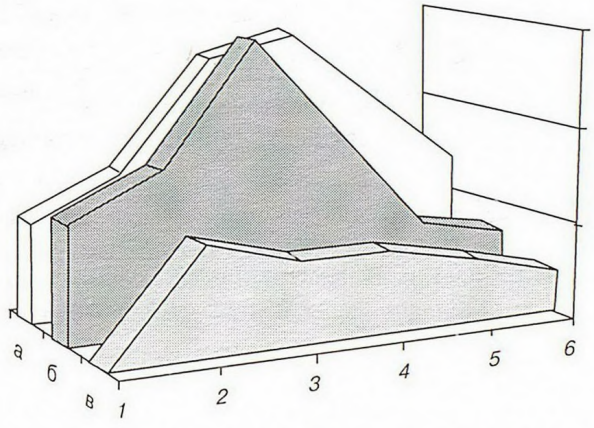


Рис.1. Корреляционные связи между показателями ЭхоКГ и спирограммы ($ОФВ_1$) в зависимости от степени тяжести обструктивных нарушений вентиляции.

Здесь и на рис.2: *а* — умеренная степень, *б* — значительная степень, *в* — резкая степень вентиляционных нарушений.

Значения коэффициента корреляции (ось абсцисс) между $ОФВ_1$ и: РПП *(1)*, РЛП *(2)*, РПЖ *(3)*, ТЗСЛЖ *(4)*, КДД ЛЖ *(5)*, УО ЛЖ *(6)*.

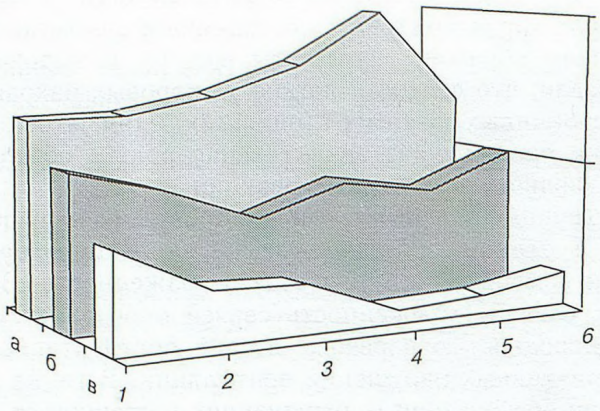


Рис.2. Корреляционные связи между показателями ЭхоКГ и спирограммы ($МОС_{75}$) в зависимости от степени тяжести рестриктивных нарушений вентиляции.

Значения коэффициента корреляции (ось абсцисс) между $МОС_{75}$ и: РПП *(1)*, РЛП *(2)*, РПЖ *(3)*, ТЗСЛЖ *(4)*, КДД ЛЖ *(5)*, УО ЛЖ *(6)*.

модинамическими показателями сердца и параметрами СГ (рис.2).

Особенности корреляционных связей между сердцем и легкими при обструктивных и рестриктивных нарушениях вентиляции отражают компенсаторные возможности кардиореспираторной системы, направленные на стабилизацию гомеостаза в условиях нарушений ФВД. При обструктивных нарушениях выявляется усиление компенсаторных реакций сердца, возможно, в связи с более низкой степенью гипоксии или менее выраженными анатомическими изменениями отделов легких, ответственных за газообмен [1,15]. При рестриктивных нарушениях реализация этих реакций снижена. Возможно, что при тяжелой степени рестриктивных нарушений сердце и легкие функционируют в определенной степени автономно [13].

Полученные данные могут свидетельствовать о наличии двух вариантов компенсаторных реакций кардиореспираторной системы, которые определяют особенности внутрикардиальных связей [11,12] и ремоделирование сердца [2,10,12]. При этом адаптационно-приспособительные реакции, направленные на стабилизацию сердечно-дыхательного гомеостаза, зависят от типа и тяжести вентиляционных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гриппи М.А.* Патофизиология легких: Пер. с англ. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб: Невский Диалект; 2000.
2. *Ершов А.И., Тихонов В.А., Шарунов С.И. и др.* Развитие хронического легочного сердца при рестриктивном и обструктивном типах нарушения функции легких. Пробл. туб. 1994; 4: 29–32.
3. *Илькович М.М.* Интерстициальные заболевания легких (диссеминированные процессы в легких). Новые Санкт-Петербург. врачеб. ведомости 1999; 10: 40–43.
4. *Канаев Н.Н.* Система внешнего дыхания и ее недостаточность. В кн.: Шик Г.Г., Канаев Н.Н. (ред.). Руководство по клинической физиологии дыхания. Л.: Медицина; 1980. 1–20.
5. *Кириллов М.М., Шаповалова Т.Г., Рябова А.Ю. и др.* Влияние теопека и сальбутамола на показатели кардиореспираторной системы при бронхиальной астме. Клин. мед. 1999; 11: 37–39.
6. *Кривенко Л.Е., Гельцер Б.И.* Адаптивные реакции кардиореспираторной системы при хроническом бронхите и его преморбидных формах. Тер. арх. 1998; 3: 32–36.
7. *Лосев Н.И., Войнов В.А.* Патофизиология системы внешнего дыхания. В кн.: Литвицкий П.Ф. (ред). Патофизиология. М.: Медицина; 1995. 505–528.
8. *Мухин Н.А., Серов В.В., Коган Е.А. и др.* Клинико-морфологическая характеристика интерстициальных болезней легких. Клин. мед. 1995; 3: 77–80.
9. Оптимальная оценка и лечение хронической обструктивной болезни легких. Согласованное заявление Европейского респираторного общества (ERS). Рус. мед. журн. 1998; 3 (прил.): 3–30.
10. *Соболев В.А.* Особенности изменений сердца у больных с вентиляционной недостаточностью рестриктивного типа (по данным эхокардиографии). В кн.: Научная сессия Пермской гос. мед. акад. 1999 года: Тезисы докладов. Пермь; 1999. 93.
11. *Соболев В.А., Головской Б.В.* Особенности внутрикардиальных взаимоотношений у больных с обструктивным и рестриктивным типами вентиляционных нарушений по данным эхокардиографии. В кн.: Российский нац. конгресс кардиологов."Кардиология, основанная на доказательствах": Тезисы докладов. М.; 2000. 276–277.
12. *Соболев В.А.* Интракардиальные взаимоотношения как отражение ремоделирования сердца при заболеваниях легких с обструктивным типом нарушений вентиляции. Клин. мед. 2001; 7: 43–46.
13. *Хитров Н.К., Пауков В.С.* Адаптация сердца к гипоксии. М.: Медицина; 1991.
14. *Чучалин А.Г.* Хронический обструктивный бронхит. (Определение, этиология, клиническая картина, лечебная программа). Тер. арх. 1997; 3: 5–9.
15. *Чучалин А.Г.* Современное представление о хронических обструктивных болезнях легких. Новые Санкт-Петербург. врачеб. ведомости 1998; 4: 23–25.
16. *Шиллер Н., Осипов М.А.* Клиническая эхокардиография. М.; 1993.
17. *Шмелев Е.И.* Хронические обструктивные болезни легких и хроническая пневмония: терминологические и клинические аспекты. Рус. мед. журн. 2000; 12: 487–491.
18. *Chiodera P.* Idiopathic interstitial lung disease: anatomoradiologic pathogenesis. Rays 1997; 22 (1): 127–156.
19. *Faggiano P.* Abnormalities of pulmonary function in congestive heart failure. Int. J. Cardiol. 1994; 44 (1): 1–8.
20. *Vizza C.D., Lynch J.P., Ochoa L.L. et al.* Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. Chest 1998; 113 (3): 576–583.

Поступила 05.06.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК [616.233–002.2+616.248]–07:616.12–008.3–07

Е.Н.Чичерина, В.В.Шипицына, С.В.Малых

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра внутренних болезней Кировской государственной медицинской академии

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CLINICAL AND FUNCTIONAL DISORDERS OF CARDIAC-AND-VASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS AND BRONCHIAL ASTHMA

E.N.Chicherina, V.V.Shipitsina, S.V.Malykh

Summary

The aim of this study was to search rate, features of course and diagnostic methods of cardiac-and-vascular pathology in patients with bronchial asthma (BA) and chronic obstructive bronchitis (COB) depending on their severity and also to perform a comparative analysis of clinical and functional disorders.

The study involved 113 BA and COB patients aged 30 to 70 yrs. They were divided into several groups according to the diseases severity based on the GINA criteria (2002) for BA and on the Federal programme (1999) for COB. The examination included cholesterol and β-lipoprotein levels, lung function tests, ECG, Holter ECG, the bicycle exertion test, echocardiography.

The results showed lipid metabolism disorders in any severity of COB and moderate to severe BA. The myocardial ischaemia was found in 48% of the BA patients and in 58% of the COB patients and painless forms were registered in milder course of the diseases. A positive correlation was revealed between ventricular and supraventricular extrasystole rate and painless myocardial ishcaemia episodes in all BA and COB clinical groups. Echocardiographic parameters tended to worsening of disorders from initial stages of BA and COB to the 2nd and the 3rd stages.

Резюме

Цель исследования — изучить частоту, особенности течения и методы диагностики сердечно-сосудистой патологии у больных БА и ХОБ в зависимости от степени тяжести, дать сравнительный анализ выявленных клинико-функциональных нарушений.

В исследование было включено 113 больных БА и ХОБ в возрасте от 30 до 70 лет. Больные были разделены на группы в зависимости от степени тяжести бронхолегочного заболевания — при БА в соответствии с критериями *GINA* (2002 г.), при ХОБ в соответствии с Федеральной программой (1999 г.). Объем исследований включал: определение уровня холестерина и β-липопротеидов, ФВД, ЭКГ, ХМ ЭКГ, ВЭМ, эхо КС.

Полученные результаты показали, что нарушения липидного обмена выявлены при всех степенях тяжести ХОБ и средней и тяжелой степени БА. Ишемия миокарда выявлена у 48% больных БА и у 58% больных ХОБ, причем безболевые формы зарегистрированы при более легком течении заболеваний. Обнаружена прямая корреляционная зависимость во всех клинических группах ХОБ и БА между количеством желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии и эпизодами болевой ишемии миокарда. Параметры эхо КС выявляются, начиная с начальных стадий БА и ХОБ, с тенденцией к утяжелению нарушений ко II и III стадиям.

Хронические заболевания легких занимают одно из лидирующих мест среди заболеваний внутренних органов. Распространенность хронического обструктивного бронхита (ХОБ) в мире среди мужчин и женщин составляет 9,3 и 7,3%, среди курящих достигает 26,2 и 23,7% соответственно. Смертность от ХОБ продолжает увеличиваться [4]. Бронхиальной астмой (БА) страдают в мире более 100 млн человек, в странах Европы — более 5% населения. Распространенность заболевания среди взрослого населения в некоторых регионах достигает 30% [1]. БА является причиной инвалидности в 1,5% случаев от общего числа всех инвалидов, в 1,4% причиной всех госпитализаций, сокращая среднюю продолжитель-

ность жизни мужчин на 6,6 года и женщин на 13,5 года [12,13].

Общеизвестно, что многие заболевания внутренних органов "сцеплены" с возрастом. Тенденция к "постарению" населения планеты в последние 10-летия, очевидно, вызовет увеличение числа лиц с сочетанной патологией внутренних органов. На сегодняшний день сочетание ХОБ и ишемической болезни сердца (ИБС), по данным разных исследователей, достигает 62% в структуре заболеваемости средних и старших возрастных групп. Сочетание БА и ИБС в этих же группах выявляется, по данным разных авторов, от 48 до 61,7% [7,8]. Течение ИБС на фоне ХОБ и БА характеризуется высокой частотой безболевой ишемии миокарда (БИМ), составляя от 48 до 84,4% [3,5,11].

Взаимное отягощение и прогрессирование бронхолегочных заболеваний и ИБС основано на объединении некоторых звеньев патогенеза. Изменение реологических свойств крови по типу синдрома гипервязкости приводит к нарушению легочной и сердечной микроциркуляции [10]. Гипоксемия, возникающая как при ХОБ, так и при БА, вызывает дисбаланс между транспортом кислорода и его тканевыми потребностями, приводя к ишемии миокарда, проявляющейся нарушениями сердечного ритма и проводимости. Формирование легочной гипертензии усиливает постнагрузку на правые отделы сердца, повышая потребность миокарда в кислороде и ограничивая коронарную фракцию сердечного выброса [10]. Все эти факторы в итоге приводят к прогрессированию как коронарной, так и легочно-сердечной недостаточности.

Данные об изменениях гемодинамики при БА противоречивы. Многочисленные исследования посвящены развитию при БА легочной гипертензии с последующим развитием хронического легочного сердца (ХЛС). Высокая легочная гипертензия более чем у 80% больных приводит к развитию ХЛС и правожелудочковой недостаточности. Однако значительная легочная гипертензия развивается лишь у 20% больных, страдающих дыхательной недостаточностью, чаще она незначительна и подвержена колебаниям, прогрессирует медленно [6]. Правый желудочек (ПЖ) способен сохранять свою функцию при значительной гипертензии много лет [3]. Ряд авторов считают, что наиболее ранними изменениями при БА является нарушение функции левого предсердия с увеличением его объема и развитием диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [3,15], а диастолическая дисфункция ПЖ развивается позднее, чем ЛЖ, и выявляется при средней и тяжелой степени БА [2,3,9,14].

Если БА и ХОБ сначала являются проблемой пульмонологической, то при присоединении легочной гипертензии и дисфункции левых отделов сердца либо при сочетании ее с ишемией миокарда, становятся проблемой кардиопульмонологической [3, 5,8,10].

Патологические процессы в сердечно-сосудистой системе и органах дыхания являются на сегодняшний день самыми распространенными. Ранее существующее мнение, что хронические болезни легких сдерживают развитие атеросклероза сегодня изменено. Сейчас считается, что атеросклероз — продукт иммунного воспаления, индуцированного бактериями, вирусами и поллютантами. Эти же причины лежат в основе бронхолегочных заболеваний. В связи с этим мы решили уточнить каково клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с наиболее часто встречающейся бронхолегочной патологией — БА и ХОБ.

Цель данного исследования изучить частоту, особенности течения и методы диагностики сердечно-сосудистой патологии у больных с ХОБ и БА в зависимости от степени тяжести, дать сравнительный анализ выявленных клинико-функциональных нарушений.

Материалы и методы

Было обследовано 113 больных БА и ХОБ в возрасте от 30 до 70 лет, из них у 70 пациентов была персистирующая БА (средний возраст 51,4±1,3 года), а у 43 пациента с ХОБ (средний возраст 52,4±1,2 года), среди которых 57 мужчин и 56 женщин.

Критерии исключения: наличие у больных интермиттирующей БА, необструктивного хронического бронхита, постинфарктного кардиосклероза, нестабильной стенокардии, сахарного диабета, печеночной и почечной недостаточности, декомпенсированного легочного сердца.

В соответствии с критериями *GINA* (2002 г.) все больные персистирующей БА в зависимости от степени тяжести с учетом клиники, показателей $ОФВ_1$ были разделены на 3 группы. 1-я группа — 17 больных с легкой степенью тяжести БА (средний возраст 43,8±2,3 года, средний стаж БА 7,6±1,2 года). 2-я группа — 41 человек со средней степенью тяжести БА (средний возраст 53,3±1,7 года, средний стаж БА 13,9±1,2 года). 3-я группа — 12 человек с тяжелой БА (средний возраст 57,7±5,6 года, средний стаж БА 20,1±2,2 года). Основанием для включения в группу с ХОБ было наличие ежедневного кашля с мокротой не менее 3 мес в году, отсутствие в анамнезе приступов удушья, атопии, эозинофилии крови и мокроты, отсутствие других заболеваний, сопровождающихся кашлем и одышкой, наличие аускультативных и функциональных признаков бронхиальной обструкции (снижение $ОФВ_1$ менее 70%), обратимость менее 15%. Из 43 человек с ХОБ были также сформированы 3 группы в зависимости от степени тяжести, согласно критериям, представленным в Федеральной программе 1999 г. 1-я группа — 9 человек с легкой степенью тяжести заболевания (средний возраст 45,3±1,9 года, средний стаж 11,2±1,5 года). 2-я группа — 21 человек со среднетяжелым течением ХОБ (средний возраст 51,2±1,9 года, сред-

ний стаж 13,2±1,5 года) и 3-я группа — 13 человек с тяжелым течением ХОБ (средний возраст 57,0±1,7 года, средний стаж 20,9±2,6 года). Достоверных различий в возрасте пациентов, стаже заболевания в группах с одинаковой степенью тяжести БА и ХОБ не было.

До включения в исследование больные БА и ХОБ получали стандартную базисную терапию согласно рекомендациям Федеральной программы 1999 г. в зависимости от степени тяжести основных заболеваний. Для купирования приступов БА больные использовали сальбутамол.

Объем исследований включал общепринятое клинико-рентгенологическое исследование. Всем пациентам проведено анкетирование с целью выявления жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы. Определяли уровень холестерина и β-липопротеидов в крови. Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась на спирографе *GE* с обработкой результатов программой *Spirosoft Version 4.2*. Изучение внутрисердечной и легочной гемодинамики проводили на ультразвуковом сканере *SIM–7000 PLUS*. Определялись стандартные эхокардиоскопические параметры, оценивалось нарушение локальной сократимости. Среднее давление в легочной артерии определялось по формуле *Kitabatakae* (1983 г.). Для выявления нарушений ритма, проводимости, выявления ишемии проводилось ЭКГ и суточное 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру на аппарате *GE SEER MC Marquette Medical System* с обработкой результатов программой *Software Version 2A*. В отдельных случаях дополнительно использовали велоэргометрию, которую больные выполняли в вертикальном положении на велоэргометре фирмы "*General Electric*" по общепринятой методике. Ишемическими критериями во всех случаях считалась горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента *ST* на 1 мм и более, или элевация сегмента *ST* не менее чем на 2 мм и продолжительностью более 1 мин.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ "*Excel-4*". Рассчитывался критерий Стьюдента, достоверными считались показатели при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

До начала обследования на основании анализа амбулаторных карт установлены сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания в 36% случаев у больных БА и в 48,8% у больных ХОБ. Распределение заболеваний по группам представлено в табл.1.

Результаты анкетирования выявили жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы у 56% больных БА и у 72% ХОБ. При легкой степени тяжести БА у 23,5% пациентов единственной жалобой было сердцебиение, при такой же стадии ХОБ сердцебиение было у 32% больных, у 23% больных боли в области сердца и у 43% одышка носила смешанный

Таблица 1

Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания до начала обследования у больных БА и ХОБ

Показатель	БА			ХОБ		
	n	%		*n*	%	
		ИБС	ГБ		ИБС	ГБ
Степень тяжести	70	9	27	43	11,6	37,2
легкая	17	0	0	9	0	44,4
средняя	41	7,3	34,1	21	9,5	28,6
тяжелая	12	25	41,6	13	23,1	46,2

характер и появлялась при большой физической нагрузке. При средней степени тяжести бронхолегочных заболеваний кардиальные жалобы выявлены у 58,5% пациентов с БА и у 66,6% с ХОБ. Боли в области сердца различного характера присутствовали у 29,3% пациентов с БА и 38% с ХОБ. Сердцебиение и перебои в работе сердца отмечали 41,5% больных с БА и 38% с ХОБ. Симптомы сердечной недостаточности были у 19,5% больных с БА и у 58% с ХОБ. Тяжелые степени заболеваний сопровождались болью в области сердца у 100% пациентов с БА и только у 30,7% с ХОБ. Сердцебиение и перебои в работе сердца отмечали 73% больных БА и 52% с ХОБ. Признаки недостаточности кровообращения, такие как непостоянные отеки и тяжесть в правом подреберье, были у 36% с БА и у 61% с ХОБ.

При объективном обследовании больных кардиальные симптомы были выявлены у 69% с БА и у 62,8% с ХОБ. Показатели ЧСС подтвердили результаты опросника о наличии тахикардии у больных с бронхолегочной патологией (табл.2). Повышение цифры АД зарегистрировано у 41 пациента с БА (58,6%), что на 32% больше, чем по данным анамнеза, и у 18 больных с ХОБ (41,8%), что всего на 4,6% выше, чем имелось до начала исследования. Нормализация АД у 32% больных с БА и 4,6% больных с ХОБ наступила на фоне стабилизации клинического состояния, что может указывать на наличие пульмоногенной артериальной гипертензии (АГ). Показатели АД не превышали 2-й степени тяжести АГ (см.табл.2). Повышение АД в группах с легким течением ХОБ и БА выявлено у 44% больных ХОБ и у 17% пациентов БА. Среди пациентов двух групп зарегистрировано повышение АД у 38% больных с ХОБ и у 65% больных БА. При тяжелом течении заболевания высокое АД, потребовавшее медикаментозной коррекции, выявлено у 91% больных БА и 46% с ХОБ.

Акцент II тона на аорте выявлен у 59% больных с БА и у 18,6% с ХОБ. Акцент II тона на легочном стволе — у 10% пациентов с БА и у 9,3% с ХОБ,

Таблица 2

Показатели АД и ЧСС у больных БА и ХОБ *(M±m)*

Показатель	Степень тяжести					
	легкая		средняя		тяжелая	
	БА	ХОБ	БА	ХОБ	БА	ХОБ
ЧСС в мин	84±1,14	81,33±1,86	91,71±3,06	87,0±2,10	105,9±5,18	100,5±5,69
САД, мм рт.ст	156,6±3,33	151,2±3,15	161,9±1,52	161,6±3,8	163,6±1,92	173,3±4,41
ДАД, мм рт.ст	80±0,01	85±2,83	83,08±1,12	93,33±2,47	87,27±1,83	97,5±3,1

что коррелировало с высокими показателями давления в легочной артерии.

Нарушения внутрижелудочковой проводимости в виде блокад правой ножки и/или передней ветви левой ножки пучка Гиса выявлены по ЭКГ у больных с БА в 18% случаев в 1-й группе, в 27% — во 2-й группе, в 8% — в 3-й группе и отсутствовали в 1-й группе больных с ХОБ, а во 2-й и 3-й группах с ХОБ составили 23 и 7% соответственно. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру выявило эктопические нарушения ритма в виде единичных и групповых наджелудочковых и желудочковых экстрасистол при легкой степени тяжести БА в 24% случаев, при средней тяжести в 61%, а при тяжелой степени БА в 100%. Среди больных с ХОБ в 1-й группе было зарегистрировано 22% случаев нарушений ритма, во 2-й группе — 38% и 46% — в 3-й группе.

По результатам суточного мониторирования по Холтеру и велоэргометрии выявлены эпизоды болевой ишемии у 29% больных БА, а безболевой у 19%. Среди больных ХОБ эпизоды болевой ишемии зарегистрированы у 28%, безболевой — у 30%. При легкой степени тяжести БА ишемических изменений не выявлено, тогда как у 11% больных ХОБ в 1-й группе были болевые эпизоды ишемии, а в 22% случаев — безболевые. При средней тяжести ишемия выявлена у 56% больных из группы с БА и у 71 % из группы с ХОБ, из них болевая ишемия у 24% больных БА (средний возраст 60,3±3,4 года) и у 38% больных ХОБ (средний возраст 54,6±3,8 года). БИМ зарегистрирована у 32% пациентов из группы с БА (средний возраст 50,2±3,2 года) и у 38,3% из группы с ХОБ (средний возраст 46,1±3,1 года). Средний возраст больных с БИМ в двух группах достоверно ниже среднего возраста больных с болевыми формами ишемии ($p<0,05$). При тяжелом течении у 83% больных с БА была выявлена болевая ишемия (средний возраст 57,5±3,1 года), эпизодов БИМ не выявлено. В группе тяжелого течения ХОБ в равной степени (по 23%) определялась как болевая (средний возраст 62±4,1 года), так и безболевая ишемия (средний возраст 62±4,2 года).

Показатели уровня холестерина и β-липопротеидов (β-ЛП) были повышены во всех клинических группах. Кроме того выявлена достоверная разница по сравнению с легкой степенью показателей между группами со средним и тяжелым течением как БА, так и ХОБ (табл.3). Показатели холестерина и β-ЛП были достоверно выше при болевой ишемии, чем при безболевой. Полученный результат может свиде-

Таблица 3

Показатели холестерина и β-липопротеидов *(M±m)*

Показатель	БА		ХОБ	
	ХС (норма< 5,6 ммоль/л)	β-ЛП (норма — 35–55 ЕД)	ХС (норма< 5,6 ммоль/л)	β-ЛП (норма — 35–55 ЕД)
Легкая	5,62±0,3	53,82±4,18	5,77±0,12	62,50±2,42
Средняя	6,42±0,22	72,46±3,50	5,71±0,17	66,33±2,31
Тяжелая	7,09±0,66	77,92±7,24	6,33±0,2	72,38±2,70
	$p_{1,2,3}\leq 0,05$	$p_{1,2,3}<0,05$	$p_{2,3}<0,05$	$p_3<0,05$

Примечание. p_1 — достоверность различий между легкой средней степенью тяжести, p_2 — достоверность различий между средней и тяжелой степенью, p_3 — достоверность различий между легкой и тяжелой степенью, ХС — холестерин.

Таблица 2

Результаты эхокардиографии у больных БА и ХОБ *(M±m)*

Показатель эхокардиографии	Степень тяжести					
	легкая		средняя		тяжелая	
	БА	ХОБ	БА	ХОБ	БА	ХОБ
ЛП, мм	36,59±0,74*	39,7±0,97	39,80±0,56	39,28±0,99	41,92±4,07	41,6±1,76
КДРлж, мм	46,00±0,65*	54,07±1,89	48,20±0,62*	54,59±1,15	48,83±4,88	52,57±1,36
ТЗСЛЖ, мм	10,19±0,37*	12,38±0,33	10,54±0,20*	12,07±0,25	11,67±1,13	12,99±0,72
ФВ ЛЖ	0,68±0,01*	0,58±0,02	0,62±0,01*	0,58±0,02	0,55±0,05	0,62±0,03
ПЖ, мм	22,35±1,05	19,89±0,73	25,79±1,01*	22,42±0,88	29,58±2,74	27,8±1,31
ТПСПЖ, мм	2,59±0,21*	5,09±0,12	3,83±0,12*	5,39±0,14	5,58±0,60	6,12±0,32
СДЛА, мм рт.ст.	20,32±2,13	17,57±2,28	25,73±1,36*	19,25±0,95	27,83±2,60	25,7±3,02
ВИРЛЖ, мс	80,67±5,54*	105,5±2,04	91,17±4,37*	106,79±1,96	105,75±10,11	105,6±5,38
Е/А, мк	1,15±0,08	1,17±0,04	1,05±0,08	1,19±0,04	0,88±0,10	1,05±0,11
Е/А, тк	0,80±0,06	0,89±0,08	0,83±0,05*	1,03±0,08	1,20±0,17	1,10±0,07
ММЛЖ, г	162,13±10,50*	194,43±2,61	185,73±7,33	203,84±10,78	199,58±26,56	191,6±5,74

Примечание. * — достоверные различия в группах в зависимости от степени тяжести между больными с БА и ХОБ.

тельствовать о преобладании вазоспастического механизма над атеросклеротическим в генезе БИМ при БА и ХОБ, что, несомненно, следует учитывать при выборе медикаментозной терапии.

По данным эхокардиографии (табл.4) у всех больных с персистирующей БА и во всех группах больных с ХОБ были выявлены нарушения в виде диастолической дисфункции ПЖ и ЛЖ, что подтверждает наличие сердечной недостаточности. Явная тенденция к утяжелению дисфункции ПЖ прослеживалась у пациентов со средней степенью тяжести ХОБ, а также при тяжелом течении и БА и ХОБ. Это проявлялось появлением в этих группах пациентов с рестриктивным типом транстрикуспидального кровотока. Гипертрофия ПЖ развивалась уже при средней степени тяжести ХОБ. При тяжелом течении ХОБ и БА к этому присоединялась дилатация ПЖ. Легочная гипертензия у больных БА и ХОБ носит умеренный характер, что не противоречит данным литературы [6]: при легкой степени тяжести БА среднее давление в легочной артерии составило 20,32±2,13 мм рт.ст., при этой же степени тяжести при ХОБ — 17,57±2,28 мм рт.ст.; при средней тяжести у больных с БА — 25,73±1,36 мм рт.ст., у больных с ХОБ — 19,25±0,95 мм рт.ст.; при тяжелых степенях заболеваний — 27,83±2,60 и 25,7±3,02 мм рт.ст. соответственно. Вероятно, такие показатели связаны с высоким процентом обратимости бронхиальной обструкции при БА и частичной обратимостью при ХОБ, а также отсутствием высокого уровня гипоксемии у пациентов без декомпенсации.

У всех больных ХОБ, а также у больных с тяжелым течением БА выявлена гипертрофия ЛЖ. Это свидетельствует о развитии ремоделирования миокарда у данной категории пациентов в результате воздействия как этиологических факторов ХОБ и БА, так и происходящих изменений метаболизма при хронических заболеваниях легких. Полученные данные свидетельствуют о развитии хронической сердечной недостаточности, что тоже, несомненно, необходимо учитывать при подборе медикаментозной терапии.

Выводы

1. У всех больных персистирующей БА и ХОБ, независимо от степени тяжести, имеется диастолическая дисфункция ПЖ, невысокая легочная гипертензия.
2. При тяжелых степенях БА и ХОБ развивается гипертрофия стенки ПЖ и дилатация ПЖ. Идентичными становятся изменения со стороны левых отделов: увеличивается масса миокарда ЛЖ, развивается 1-й тип диастолической дисфункции ЛЖ, дилатируется ЛП.
3. Существующее мнение, что бронхолегочные заболевания сдерживают развитие атеросклероза, ошибочно. Нарушения липидного обмена отсутствовали только у пациентов с легкой степенью тяжести БА.
4. Среди всех больных с БА в 47% случаев выявлены эпизоды ишемии. Они отсутствовали при лег-

ком течении. При средней степени тяжести БА незначительно преобладали безболевые формы ишемии. При тяжелом течении зарегистрированы только болевые эпизоды. Между эпизодами ишемии, нарушениями ритма и степенью БА существует тесная корреляция.

5. У 58% больных ХОБ выявлены ишемические изменения миокарда, причем при легком течении безболевые формы в 2 раза превышали количество болевых эпизодов, при среднетяжелом — в 1,5 раза, а при тяжелом течении болевые и безболевые формы регистрировались с одинаковой частотой. Нарушения ритма при ХОБ прямо коррелировали с количеством эпизодов болевой ишемии.
6. У 32% пациентов с БА и у 5% пациентов с ХОБ зарегистрирована АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. М.: Атмосфера; 2002.
2. *Енисеева Е.С., Сизых Т.П.* Состояние гемодинамики и диастолическая функция правого желудочка у больных бронхиальной астмой. Тер.арх. 1995; 8: 39–42.
3. *Козлова Л.И.* Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. Пульмонология 2001; 2: 9–12.
4. *Лещенко И.В., Лившиц В.Р., Романовских А.Г. и др.* Вопросы фармакоэкономики при лечении хронического обструктивного бронхита. Тер. арх. 2002; 3: 38–40.
5. *Манцурова А.В., Свиридов А.А., Гринева З.О., Задионченко В.С.* Медикаментозная коррекция безболевой ишемии миокарда у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Рос. кардиол. журн. 2000; 3: 8–11.
6. *Моисеев В.* Хроническое легочное сердце. Врач 2001; 11: 20–22.
7. *Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Афанасьева И.А., Федорова С.И.* Ранняя диагностика ишемической болезни сердца у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Тер. арх. 1999; 9: 52–56.
8. *Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Кольцун С.С. и др.* Роль велоэргометрии в комплексной диагностике ишемической болезни сердца у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Клин. мед. 1999; 9: 18–21.
9. *Перлей В.Е.* Функционирование правых отделов сердца и развитие правожелудочковой недостаточности у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Рос. мед. вести 1998; 2: 53–60.
10. *Свиридов А.А., Гирихиди В.П., Задионченко В.С., Шмелев Е.И.* Особенности легочной вентиляции, гемореологии и гемодинамики у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Пульмонология 1999; 2: 9–13.
11. *Свиридов А.А., Манцурова А.В., Гринева З.О., Задионченко В.С.* Безболевая ишемия миокарда у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и возможности лечения. Рос. кардиол. журн. 2000; 1: 68–72.
12. *Туев А.В., Мишланов В.Ю.* Бронхиальная астма (иммунитет, гемостаз, лечение). Пермь: ИПК "Звезда"; 2001.
13. *Хасанова Р.Б., Некрасова Н.В.* Статистика инвалидности и обучающие программы при бронхиальной астме. Пульмонология 1999; 4: 406.
14. European Study Group on Diastolic Heart Failure. Eur. Heart J. 1998; 19: 990–1003.
15. *Kohama A., Tanouchi J., Masatsugu H. et al.* Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale. Chest 1990; 98: 794–800.

Поступила 29.04.03

© ОВЧАРЕНКО С.И., ГОЛИКОВА Е.П., 2003

УДК 616.24-036.12-085.23

С.И.Овчаренко, Е.П.Голикова

СПИРИВА — ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ, УМЕНЬШАЮЩИЙ ОДЫШКУ И ЧАСТОТУ ОБОСТРЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (данные клинических испытаний)

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В обзоре приведены данные современных исследований, посвященных применению тиотропиума бромида (Спиривы®) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Продемонстрирована высокая эффективность Спиривы по влиянию на параметры одышки, общее состояние, качествао жизни и частоту обострений при ХОБЛ.

По последним данным, ХОБЛ только в США страдает около 16 млн человек; ежегодные затраты на лечение ХОБЛ составляют 18 млрд долларов [31]. ХОБЛ стоит на 6-м месте в структуре летальности населения во всем мире [30]. При значительных успехах, достигнутых в последние десятилетия в профилактике и лечении таких социально значимых заболеваний, как, например, ИБС и инсульт, распространенность ХОБЛ и ее значение как одной из ведущих причин инвалидизации пациентов продолжают неуклонно увеличиваться. Современные схемы терапии ХОБЛ недостаточно эффективно устраняют симптомы заболевания и улучшают качество жизни больных ХОБЛ. Это свидетельствует о насущной необходимости в разработке новых, патогенетически обоснованных подходов к лечению ХОБЛ, направленных на замедление прогрессирующего повреждения легочной паренхимы и снижение темпа падения бронхиальной проходимости [24].

В основе патогенеза ХОБЛ лежит прогрессирующая бронхиальная обструкция, развивающаяся в рамках воспалительного ответа легких на экспозицию повреждающих частиц или газов. Курение считается наиболее важным фактором, приводящим к развитию ХОБЛ.

Длительное воздействие ирритантов табачного дыма запускает разнообразные патофизиологические процессы в легких. В соответствии с протеиназно-антипротеиназной гипотезой под действием компонентов табачного дыма в легочной ткани происходит высвобождение протеиназ из клеток воспаления, что приводит к нарушению равновесия между протеиназами и их ингибиторами, результатом чего является протеолиз внеклеточного матрикса.

Вторым важным фактором развития ХОБЛ является оксидативный стресс: двуокись серы, озон и другие соединения, содержащиеся помимо табачного дыма в повреждающих агентах окружающей среды, не только сами являются оксидантами, но и способствуют повышенному притоку нейтрофилов в русло легочной микроциркуляции и их активации, приводящему к высвобождению активных форм кислорода, что в сочетании с угнетением защитных антиоксидантных систем служит причиной повреждения ткани легких. Кроме того, под действием оксидантов отмечается угнетение антипротеазной системы дыхательных путей, повреждение альвеолярного эпителия, а также экспрессия генов медиаторов воспаления [23].

Взаимодействие указанных патофизиологических механизмов ведет к формированию вначале обратимой, а затем и необратимой обструкции у больных ХОБЛ.

Необратимый ("эмфизематозный") компонент бронхиальной обструкции обусловлен развитием и прогрессированием эмфиземы легких и так называемой болезнью мелких бронхов (снижение эластической тяги легочной ткани вследствие неравномерной, преимущественно центриацинарной эмфиземы, ранний экспираторный коллапс, деформация и сужение мелких бронхов) [1]. Очевидно, что данные структурные изменения не могут быть точкой приложения бронхолитических и/или противовоспалительных лекарственных средств.

Обратимый ("бронхитический") компонент бронхиальной обструкции представлен воспалительным отеком слизистой дыхательных путей, накоплением клеток воспаления, слизи и плазмы в просвете бронхов, спазмом гладкой мускулатуры. Именно воздействие на обратимый компонент бронхиальной обструкции позволяет существенно улучшить состояние больных ХОБЛ, особенно на ранних стадиях заболевания.

Ниже перечислены основные цели и направления терапии ХОБЛ, а также принципы лечения больных

в зависимости от степени тяжести заболевания. Рекомендации *GOLD* предлагают дифференцированный подход к назначению препаратов различных групп, ориентируясь на показатели функции легких ($ОФВ_1$/ФЖЕЛ, $ОФВ_1$) и считая основной целью максимальное воздействие на бронхоконстрикцию, подтвержденное данными спирометрии [4,8].

Итак, целями современной терапии ХОБЛ являются [8,9]: 1) предотвращение прогрессирования ХОБЛ; 2) уменьшение выраженности симптомов; 3) повышение толерантности к физической нагрузке; 4) улучшение состояния здоровья и качества жизни; 5) профилактика и лечение обострений; 6) профилактика и лечение осложнений; 7) уменьшение летальности.

Достижение этих целей с минимальными побочными эффектами терапии представляет собой особенно трудную задачу у больных ХОБЛ, часто имеющих различные сопутствующие заболевания. При разработке плана лечения каждого больного необходимо оценивать соотношение риска побочных эффектов и возможную пользу от назначаемой терапии, а также принимать во внимание фармакоэкономические параметры (см. таблицу).

Как видно из таблицы, бронходилататоры представляют собой основу симптоматического лечения обратимого компонента бронхиальной обструкции при любой стадии симптоматической ХОБЛ. Их применение рекомендовано ведущими пульмонологическими обществами, а также *GOLD* [2,7,12,25]. Бронходилататоры улучшают функцию легких, снижают выраженность симптомов ХОБЛ, частоту обострений и госпитализаций [6,11,21,28,29].

Показано, что все группы бронходилататоров повышают толерантность к физической нагрузке даже при отсутствии значительных изменений в показателях легочной функции [15,16]. Таким образом, помимо измерения $ОФВ_1$, отношения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ как показателей эффективности лечения больных ХОБЛ, важное значение приобретает оценка тяжести одышки и переносимости повседневной и интенсивной физической нагрузки, а также общего состояния больных с использованием стандартных опросников. Использование транзиторного и исходного индексов одышки [20] в сочетании с респираторным опросником госпиталя Св. Георга позволяет объективно определить выраженность одышки при различных видах деятельности пациентов и исследовать ее динамику, а также сравнить различные схемы лечения ХОБЛ.

Такой ориентированный прежде всего на качество жизни подход к лечению чрезвычайно важен именно у больных ХОБЛ, в связи с поздними сроками обращения таких пациентов за медицинской помощью. Действительно, несмотря на то что стратегия лечения разработана для больных ХОБЛ, начиная со стадии наличия факторов риска, в реальности терапия ХОБЛ начинается со стадии II или III, что существенно ограничивает возможности врача. Появление легкого кашля по утрам с отделением небольшого количества мокроты на фоне общего удовлетворительного самочувствия, как правило, не вызывает настороженности пациентов особенно при длительном стаже курения. Медленное снижение функциональных возможностей легких обычно проходит незамеченным. И только возникновение одышки, вы-

Таблица

Лечение ХОБЛ в зависимости от степени тяжести по критериям *GOLD* [9]

Стадия заболевания	Характеристики	Рекомендованное лечение
0: риск ХОБЛ	Наличие постоянных симптомов (кашель, мокрота) Наличие факторов риска Показатели спирометрии в норме	Устранение факторов риска Вакцинация против гриппа
I: легкая ХОБЛ	$ОФВ_1$/ФЖЕЛ<70% $ОФВ_1$≤80% от должного Возможно наличие симптомов	Добавить к лечению бронходилататоры короткого действия по потребности
II: умеренная ХОБЛ	$ОФВ_1$/ФЖЕЛ<70% 50%≤$ОФВ_1$<80% от должного Возможно наличие симптомов	Добавить к лечению постоянный прием одного или нескольких пролонгированных бронходилататоров
III: тяжелая ХОБЛ	$ОФВ_1$/ФЖЕЛ<70% 30%≤$ОФВ_1$<50% от должного Возможно наличие симптомов	Добавить к лечению реабилитационные мероприятия При частых обострениях добавить к лечению ингаляционные кортикостероиды
IV: очень тяжелая ХОБЛ	$ОФВ_1$/ФЖЕЛ<70% $ОФВ_1$<30% от должного или наличие дыхательной недостаточности, или признаки правожелудочковой недостаточности	Добавить к лечению постоянную оксигенотерапию при дыхательной недостаточности Возможно хирургическое лечение

раженной, тяжело переносимой, существенно ограничивающей физическую активность пациентов, их профессиональную деятельность и ухудшающей качество жизни заставляет пациентов с ХОБЛ обратиться к врачу на той стадии заболевания, на которой чрезвычайно сложно улучшить состояние больного и повлиять на течение заболевания. Появление одышки при небольшой нагрузке обычно свидетельствует о выраженном снижении жизненной емкости легких не менее чем на 50% от исходной, тяжелых изменениях легочной паренхимы и значительных необратимых нарушениях проходимости дыхательных путей [8]. В этой ситуации, когда необратимая обструкция доминирует над обратимой, а клинические проявления дыхательной недостаточности требуют неотложного вмешательства для облегчения симптомов, особое значение приобретают лекарственные препараты, способные в какой-то степени вернуть пациента к обычной повседневной жизни и активности.

Холинолитики занимают особое место среди бронходилататоров. Это обусловлено той ролью, которую играет парасимпатическая (холинергическая) нервная система в развитии обратимого компонента бронхиальной обструкции у человека [14]. Действительно, отек слизистой оболочки дыхательных путей, гиперплазия подслизистых желез и бокаловидных клеток, гиперпродукция слизи, объединенные термином "воспалительное ремоделирование стенки бронха", контролируются парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы, тонус которой при ХОБЛ закономерно повышен [3]. Стимуляция холинергических нервных окончаний в дыхательных путях, в частности воспалительными медиаторами (брадикинин), приводит к высвобождению ацетилхолина, который активирует мускариновые рецепторы гладкомышечных клеток, подслизистых желез и бокаловидных клеток бронхов, вызывая бронхоконстрикцию и гиперсекрецию слизи. Следовательно, блокада мускариновых холинергических рецепторов будет являться прямым воздействием на патогенез бронхиальной обструкции при ХОБЛ.

Тиотропий бромид — антимускариновый, или антихолинергический, препарат продолжительного действия. Он обладает большим сродством к подтипам мускариновых рецепторов M_1 и M_3. В результате блокады M_3-рецепторов дыхательных путей под действием тиотропия происходит выраженное расслабление гладкой мускулатуры. Бронхорасширяющий эффект зависит от дозы препарата и сохраняется не менее 24 ч. Такая продолжительность действия связана с очень медленной по сравнению с ипратропия бромидом диссоциацией от M_1-рецепторов. При ингаляции терапевтических доз препарата его системный эффект отсутствует.

Продемонстрировано, что тиотропий при ХОБЛ обладает выраженным бронхорасширяющим действием, сохраняющимся в течение суток, что делает возможным применение этого препарата один раз в день. Низкая частота побочных эффектов (сухость во рту, ринит) свидетельствует о безопасности использования этого препарата при ХОБЛ [10,19]. В России, как и в мире, этот препарат известен как Спирива®.

Проведенные исследования показали, что Спирива® не только значительно улучшает показатели легочных объемов и пиковой скорости выдоха у больных ХОБЛ, способствуя уменьшению выраженности одышки, но и уменьшает частоту обострений при длительном применении. В настоящее время имеется большое число исследований, продемонстрировавших значительное превосходство тиотропия над другими препаратами для лечения больных ХОБЛ.

Проведен ретроспективный анализ двух аналогичных одногодичных плацебо-контролируемых исследований тиотропия [32]. У 518 больных ХОБЛ оценивали долгосрочное воздействие тиотропия на величину $ОФВ_1$ в зависимости от наличия или отсутствия прироста $ОФВ_1$ более чем на 12% (или 200 мл) при однократной ингаляции препарата. В исследовании показано достоверное увеличение минимального утреннего $ОФВ_1$ как у больных, у которых отмечался прирост $ОФВ_1$ при однократной ингаляции тиотропия бромида, так и у больных, не продемонстрировавших такого прироста. В группе плацебо $ОФВ_1$ не улучшился. В обеих группах также отмечено достоверное уменьшение одышки по результатам использования транзиторного индекса одышки и улучшение состояния здоровья по данным респираторного опросника госпиталя Св. Георга по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Таким образом, даже у больных, у которых тиотропий не вызывал улучшения показателей легочной функции в первый день лечения, его длительный прием приводил к улучшению общего состояния, уменьшению выраженности одышки и увеличению $ОФВ_1$ [32].

Casabury и соавт. [5] оценивали динамику одышки у 921 больного стабильной ХОБЛ (возраст 65,2±8,7 года). Пациенты были рандомизированы в две группы — в 1-й группе больные принимали тиотропий в дозе 18 мкг/сут в виде порошка для ингаляций, во 2-й — плацебо. Через 12 мес было установлено, что в группе больных, получавших тиотропий, на 12% ($p<0,001$) возрос объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) до приема препарата и на 22% ($p<0,001$) — после приема препарата по сравнению с больными, получавшими плацебо. На фоне тиотропия достоверно ($p<0,001$) снизилась выраженность одышки, оцениваемой с помощью транзиторного индекса одышки, улучшилось самочувствие больных — по шкале оценки общего состояния больного. Число обострений и госпитализаций за год также было достоверно ниже у больных ХОБЛ, получавших тиотропий, чем у больных в группе плацебо ($p<0,05$). Таким образом, продемонстрирована эффективность тиотропия как средства, уменьшающего выраженность одышки и частоту обострений при ХОБЛ и улучшающего общее состояние боль-

ных. Учитывая, что частота обострений ХОБЛ напрямую связана со скоростью снижения показателей $ОФВ_1$ [27], лечение тиотропием может замедлять характерное для ХОБЛ снижение показателей функции внешнего дыхания.

Аналогичные данные были получены *P.W.Jones и соавт.* [17]. В результате одногодичного исследования продемонстрировано, что у больных, получавших тиотропий (n=550), качество жизни и общее состояние, оцененные с помощью опросника госпиталя Св. Георга, оставались выше, чем у больных, получавших плацебо (n=371), даже в случае развития обострений. *D.A.Mahler и соавт.* [22] также показали значительное уменьшение одышки через 12 мес наблюдения у больных ХОБЛ (n=271), принимавших 18 мкг тиотропия в сутки по сравнению с больными, получавшими плацебо (n=180).

По данным *Kotch и соавт.* [18], прием тиотропия в течение 1 года уменьшал частоту ночных приступов одышки и потребность в альбутероле при ХОБЛ по сравнению с плацебо (n=550 — группа тиотропия, n=371 — группа плацебо), одновременно уменьшая частоту обострений.

В ряде исследований было показано превосходство тиотропия над другими препаратами, используемыми для длительной терапии больных ХОБЛ. Известно, что тиотропий, помимо более длительного действия, дает более выраженный бронхорасширяющий эффект, чем ипратропия бромида, по данным *van Noord и соавт.* [33], изучавших изменения $ОФВ_1$ и ЖЕЛ в течение 13 нед лечения тиотропием (n=191) или ипратропием бромида (n=97). В более продолжительном исследовании *Vincken и соавт.* [34] сравнивали показатели функции внешнего дыхания, общее самочувствие и частоту обострений под действием терапии тиотропием (18 мкг/сут, 356 больных) или ипратропием бромидом (40 мкг 4 раза в сутки, 179 больных) в течение 1 года. Исходно группы не различались по возрасту и величине $ОФВ_1$ (1,25±0,43 л в группе больных, получавших тиотропий, и 1,18±0,37 л в группе ипратропия бромида). Через 1 год $ОФВ_1$ до приема препарата увеличился на 0,12±0,01 л в группе тиотропия и снизился на 0,03±002 л в группе ипратропия бромида (p<0,001). При этом значительное улучшение показателей пиковой скорости выдоха, уменьшение одышки по величине транзиторного индекса диспноэ и результатам опросника госпиталя Св. Георга, снижение потребности в ингаляции сальбутамола отмечено только в группе больных, получавших тиотропий (p<0,01). Так же в этой группе на 24% снизилось количество обострений ХОБЛ по сравнению с группой ипратропия бромида (p<0,01) и увеличилось время до первого обострения (p<0,01). Таким образом, тиотропий в большей степени, чем ипратропий бромид, уменьшал выраженность одышки, частоту обострений и улучшал функцию легких и качество жизни у больных ХОБЛ через 1 год лечения. Эти данные подтверждаются результатами работы *Greefhorst и соавт.* [13], в которой также проводилось сравнение терапии тиотропием и ипратропия бромидом по влиянию на ощущение одышки и переносимость физической нагрузки у больных ХОБЛ. У 356 больных, получавших тиотропий, в течение всего периода лечения отмечалось достоверное уменьшение одышки по сравнению с больными, принимавшими ипратропий бромид (n=179).

Аналогичные результаты были получены при сравнении тиотропия с сальметеролом. *Donohue и соавт.* [9] обследовали 623 больных ХОБЛ, средний возраст 65 лет, до начала терапии (тиотропий 18 мкг/сут у 209 больных, сальметерол 50 мкг/сут у 213 больных и плацебо у 201 больного) и через 6 мес лечения. Показано, что после 6 мес терапии $ОФВ_1$ до приема лекарств увеличился достоверно больше в группе тиотропия (на 0,14 л), чем в группе сальметерола (на 0,09 л, p<0,01). Прием тиотропия так же вызывал достоверное уменьшение одышки (увеличение транзиторного индекса диспноэ на 1,02 ед.) по сравнению с плацебо (p=0,01), в то время как лечение сальметеролом не приводило к значимому изменению индекса (на 0,24 ед.). Достоверное улучшение качества жизни по данным респираторного опросника госпиталя Св. Георга было отмечено только в группе тиотропия (−5,14 ед., p<0,05), но не в группе сальметерола (−3,54 ед., p<0,4). Эти данные свидетельствовали о том, что через 6 мес применения тиотропий вызывает более выраженную бронходилатацию, уменьшение одышки и улучшение качества жизни, чем сальметерол.

Таким образом, тиотропий (Спирива®) представляет собой новый антихолинергический препарат длительного действия, который по своему воздействию на одышку, толерантность к нагрузке, общее состояние больных и качество жизни, а также на количество обострений значительно превосходит другие препараты, используемые для продолжительного лечения больных с клинически выраженной ХОБЛ. Эти свойства в сочетании с безопасностью и удобством применения делают тиотропий практически незаменимым препаратом для терапии ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Синопальников А.И., Клячкина И.Л.* Тиотропиум бромид: новые возможности в лечении хронической обструктивной болезни легких. Рос. мед. журн. 2001; 9 (15): 658.
2. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: S77–S121; 2001; 163: 1256–1276.
3. *Barnes P.* Tiotropium bromide: a new long-acting anticholinergic bronchodilator. In: Barnes P., Buist A.S., eds. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease and chronic asthma. Macclesfied Cheshire, UK: Gardiner-Caldwell Communications Limited; 1997. 126–136.
4. *Briggs D.D., Kuritzky L., Boland C. et al.* Early detection and management of COPD: Guidelines from the National COPD Awareness Panel (NCAP). J Respir Dis. 2000; 21: S1–S21.
5. *Casabury R., Mahler D.A., Jones P.W. et al.* A long-term elevation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2002; 19: 217–224.

6. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. A 65-day multicenter trial. Chest 1994; 105: 1411–1419.
7. The COPD guidelines group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997; 52 (suppl.5): S1–S28.
8. *Doherty D.E.* Management of the Symptomatic Patient. Clin. Cornerstone 2003; 5 (1): 17–27.
9. *Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E. 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; 122: 47–55.
10. *Friedman M., Auerbach D., Campbell S. et al.* Tiotropium in patients with COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: A804.
11. *Friedman M., Serby C.W., Shailendra S.M. et al.* Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone. Chest 1999; 115: 635–641.
12. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis. management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2003). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute; 2003.
13. *Greefhorst A.P.M., Vincken W., van Noord J.A. et al.* Improvement in perceived dyspnea in COPD patients receiving tiotropium vs ipratropium bromide (atroventT). Eur. Respir. J. 2000; 16 (suppl.31): 54s.
14. *Gross N.J., Skorodin M.S.* Anticholinergic antimuscarinic bronchodilators. Am. Rev. Respir. Dis. 1984; 129: 856–870.
15. *Guyatt G.H., Townsend M., Pugsley S.O. et al.* Bronchodilators in chronic airflow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 135: 1069–1074.
16. *Ikeda A., Nishimura K., Koyama H. et al.* Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. Chest 1995; 107: 401–405.
17. *Jones P.W., Koch P., Menjoge S.S et al.* The Impact of COPD exacerbations on health-related quality of life (health status) is attenuated by tiotripium. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (5): A771.
18. *Kotch A., Mejoge S.S., Serby C.W. et al.* Nocturnal symptoms and severity of disease in COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (5): A906.
19. *Littner M., Auerbach D., Campbell S. et al.* The Bronchodilator effects of tiotropium in stable COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155: A282.
20. *Mahler D.A., Weinberg D.H., Wells C.K. et al.* Baseline dyspnea index and transitional dyspnea index: the measurement of dyspnea. Chest 1984; 85: 751–758.
21. *Mahler D.A., Donohue J.F., Barbee R.A. et al.* Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest 1999; 115: 957–965.
22. *Mahler D.A., Montner P., Brazinsky S.A et al.* Tiotropium (SpirivaT): A new, long-acting anticholinergic bronchodilator improves dyspnea in patients with COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: A892.
23. *McNee W.* Oxidants/antioxidants and COPD. Chest 2000; 117: 303S–317S.
24. *Murray D., Altose M.D.* Approaches to slowing the progression of COPD. Curr. Opin. Pulm. Med. 2003; 9 (2): 125–130.
25. National COPD Awareness Panel (NCAP). COPD: Achieving best management at the front line of care. J. Respir. Dis. 2002; 23: S1–S52.
26. *Pauwels R., Anthonisen N., Bailey W.C. et al.* Executive summary of global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Heart, Lung, and Blood Institute-World Health Organization (NHLBI-WHO) workshop report; 2001.
27. *Pauwels R.A., Menjoge S.S., Kesten S.* COPD Exacerbations and decline in FEV_1: the role of tiotropium. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (5): A280.
28. *Rennard S.I., Serby C.W., Ghafouri M., et al.* Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials. Chest. 1996; 110: 62–70.
29. *Rennard S.I., Anderson W., ZuWallack R. et al.* Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1087–1092.
30. *Rennard S.I., Farmer S.G.* COPD in 2001: a major challenge for medicine, the pharmaceutical industry, and society. Chest 2002, 121: 113S–115S.
31. *Snow V., Lascher S., Mottur-Pilson C.*, for the Joint Expert Panel on COPD. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 2001; 134: 595–599.
32. *Tashkin D., Kesten S.* Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. Chest 2003; 123 (5): 144–1449.
33. *Van Noord J., Bantje Th., Eland M. et al.* Superior efficacy of tiotropium compared to ipratropium as a maintenance bronchodilator in COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159 (3): A525.
34. *Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al.* Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur. Respir. J. 2002; 19: 209–216.

Поступила 10.10.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248-036.17

Н.Л.Шапорова, М.А.Петрова, В.И.Трофимов

БРОНХИАЛЬНАЯАСТМА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова; кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого Научно-исследовательского института пульмонологии

Бронхиальная астма — хроническое персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей, при котором ведущую роль играют тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты, при этом воспалительный процесс приводит к гиперреактивности бронхов, обструкции и появлению характерных респираторных симптомов. Различают легкую, среднюю и тяжелую степень течения бронхиальной астмы.

Бронхиальная астма (БА) тяжелого течения, при которой постепенно формируется необратимая обструкция бронхиального дерева, имеет определенные клинические и функциональные особенности, наиболее подробно изложенные в "Основных положениях Международного консенсуса по диагностике и лечению бронхиальной астмы, рекомендуемых для врачей практического здравоохранения" [7]. К клиническим особенностям БА тяжелого течения относятся постоянно выраженные симптомы астмы (дыхательный дискомфорт, экспираторная и смешанная одышка), ограничение физической активности, частые ночные симптомы, частые обострения заболевания. К функциональным особенностям относятся понижение ПОС выдоха и $ОФВ_1$ ниже 60% должной величины и суточный разброс этих показателей более 30% от исходного уровня. Многие авторы подчеркивают, что у части пациентов БА тяжелого течения имеет место необратимая обструкция, возможно, связанная с длительно существующим воспалением и ассоциированная со структурными изменениями бронхов легочной системы [23,35]. Патогистологические и функциональные проявления обструкции в таких случаях бывают не отличимы от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [13]. Именно поэтому согласно приказу № 300 Минздрава Российской Федерации от 09.10.98 БА тяжелого течения (БАТТ) наряду с хроническим обструктивным бронхитом включена в понятие ХОБЛ. Однако бронхоспастический синдром при БАТТ и хроническом обструктивном бронхите имеет определенные морфологические и морфометрические различия [13]. По мнению *W.R.Roche* [55,56], трансформация БА в ХОБЛ может происходить без осложнения бронхитом и бронхиолитом, а лишь за счет механизмов ремоделирования дыхательных путей. Ведущим звеном механизма ремоделирования является запуск цитокина — трансформирующего фактора роста β_1, вырабатываемого макрофагами и гранулоцитами [48]. Для его включения необходим специфический белок из семейства интегринов, вырабатываемый эндотелием. По сообщению *I.S.Munger* [50], его синтез может быть активирован образованием свободных радикалов под воздействием биологических, химических и физических факторов.

Гистоморфологические исследования биопсийных материалов бронхов, полученных после смерти больных БАТТ, показали наличие выраженного воспаления и архитектурной перестройки бронхов, связанных с утолщением их стенки [34]. Кроме того, было показано, что при БАТТ наблюдается повышение объема мышечной массы как следствие гиперпластических и/или гипертрофических изменений [34]. Это увеличение массы гладкой мускулатуры бронхов способствует утолщению стенки воздухопроводящих путей, как решающего фактора ремоделирования легких при БАТТ. Исследования *R.A.Panettier, Jr. и соавт.* [53] показали, что возможным механизмом гиперплазии гладкой мускулатуры бронхов является повышенный уровень эндотелина-1 (ЕТ1), который может потенцировать пролиферативные эффекты митогенов. Исследования также показали повышенное связывание ЭТ1 с эндотелиновыми рецепторами различных типов в гладкой мускулатуре бронхов [53]. *A.Chetta и соавт.* [27] выявили, что выраженность утолщения стенок бронхов и связанное с ним ремоделирование легких являются типичной для астмы патологией и определяют тяжесть течения заболевания. Другие авторы [41] представили доказательства, что ремоделирование, которое формирует необратимую обструкцию, также вызывает определенные изменения в секреторной системе бронхов как качественного, так и количественного порядка. В частности, было показано, что уровень сиаловых кислот и муцина в бронхиальном секрете отражает выраженность процессов ремоделирования у больных БА.

При БАТТ, как и при обструктивном бронхите, морфологическая перестройка бронхолегочной системы, приводящая к необратимой обструкции, является следствием хронического воспаления. Воспаление при БАТТ имеет свои особенности и отличия как от воспаления при БА, не приводящего к тяжелым необратимым изменениям показателей ФВД, так и от воспаления при хроническом бронхите. В бронхиальных

смывах при хроническом бронхите наблюдается повышенный цитоз, превышающий нормальный в 5–6 раз, абсолютное преобладание нейтрофилов, встречаются клетки измененного эпителия бронхов [10]. Гистологическое исследование показывает метаплазию цилиарного эпителия, который замещается плоскоклеточным, характерны гибель ресничек мерцательного эпителия, "оголение" эпителиальных клеток и адгезия к ним микроорганизмов. Наряду с повреждением цилиарного эпителия для воспаления при хроническом бронхите характерны гиперплазия и гипертрофия бокаловидных клеток и желез подслизистого слоя бронхиальной стенки, которые приводят к гиперсекреции слизи [8]. Несмотря на то что по данным исследования лаважной жидкости в просвете бронхов у больных хроническим бронхитом преобладают нейтрофилы, имеются сообщения об увеличении числа лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов в инфильтрате стенки бронхов по данным гистологического исследования [54]. При этом в макрофагах и полинуклеарных нейтрофилах высока активность ферментов пентозного шунта и снижена ферментов гликолиза [11]. Вместе с лимфоцитами нейтрофилы являются основными клетками в развитии воспаления при хроническом бронхите, для которого характерны повышенная активность эластазы нейтрофилов, миелопероксидазы, а также ИЛ-8 (хемоаттрактанта для нейтрофилов).

В отличие от воспаления при хроническом бронхите при БАТТ особенно велика роль эозинофилов [48]. Исследования *M.L.Sans и соавт.* [57] убедительно показали, что уровень эозинофилии крови у больных с БАТТ достоверно выше, отрицательно коррелирует с показателями ФВД и положительно с тяжестью клинической симптоматики. Дегрануляция эозинофилов сопровождается выделением высокоактивных протеинов: эозинофильного катионного протеина, эозинофильной пероксидазы, большого основного протеина. Эти вещества оказывают влияние на особенности воспалительной реакции при БА — возникновение деструкции, десквамации бронхиального эпителия и гиперреактивности дыхательных путей. Кроме того, целый ряд цитокинов и других биологически активных веществ отличаются по спектру при БА от нормы и хронического обструктивного бронхита. Отмечено увеличение содержания в бронхиальной слизи ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-8, GM–CSF, RAN–TES, эозинофильного нейротоксина, сывороточных белков, ответственных за повышение сосудистой проницаемости (альбумин, фибриноген), муциноподобных гликопротеидов, ДНК, ИГА, субстанции Р [1]. Более высокому содержанию эозинофилов периферической крови соответствует повышение уровней катионных белков эозинофильных гранул, в частности эозинофильной пероксидазы (ЕРО). *M.L.Sans и соавт.* [57] выявили достоверно более высокий уровень ЕРО у больных с БАТТ, который положительно коррелировал с выраженностью эозинофилии крови, тяжестью симптомов астмы и отрицательно с показателями ФВД. Только у больных БА обнаружены интраэпителиальное присутствие эозинофилов и наличие дегранулированных эозинофилов в повышенном количестве под базальной мембраной, вместе с тем найдена корреляция между содержанием дегранулированных эозинофилов и тяжестью течения БА [26]. *С.И.Овчаренко и соавт.* [9] показали, что существует прямая зависимость между уровнем эозинофилов в лаважной жидкости и тяжестью течения БА. *Э.Х.Анаев и соавт.* [2] показали, что концентрация эозинофильного катионного протеина в мокроте и периферической крови коррелирует с выраженностью бронхиальной обструкции. У больных БА не просто изменяется количество эозинофилов, но происходит их качественное изменение: начинают преобладать эозинофилы низкой плотности [3], которые более активны и выделяют большее количество биологически активных веществ, причем увеличение количества активных эозинофилов коррелирует с тяжестью течения БА [43]. Повышение уровня эозинофилов соответствует более высокому уровню ИЛ-5, который является хемоаттрактантом для эозинофилов в крови и бронхоальвеолярном лаваже пациентов с БАТТ. *J.C.Virchow, Jr. и соавт.* [60] показали, что тяжесть течения БА связана с активацией эозинофилов ИЛ-5, уровень которых коррелировал с тяжестью клинической симптоматики. *A.G.Alexander и соавт.* [21] показали, что высокий уровень ИЛ-5 сохраняется в крови больных БАТТ, несмотря на терапию системными глюкокортикоидами. А *R.Onizurf и соавт.* [52] выявили, что определение уровня ИЛ-5 в сыворотке крови пациентов с астмой может служить критерием тяжести заболевания, эффективности терапии и прогноза болезни.

Важно отметить, что при тяжелом течении астмы в мокроте, бронхиальных смывах и бронхоальвеолярном лаваже обнаруживаются комплексы дедифференцированного эпителия. Это свидетельствует о том, что в этих случаях десквамации подвергается эпителий, не успевший завершить свою дифференцировку. Характерны изменения базальной мембраны: обычно она утолщена в 2–3 раза по сравнению с нормой, но местами она может быть прерывистой. Неоднократно описывали накопление в ней иммуноглобулинов G, A и M, в то время как иммуноглобулин E накапливается в подслизистом слое [4,16]. Ультраструктурный анализ строения базальной мембраны показал, что видимое при световой микроскопии утолщение базальной мембраны является кажущимся, так как строение ее и содержание коллагена IV типа не меняется, в то время как непосредственно под ней в подэпителиальной части собственно слоя слизистой происходит гиперпродукция коллагеновых фибрилл III, V типа и в меньшей степени I. Синтез этих типов коллагена осуществляется преимущественно миофибробластами, образующимися из дезинтегрированной мышечной ткани бронхов [55,56]. Ультраструктурный анализ лечения больных БА ингаляционными кортикостероидами (в частности, будесонидом) или мето-

дом разгрузочно-диетической терапии выявил ослабление воспалительной инфильтрации, регенерацию эпителия с частичной нормализацией дифференцировки, но не выявил изменения строения базальной мембраны и ее толщины [14,37].

В собственно слое слизистой оболочки и нечетко отграниченном от него подслизистом слое часто обнаруживаются признаки отека с накоплением кислых мукополисахаридов. В составе инфильтратов постоянно присутствуют эозинофилы, лимфоциты. Общее количество лимфоцитов у астматиков, по мнению ряда авторов, как в биоптатах, так и в бронхоальвеолярной лаважной жидкости может оставаться нормальным, но имеются признаки увеличения числа активированных Т-лимфоцитов [62]. Активация их доказывается повышением экспрессии таких маркеров, как CD25, HLA-DR. Тяжелое течение астмы с ночными приступами связано с 2,5–3-кратным усилением инфильтрации альвеолярной ткани эозинофилами в 4 ч ночи по сравнению с инфильтрацией в дневные часы [42]. Количество тучных клеток увеличено, но при обострении астмы количество их может уменьшиться как за счет дегрануляции, так и за счет распада [31]. Тучные клетки, вырабатывая основной фактор роста фибробластов, определяют темп фиброза легочной ткани [36].

Больные БАТТ отличаются от пациентов с более легким течением заболевания большим участием нейтрофилов в развитии хронического воспаления. Так, в работах *S.E.Wenzel и соавт.* [63] было показано, что у пациентов с БАТТ содержание нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже было в 2 раза выше, чем у больных с нетяжелым течением болезни. Этому соответствовали результаты, полученные с помощью эндобронхиальной и трансбронхиальной биопсии, которые выявили достоверно более высокое содержание нейтрофилов в бронхиальной стенке больных БАТТ. Повышенному уровню нейтрофилов соответствовали более высокие концентрации эйкозаноидов, тромбоксана и лейкотриена B_4 у пациентов с тяжелой астмой. *J.V.Fahy и соавт.* [32] показали, что нейтрофилы являются преобладающими воспалительными клетками в мокроте пациентов с БАТТ. Повышенному уровню нейтрофилов соответствует более высокая активность нейтрофильной эластазы, что способствует гиперсекреции гликопротеина муцина и обуславливает повышенную продукцию слизи у больных с тяжелой астмой. *B.Vrugt и соавт.* [61] выявили, что у больных БАТТ повышен уровень ИЛ-8 (хемоаттрактанта для нейтрофилов) и существует дисбаланс между продукцией ИЛ-8 и блокирующих антител для ИЛ-8. Они также обнаружили высокие уровни комплексов ИЛ-8 и аутоантител класса IgA у пациентов с тяжелой астмой. ИЛ-8 таким образом может являться маркером тяжести течения БА.

Более высокому уровню нейтрофилов и эозинофилов у больных с БАТТ соответствует более высокая активность свободнорадикального воспаления у этих пациентов. В работе *Л.Л.Дунаевой* [5] убедительно показано повышение свободнорадикальных кислородных процессов у больных БАТТ. Уровень супероксид-анион-радикала, определяемый с помощью реакции "оксидного взрыва" проточным цитофлюорометрическим методом, основанным на внутриклеточном окислении гидроэтидина, у пациентов с БАТТ оказался достоверно выше, чем у больных с нетяжелой астмой. Этому соответствуют данные, полученные *А.В.Емельяновым и соавт.* (1999), о повышенной концентрации перекиси водорода в конденсате влаги выдыхаемого воздуха у пациентов БА, при этом была определена достоверная положительная связь между содержанием перекиси водорода и тяжестью течения астмы.

Морфофункциональные и клинические особенности пациентов с БАТТ, приводящей к необратимой обструкции, предопределяют особенности лечения этих пациентов. У больных с тяжелой астмой (4-я ступень по классификации консенсуса) полностью контролировать астму не удается и целью лечения является достижение лучших результатов: минимальное количество симптомов, минимальная потребность в β_2-агонистах короткого действия, лучшие возможные показатели ФВД и минимальные побочные эффекты от приема препаратов. Лечение обычно проводят с использованием большого количества контролирующих течение БА препаратов. Программы терапии включают [6]:

- первичное лечение ингаляционными кортикостероидами в высоких доза (до 2000 мкг в день беклометазона дипропионата или его эквивалента),
- пероральные кортикостероиды постоянно или длительными курсами,
- пролонгированные бронходилататоры,
- применение антихолинэргического препарата (ипратропиума бромид) или его фиксированной комбинации с β_2-агонистом,
- использование β_2-агонистов короткого действия с частотой не более 3–4 раз в сутки при необходимости облегчения симптомов астмы (приказ Минздрава РФ № 300).

Необходимая поддерживающая терапия включает оксигенацию, коррекцию водно-электролитного баланса и давления в легочной артерии, а также искусственную вентиляцию легких при необходимости [28].

Таким образом, практически всем больным БАТТ назначается терапия препаратами глюкокортикоидных гормонов [29]. В клинической практике случаи заболевания, когда улучшение состояния больных достигается только с помощью глюкокортикоидов системного действия, относят к гормонозависимой БА [12]. Больные гормонозависимой БА, нуждающиеся в постоянной терапии системными глюкокортикоидами, различаются по чувствительности к этой терапии [15,17]. Среди них выделяют кортикочувствительных, у которых на фоне приема системных или ингаляционных кортикостероидов ремиссия достигается быстро и поддерживается длительно [12,19], и стероидре-

зистентных пациентов, у которых после 7-дневного курса лечения преднизолоном в дозе не менее 20 мг в сутки $ОФВ_1$ увеличивается менее чем на 15% по сравнению с исходным [18]. Согласно современным взглядам, существует по крайней мере 2 типа стероидрезистентности при БА [20]. Стероидрезистентность 1-го типа развивается вследствие длительного воздействия различных факторов воспаления. Возможным механизмом ее развития является освобождение цитокинов, активирующих факторы транскрипции, которые напрямую связываются с глюкокортикоидными рецепторами (ГР), блокируя действие глюкокортикоидных гормонов [25]. Нарушения функционирования ГР в мононуклеарах периферической крови у пациентов со стероидрезистентностью 1-го типа являются обратимыми, а в ответ на назначение высоких доз глюкокортикоидных гормонов у этих больных могут развиваться различные побочные эффекты.

Стероидрезистентность 2-го типа, или первичная. У таких пациентов изначально имеет место резкое снижение количества ГР в мононуклеарах периферической крови, нарушения в функционировании ГР являются необратимыми и практически не бывает побочных эффектов в ответ на назначение больших доз глюкокортикоидных препаратов [44,45]. Обратимость стероидрезистентности 1-го типа дает основание для поиска новых подходов к терапии этой категории больных [25].

У больных со стероидрезистентной астмой даже высокие дозы глюкокортикоидных гормонов не ингибируют пролиферацию Т-клеток, индуцированную митогенами, и секрецию цитокинов. Т-клетки находятся в постоянно активированном состоянии [30]. Большинство больных со стероидрезистентной астмой имеют обратимый дефект в структуре глюкокортикоидных рецепторов, индуцируемый действием ИЛ-2 и ИЛ-4 [59]. Было показано, что инкубация с ИЛ-2 и ИЛ-4 Т-клеток здоровых снижает связывающую способность их ГР к субстрату до уровня, имеющегося у больных стероидрезистентной астмой [39]. Т-клетки дыхательных путей больных стероидрезистентной астмой имеют значительно более высокие уровни экспрессии ИЛ-2 и ИЛ-4 мРНК, чем больные с глюкокортикоидчувствительной астмой [46], что подтверждает роль ИЛ-2 и ИЛ-4 в нарушениях функционирования глюкокортикоидных рецепторов и снижения ответа Т-клеток на глюкокортикоиды. Механизмы, благодаря которым цитокины вызывают эти нарушения, активно изучаются. Известно, что биологически активными являются глюкокортикоидные рецепторы типа α. В настоящее время показано, что у больных стероидрезистентной БА преобладают рецепторы типа β, отличающиеся от α-рецепторов аминокислотными последовательностями в структурах, кодируемых 9-м экзоном гена глюкокортикоидного рецептора (5q). Нарушения возникают на этапе сплайсинга — процесса вырезания последовательностей из молекулы первичного РНК-транскриптора [24].

Продолжает также оставаться актуальной и проблема осложнений глюкокортикоидной терапии (ГКТ) [38]. В литературе имеются указания, что развитие осложнений ГКТ происходит параллельно с увеличением дозы стероидов [47]. Другие авторы подчеркивают, что риск развития осложнений ГКТ зависит не только от дозы, но и от длительности применения используемых препаратов [58], что также предопределяет поиск новых подходов к терапии больных БАТТ. В последние годы появилось много работ по использованию метотрексата и циклоспорина в терапии больных БАТТ, особенно при стероидрезистентности. В работе *J.Hedman и соавт.* [33] убедительно показано, что небольшие дозы метотрексата хорошо переносились больными БАТТ, что давало возможность снизить дозу пероральных глюкокортикоидов на 38% от первоначальной. Это позволило авторам рекомендовать включение небольших доз препарата короткими курсами в комплексную терапию пациентов с тяжелой астмой, несмотря на отсутствие достоверных связей между назначением метотрексата и клиническим улучшением состояния больных и показателей ФВД. Особое внимание исследователей привлекает возможность использования циклоспорина А в комплексной терапии пациентов с тяжелой БА. *R.M.Klein и соавт.* [40], *D.Mungan и соавт.* [49], *E.Nizankowska и соавт.* [51] показали эффективность применения циклоспорина А у пациентов с БАТТ. Назначение этого препарата позволяло существенно уменьшить дозу глюкокортикоидных гормонов у этих больных. Однако все авторы подчеркивают, что известная токсичность циклоспорина А и возможность развития побочных эффектов ограничивают его использование в терапии тяжелой астмы. *A.G.Alexander и соавт.* [22] показали, что во всех случаях клинического улучшения пациентов с тяжелой астмой на фоне терапии циклоспорином А наблюдалось снижение концентрации растворимого рецептора к ИЛ-2 (sIL-2R) в сыворотке крови больных. Это позволило авторам выдвинуть гипотезу, что возможным механизмом терапевтического эффекта циклоспорина А у больных с тяжелой астмой является подавление повышенной активации Т-лимфоцитов ИЛ-2.

В эксперименте также показана эффективность антагониста эндотелина при астме, препаратов простагландина E_2 и циклоспорина А в ингаляциях.

Таким образом, БАТТ, которая приводит к необратимой обструкции бронхов, имеет определенные иммунологические, цитологические, морфофункциональные, нейрогуморальные и клинические особенности, что и предопределяет особую тактику терапии пациентов с тяжелой астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г.* Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей. Пульмонология 1998; 2 (6): 81–86.
2. *Анаев Э.Х., Черняев А.Л., Черняк А.В., Чучалин А.Г.* Оценка с помощью корреляционного анализа обострения бронхи-

альной астмы и эффективности лечения. Тер. арх. 1996; 3: 55–57.
3. *Берестецкий А.Б., Меньшиков А.А., Кардашина И.А.* Изменение свойств эозинофилов под влиянием сыворотки больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1992; Прил. 4: 364.
4. *Гершвин М.Е.* (ред.) Бронхиальная астма. М.: Медицина; 1984.
5. *Дунаева Л.Л.* Комплексная оценка активности воспалительного процесса у больных бронхиальной астмой: Дис. ... канд. мед. наук. 1998.
6. *Княжеская Н.П.* Длительная терапия бронхиальной астмы. Рус. мед. журн. 1999; 7 (17): 830–835.
7. Международный консенсус по диагностике и лечению бронхиальной астмы. СПб; 1995.
8. *Немцов В.И., Федосеев Г.Б.* Клеточные и медиаторные механизмы патогенеза воспаления бронхов и легких. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб.: Нормед-Издат; 1998. 308–386.
9. *Овчаренко С.И., Романова Л.К., Филиппов В.В., Младковская Т.Б.* Клинико-цитологические параллели при обострении бронхиальной астмы. Тер. арх. 1992; 1: 57–58.
10. *Полосухин В.В.* Альвеолярные макрофаги: структурно-функциональная гетерогенность и хроническое воспаление легких. Успехи соврем. биол. 1995; 6: 740–758.
11. *Томсон В.В.* Функциональная морфология легких человека при воспалении. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб: Нормед-Издат; 1998. 579–611.
12. *Трофимов В.И.* Глюкокортикоидная зависимость и резистентность. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Бронхиальная астма. СПб: Мед. информ. агенство; 1996; т.2: 161–165.
13. *Черняев А.Л., Жаворонков А.А.* Морфологическая и морфометрическая характеристика бронхоспастического синдрома при хроническом диффузном бронхите и бронхиальной астме. Арх. пат. 1981; 3: 60–66.
14. *Чернякова Д.Н., Фаустова М.Е.* Инфекция и динамика морфологии тучных клеток больных бронхиальной астмой при разгрузочно-диетической терапии. В кн.: 5-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1995. 536.
15. *Чучалин А.Г.* Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Тер. арх. 1994; 3: 3–8.
16. *Чучалин А.Г.* Бронхиальная астма. М.: Медицина; 1985.
17. *Чучалин А.Г., Шмушкович Б.И., Мавратаев Д.Э.* Кортикозависимая форма бронхиальной астмы (вопросы клиники, патогенеза и лечения). Тер. арх. 1984; 56 (3): 142–150.
18. *Шмушкович Б.И.* Клиническая эффективность и механизмы противовоспалительного действия глюкокортикоидных гормонов в лечении больных бронхиальной астмой. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.; 1997; т.2: 224–253.
19. *Шмушкович Б.И.* Кортикозависимая бронхиальная астма (вопросы клиники, патогенеза и лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 1995.
20. *Adcock I.M.* Steroid resistance m asthma. Molecular mechanisms. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154 (2): 58–61.
21. *Alexander A.G., Barkans J., Moqbel R. et al.* Serum interleukin 5 concentrations in atopic and non-atopic patients with glucocorticoid-dependent chronic severe asthma. Thorax 1994; 49 (2): 1231–1233.
22. *Alexander A.G., Barnes N.C., Kay A.B., Corrigan C.J.* Clinical response to cyclosporin in chronic severe asthma is associated with reduction in serum soluble interleukin-2 receptor concentrations. Eur. Respir. J. 1995; 8 (4): 574–578.
23. *Backman K.S., Greenberger P.A., Patterson R.* Airways obstruction in patients with long-term asthma consistent with 'irreversible asthma'. Chest 1997; 112 (5): 1234–1240.
24. *Bamberger G.M., Bamberger A.M., de Castro M., Chrousos G.P.* Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. J. Clin. Invest. 1995; 95: 2435–2441.
25. *Barnes P.J., Adcock I.M.* Steroid resistance in asthma. Quart. J. Med. 1995; 88 (7): 455–468.
26. *Bousquet J., Chanes P., Lacoste J. et al.* Eosinophilic inflammation in asthma. N. Engl. J. Med. 1990; 323: 1033–1040.
27. *Chetta A., Foresi A., Del Donno M. et al.* Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. Chest 1997; 111 (4): 852–857.
28. *Cockcroft D.W.* Management of acute severe asthma. Ann. Allergy, Asthma, Immunol. 1995; 75 (2): 83–89.
29. *Come J.M., Holgate S.T.* Overview: asthma and allied disorders: epidemiology, mechanisms and new therapeutic targets. In: Asthma and allergic rhinitis. Evolving concepts in management. Milan: Blackwell Science Ltd; 1998. IX–XVII.
30. *Corrigan C.J., Braun P.H., Barnes N.C. et al.* Glucocorticoid resistance in chronic asthma: Peripheral blood T lymphocyte activation and comparison of the T lymphocyte inhibitory effects of glucocorticoids and cyclosporin. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 144: 1026–1032.
31. *Djukanovich R., Roche W.R., Wilson J.W. et al.* Mucosal inflammation in asthma. Ibid. 1990; 142: 434–457.
32. *Fahy J.V., Kim K.W., Liu J., Boushey H.A.* Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. J. Allergy Clin. Immunol. 1995; 95 (4): 843–852.
33. *Hedman J., Seideman P., Albertioni F., Stenius-Aarniala B.* Controlled trial of methotrexate in patients with severe chronic asthma. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1996; 49 (5): 347–349.
34. *Hirst S.J.* Airway smooth muscle cell culture: application to studies of airway wall remodelling and phenotype plasticity in asthma. Eur. Respir. J. 1996; 9 (4): 808–820.
35. *Hudon C., Turcotte H., Laviolette M. et al.* Characteristics of bronchial asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction. Ann. Allergy, Asthma, Immunol. 1997; 78 (2): 195–202.
36. *Inoue Y., King T.E., Tinkle S.S. et al.* Human mast cell basic fibroblast growth factor in pulmonary fibrotic disorders. Am. J. Path. 1996; 149 (6): 2037–2054.
37. *Jeffery P.K., Godfrey R.W., Adelroth E. et al.* Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 890–899.
38. *Jennings B.H.* Assessment of systemic effects of inhaled glucocorticosteroids: comparison of the effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on adrenal function and markers of bone turnover. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1991; 40 (1): 77–82.
39. *Kam J.C., Szefler S.J., Surs W. et al.* Combination of IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. J. Immunol. 1993; 181: 3460–3466.
40. *Klein R.M., Leschke M., Strauer B.E.* Cyclosporin in severe steroid-requiring bronchial asthma. Dtsch. Med. Wschr. 1995; 120 (40): 1349–1355.
41. *Kobayashi H., Yamauchi K., Inoue H., Tomichi N.* Relation between the sialic acid/fucose ratio in airway secretions and the degree of airway remodeling in bronchial asthma-reversibility of airflow limitation by beta-agonists and airway remodeling in bronchial asthma. Jpn. J. Thorac. Dis. 1996; 34 (suppl.): 54–58.
42. *Kraft M., Djukanovich R., Wilson S. et al.* Alveolar tissue inflammation in asthma. Am. J. Crit. Care Med. 1996; 154: 1505–1510.
43. *Kuo H.P., Yu T.R.* The relationship of hypodense eosinophil with clinical severity and its response to inhaled corticosteroid in patients with bronchial asthma. Eur. Respir. J. 1993; 4 (suppl.17): 1866.
44. *Leung D.Y., de Castro M., Szefler S.J., Chrousos G.P.* Mechanisms of glucocorticoid-resistant asthma. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1998; 840: 735–746.
45. *Leung D.Y., Szefler S.J.* New insights into steroid resistant asthma. Pediatr. Allergy Immunol. 1998; 9 (1): 3–12.
46. *Leung D.Y.M., Martin R.J., Szefler S.J. et al.* The airways of steroid resistant vs steroid sensitive asthma and associated with different patterns of cytokine expression. J. Exp. Med. 1995; 181: 33–40.
47. *Lucert B.P., Raisz L.G.* Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. Ann. Intern. Med. 1990; 122 (5): 352–364.

48. *Minshall E., Leung D.Y.M., Martin R.J. et al.* Eosinophil-associated TGF β_1 mRNA expression and airway fibrosis in bronchial asthma. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1997; 17: 326–333.
49. *Mungan D., Misirligil Z., Sin B. et al.* Cyclosporin in steroid dependent asthma. Allergol. Immunopathol. 1995; 23 (5): 202–206.
50. *Munger J.S., Huang X., Kawakatsu H. et al.* The integrin 6 binds and activates latent TGF 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. Cell 1999; 96: 319–328.
51. *Nizankowska E., Soja J., Pinis G. et al.* Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporin. Eur. Respir. J. 1995; 8 (7): 1091–1099.
52. *Onizuka R., Ishibatake H., Tanaka M., Kumamoto K.* An investigation of the clinical utility of serum interleukin-5 measurements in bronchial asthma patients. Jpn J. Thorac. Dis. 1997; 35 (11): 1215–1222.
53. *Panettieri RA.Jr., Goldie R.G., Rigby P.J. et al.* Endothelin-1-induced potentiation of human airway smooth muscle proliferation: an ETA receptor-mediated phenomenon. Br. J. Pharmacol. 1996; 118 (1): 191–197.
54. *Pesci A., Rossi G., Bertorelli G. et al.* Mast cells in the airway lumen and bronchial mucosa of patient with chronic bronchitis. Am. J. Crit. Care Med. 1994; 86: 642–646.
55. *Roche W.R.* Fibroblasts and asthma. Clin. Exp. Allergy 1991; 21: 545–548.
56. *Roche W.R.* Myofibroblasts II. J. Pathol. 1990; 161: 281–282.
57. *Sanz M.L., Parra A., Prieto I. et al.* Serum eosinophil peroxidase (EPO) levels in asthmatic patients. Allergy 1997; 52 (4): 417–422.
58. *Schatz M., Dudi J., Zeiger R.S. et al.* Osteoporosis in corticosteroid-treated asthmatic patients: clinical correlates. Allergy Proc. 1993; 14 (5): 341–345.
59. *Sher E.R., Leung D.Y.M., Surs W. et al.* Steroid resistant asthma: Cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy. J.Clin. Invest. 1994; 93: 33–39.
60. *Virchow J.C.Jr., Kroegel C., Walker C., Matthys H.* Inflammatory determinants of asthma severity: mediator and cellular changes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with severe asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1996; 98 (5, pt 2): 27–33.
61. *Vrugt B., Djukanovich R., Bron A., Aalbers R.* New insights into the pathogenesis of severe corticosteroid-dependent asthma. Ibid. 22–26.
62. *Walker C., Kaegi M.K., Braun P. et al.* Activated T-cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated with disease severity. Ibid. 1991; 88: 935–942.
63. *Wenzel S.E., Szefler S.J., Leung D.Y. et al.* Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156 (3, pt I): 737–743.

Поступила 09.12.00

© ЯКОВЛЕВ С.В., ЮТАНОВА Н.С., 2003

УДК 616.2–022.7–085.33

С.В.Яковлев, Н.С.Ютанова

КЛАРИТРОМИЦИН — ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЙ МАКРОЛИДНЫЙ АНТИБИОТИК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Макролидные антибиотики более 40 лет применяются в медицине. Первый препарат этого класса — эритромицин был внедрен в практику в 1952 г., спустя три года появились еще два препарата — олеандомицин и спирамицин. До середины 80-х годов прошлого века макролиды применялись ограниченно, в основном при инфекциях верхних дыхательных путей. Однако в последние годы частота применения макролидов увеличилась, также расширились показания к их назначению [3,17].

В настоящее время известно более 20 макролидных антибиотиков, из них около 8 применяются в клинике. Наиболее хорошо изучена группа 14-членных макролидов, среди которых имеется природный антибиотик эритромицин и несколько полусинтетических препаратов. Недостатками эритромицина являются низкая стабильность в кислой среде, в связи с чем он плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, быстрая элиминация, что требует частого дозирования, а также проблемы переносимости. Эти недостатки, ограничивающие применение эритромицина, способствовали поиску новых высокоактивных макролидных антибиотиков.

В последние годы были синтезированы макролиды с улучшенными физико-химическими, биологическими и фармакокинетическими свойствами. Среди 14-членных макролидов получены препараты, которые имеют близкий с эритромицином спектр антимикробной активности, но существенно более устойчивы к кислотному гидролизу и лучше всасываются при приеме внутрь. К числу таких препаратов принадлежит кларитромицин. Кларитромицин является полусинтетическим макролидом, в котором лактонное кольцо соединено с двумя сахарами. В отличие от эритромицина в лактонном кольце кларитромицина в 6-й позиции атом водорода замещен на метильную группу, которая обусловливает кислотную стабильность препарата и улучшенные фармакокинетические свойства. Основной метаболит кларитромицина — 14-гидроксикларитромицин (14-ГКМ) также обла-

дает антимикробной активностью, синергидной с основным препаратом в отношении некоторых бактерий, прежде всего *Haemophilus influenzae*.

Антимикробная активность

Кларитромицин является одним из самых активных макролидных антибиотиков *in vitro* в отношении основных возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей. Кларитромицин превосходит другие 14-членные макролиды (эритромицин, рокситромицин) и азитромицин по действию на стрептококки (*Streptococcus pyogenes*), пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*), золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), легионеллы и хламидии и примерно равен другим препаратам по действию на микоплазмы (*Mycoplasma pneumoniae*) и *Moraxella catarrhalis* (табл.1). В отношении гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*) кларитромицин уступает азитромицину, однако в комбинации с 14-ГКМ его активность существенно повышается [14]. Кларитромицин также проявляет высокую активность в отношении других грамположительных бактерий (*Bacillus spp., Listeria monocytogenes*, оксациллинчувствительных коагулазонегативных стафилококков, анаэробных кокков) и некоторых грамотрицательных бактерий — *Neisseria gonorrhoeae, Bordetella pertussis, Borrelia burgdorferi, Helicobacter pylori* (в отношении последнего микроорганизма кларитромицин превосходит другие препараты); другие грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae, Pseudomonas* и *Acinetobacter* обладают природной устойчивостью к макролидным антибиотикам.

Антимикробная активность 14-ГКМ несколько уступает кларитромицину в отношении большинства микроорганизмов, однако в отношении *H.influenzae* он более активен [14]. В отношении многих возбудителей респираторных инфекций (*H.influenzae, M.catarrhalis, Legionella spp., S.aureus*) кларитромицин и 14-ГКМ действуют синергидно [4,8].

В последние годы актуальной стала проблема устойчивости респираторных патогенов (*Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus pneumoniae*) к макролидным антибиотикам. В Европейских странах уровень устойчивости *Streptococcus pyogenes* к макролидам составляет 3,7–13,3%, причем преобладает М-фенотип (устойчивость к 14- и 15-членным макролидам и сохранение чувствительности к 16-членным макролидам и линкозамидам) [5]. У *S.pyogenes* наблюдается полная перекрестная устойчивость к эритромицину, кларитромицину и азитромицину.

Уровень устойчивости *S.pneumoniae* к кларитромицину и другим макролидам в России не высокий: в европейской части России нечувствительных к кларитромицину штаммов 2,8% (наименьшая устойчивость среди макролидов), а в азиатской — 5,2%. Аналогичные цифры для пенициллина составляют 9,6 и 13,9% [10].

По данным 4-летнего мониторинга резистентности в Москве, устойчивость пневмококков к кларитромицину в 2000–2001 г. составила 6,6% (наименьший уровень среди макролидов) [6]. По данным этих же авторов, в 2002 г. уровень устойчивости *S.pneumoniae* к макролидам увеличился до 15%. Значения $МПК_{50}$ и $МПК_{90}$ *S.pneumoniae* для эритромицина и кларитромицина составили 0,032 и 4,0 мкг/мл, для азитромицина — 0,064 и 8,0 мкг/мл.

Иммуномодулирующая и противовоспалительная активность

Установлено, что кларитромицин обладает иммуностимулирующими свойствами [11,13]. В частности, он повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, увеличивает дегрануляцию

Таблица 1

Активность кларитромицина и других макролидов *in vitro* ($МПК_{50}$, мг/л) в отношении наиболее частых возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей [1,2]

Микроорганизмы	Кларитромицин	Эритромицин	Рокситромицин	Азитромицин
Streptococcus pneumoniae	0,015	0,03	0,03	0,12
Streptococcus pyogenes	0,015	0,03	0,06	0,12
Staphylococcus aureus	0,06	0,12	0,25	0,12
Haemophilus influenzae	4–8 (1*)	4	8	0,5
Moraxella catarrhalis	0,25	0,25	1	0,06
Legionella pneumophila	<0,125	0,5	<0,125	<0,125
Mycoplasma pneumoniae	0,03	0,01	0,03	0,001
Chlamydia pneumoniae	0,007	0,06	0,25	0,5

* В сочетании с 14-гидроксикларитромицином.

фагоцитов, бактерицидную активность лейкоцитов, а также увеличивает активность Т-киллеров. Кларитромицин обладает местным противовоспалительным действием, которое обусловлено торможением продукции цитокинов, уменьшением гиперсекреции слизи и мокроты в дыхательных путях и уменьшением вязкости мокроты [1]. Эти свойства кларитромицина могут оказывать дополнительный эффект (помимо антибактериального) при лечении хронических инфекций дыхательных путей, таких как отит, синусит, бронхит.

Фармакокинетика

Кларитромицин быстро всасывается при приеме внутрь, максимальные концентрации в крови достигаются через 1-2 ч; биодоступность препарата составляет около 55% [12]. Всасываемость кларитромицина не изменяется при приеме пищи. После однократного приема кларитромицина внутрь в дозе 250 и 500 мг в крови создаются максимальные концентрации, превышающие МПК для основных респираторных патогенов (табл.2).

Кларитромицин хорошо проникает в жидкости и ткани организма, объем распределения составляет в среднем 240 л, связывание с белками сыворотки — 42–70% [14]. Концентрации кларитромицина в легочной ткани, бронхиальном секрете, экссудате среднего уха, миндалинах и мокроте в несколько раз превышают сывороточные и более длительно сохраняются на терапевтическом уровне. Кларитромицин в очень высоких концентрациях накапливается в клетках: концентрации препарата в альвеолярных макрофагах превышают внеклеточные в 94 раза, а в мононуклеарных клетках — в 20 раз [9].

Кларитромицин метаболизирует в организме с образованием активного метаболита — 14-ГКМ, период полувыведения которого больше, чем основного препарата. Частично кларитромицин экскретируется с мочой в неизмененном виде, частично — в виде метаболита; от 6 до 11% препарата выводится с фекалиями.

Клиническое применение

Кларитромицин с высокой эффективностью применяется при различных внебольничных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей: стрептококковом тонзиллофарингите, синусите, обострении хронического бронхита, пневмонии.

Тонзиллофарингит. Клиническая эффективность кларитромицина при остром тонзиллите и остром фарингите составляет >90%. В сравнительных исследованиях показано, что кларитромицин в дозе 250 мг с интервалом 12 ч в течение 10 дней не уступает по клинической и бактериологической эффективности феноксиметилпенициллину и эритромицину. В одном исследовании показано, что при одинаковой клинической эффективности кларитромицин приводил к более полной эрадикации стрептококков, чем феноксиметилпенициллин [15].

Синусит. При остром синусите положительный клинический эффект на фоне применения кларитромицина достигается у 80 — 98% больных [14]; при хронических инфекциях эффект препарата менее выражен. Показана одинаковая клиническая эффективность кларитромицина в сравнении с ампициллином, амоксициллином, амоксициллин/клавуланатом и цефаклором.

Пневмония и бронхит. Отмечается высокая клиническая эффективность кларитромицина при лечении инфекций нижних дыхательных путей при применении препарата в дозах 250 или 500 мг с интервалом 12 ч. Высокая клиническая и бактериологическая эффективность кларитромицина показана при инфекциях, вызванных *S.pneumoniae,* а также при атипичных пневмониях, вызванных хламидиями, микоплазмами, легионеллами. По клинической эффективности кла-

Таблица 2

Фармакокинетические параметры кларитромицина и его 14-ГКМ после однократного приема внутрь в дозах 250 и 500 мг [12]

Параметр	250 мг		500 мг	
	кларитромицин	14-ГКМ	кларитромицин	14-ГКМ
C_{max}, мг/л	1,0	0,63	2,41	0,66
C_{min}, мг/л	0,19	0,20	0,73	0,32
AUC, мг/л·ч	6,3	4,5	18,9	6,0
$T_{1/2}$, ч	3,5	4,7	4,9	7,2
Cl_r, мл/мин	195	122	168	140
Экскреция с мочой, %	18	12	36	9,6

Примечание. C_{max} — максимальные концентрации в крови, C_{min} – минимальные (перед очередным приемом) концентрации в крови, AUC – площадь под кривой концентрация – время, $T_{1/2}$ – период полувыведения, Cl_r – почечный клиренс.

ритромицин не уступает пероральным пенициллинам и цефалоспоринам (ампициллину, амоксициллину, амоксициллин/клавуланату, цефаклору, цефуроксим аксетилу, цефиксиму), а при внебольничной пневмонии — другим макролидам (эритромицину, рокситромицину, джозамицину) [14]. В некоторых работах, однако, показана более низкая эффективность макролидов по сравнению с новыми фторхинолонами у пациентов с обострением хронического бронхита.

Побочные эффекты

В большинстве исследований отмечается хорошая переносимость кларитромицина. По сводным данным контролируемых исследований при лечении кларитромицином 4291 больного нежелательные явления наблюдались у 19,6%, среди которых чаще регистрировались тошнота (3%), диарея (3%), диспепсия (2%), боли в животе (2%), головная боль (1%) [14].

В другом обобщающем исследовании отмечено, что наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне кларитромицина были желудочно-кишечные нарушения — тошнота (3,8%), диарея (3%), боли в животе (1,9%), диспепсия (1,6%), изменение вкуса (1,5%), рвота (1,1%) [7].

В сравнительных исследованиях показано, что частота побочных эффектов при применении кларитромицина была одинаковой с азитромицином, рокситромицином, амоксициллином и меньшей по сравнению с эритромицином.

Дозирование

У взрослых при остром тонзиллофарингите кларитромицин назначают внутрь в дозе 250 мг каждые 12 ч; длительность лечения при тонзиллофарингите составляет 10 дней. При внебольничной пневмонии, обострении хронического бронхита и остром синусите целесообразно использовать более высокие дозы препарата — по 500 мг каждые 12 ч. Длительность лечения при бронхите составляет 7–10 дней, при пневмонии — 5–7 дней, при остром синусите — 10–14 дней. У детей кларитромицин назначают из расчета 7,5 мг/кг 2 раза в день.

Место кларитромицина при лечении инфекций дыхательных путей

Кларитромицин является высокоэффективным макролидным антибиотиком при лечении различных внебольничных инфекций дыхательных путей. По сравнению с эритромицином кларитромицин характеризуется стабильностью в кислой среде, лучшей всасываемостью при приеме внутрь, которая не зависит от приема пищи, меньшей кратностью приема и лучшей переносимостью.

Кларитромицин является одним из самых активных *in vitro* макролидных антибиотиков, причем эта активность увеличивается *in vivo* благодаря образованию в организме активного метаболита, также обладающего антимикробными свойствами. Кларитромицин создает высокие концентрации в крови, тканях и клетках, превышающие МПК для основных возбудителей инфекций дыхательных путей. Наличием активного метаболита и высокими тканевыми и внутриклеточными концентрациями препарата можно объяснить тот факт, что кларитромицин проявляет высокую клиническую эффективность даже при наличии инфекции, вызванной слабочувствительными микроорганизмами (например, *H.influenzae).*

На основании клинических и фармакодинамических исследований было установлено, что адекватная суточная доза кларитромицина составляет (в зависимости от тяжести инфекции) 500–1000 мг, разделенная на 2 приема [13].

Нами ранее было показано [18], что кларитромицин характеризуется наилучшими фармакодинамическими показателями среди макролидных антибиотиков в отношении респираторных патогенов, поэтому может рассматриваться как макролид выбора при внебольничной пневмонии и бронхите.

В качестве альтернативы бета-лактамам кларитромицин может применяться для лечения стрептококкового тонзиллита/фарингита у детей и острого бактериального синусита у взрослых и детей.

Кларитромицин в качестве средства 1-го ряда входит в рекомендованные схемы антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в России [2], причем может назначаться как в амбулаторной практике, так и в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998.
2. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике/ Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. М.; 2003.
3. *Ball P.* Therapeutic considerations for the management of respiratory tract infections. The role of new macrolides and fluoroquinolones. Infect. in Med. 1991; 8 (suppl.A): 7–17.
4. *Bergeron M.G., Bernier M., L'Eciyer J.* In vitro activity of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite against beta-lactamase positive and negative strains of haemophilus influenzae. In: 1st International conference on the macrolides, azalides and streptogramins. Santa Fe, New Mexico, 1992. 25–26.
5. *Georgopoulos A., Sauermann R., Gattringer R. et al.* Resistance of S.pneumoniae to macrolides and other antibiotics in Central Europe. In: 42nd ICAAC. San Diego; 2002. 166, abstr. E-1658.
6. *Grudinina S.A., Egorov A.M., Zubkov M.M., Sidorenko S.V.* Four-year surveillance of antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae in Moscow. ICMAS-KO 6. Bologna; 2002. Abstr. 3.31.
7. *Guay D.R., Patterson R., Seipman N., Craft J.C.* Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical trials. Drug Safety 1993; 8 (5): 350–364.
8. *Jones R.N., Erwin M.E., Barrett M.S.* In vitro activity of clarithromycin and 14-OH clarithromycin alone and in combination against Legionella species. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1990; 9: 846–848.
9. *Kees F., Wellenhofer M., Grobecker H.* Serum and cellular pharmacokinetics of clarithromycin 500 mg q.d. and 250 mg b.i.d. in volunteers. Infection 1995; 23: 168–172.
10. *Kozlov R.S., Appelbaum P.C., Kosowska K. et al.* Comparison of antimicrobial resistance of nasopharyngeal pneumococci from children from day care centers in European and Asian Russia. In: 43rd ICAAC. Chicago; 2002. 130, abstr. C2-937.
11. *Labro M.T.* Pharmacology of spiramycin in comparison with other macrolides. Drug Invest. 1993; 6 (suppl.1): 15–28.

12. *Neu H.C.* The development of macrolides: clarithromycin in perspective. J. Antimicrob. Chemother. 1991; 27 (suppl.A): 1–9.
13. *Periti P., Mazzei T.* Clarithromycin: pharmacokinetic and pharmacodynamic interrelationships and dosages regimen. J. Chemother. 1999; 11 (1): 11–27.
14. *Peters D.H., Clissold S.P.* Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs 1992; 44 (1): 117–124.
15. *Scrock C.G.* Clarithromycin vs penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. J. Fam. Pract. 1992; 35: 622–626.
16. *Takeds H., Miura H., Kawahira M. et al.* Long-term administration study on TE-031 (A-56268) in treatment of diffuse panbronchiolitis. Kansenshogaki Zasshi 1989; 63: 71–78.
17. *Williams J.D., Sefton A.M.* Comparison of macrolide antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 1993; 31 (suppl.C): 11–26.
18. *Yutanova N.S., Sidorenko S.V., Yakovlev S.V., Grudinina S.A.* Pharmacodynamic of new slowly-released pharmaceutical form of clarithromycin for pneumococcal pneumonia. In: 10th Scientific meeting European society of chemotherapy infectious diseases. Vienna; 2003. Abstr. F5.

Поступила 06.11.03

Лекции

© КНЯЖЕСКАЯ Н.П., ПОТАПОВА М.О., 2003

УДК 616.248–085.276

Н.П.Княжеская, М.О.Потапова

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ

Большинство людей хорошо переносят аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), особенно, если принимают их в течение короткого времени. Однако некоторые пациенты являются исключением из этого правила. Больные бронхиальной астмой (БА), как правило, используют НПВП по поводу различных недомоганий, при этом не отдавая себе отчета в потенциальном риске такого лечения. В настоящее время практически во всех инструкциях к НПВП содержится указание на необходимость осторожного применения их у больных БА. В этой статье мы постараемся ответить на вопрос, почему ряд пациентов с БА не могут принимать НПВП.

Определение бронхиальной астмы

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Это хроническое воспаление приводит к гиперреактивности дыхательных путей, что в свою очередь вызывает повторные эпизоды хрипов, одышки, стеснения в грудной клетке и кашля, особенно ночью и/или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но вариабельной обструкцией бронхиального дерева, которая нередко обратима — спонтанно или под влиянием лечения [6].

Одним из наиболее часто встречающихся клинико-патогенетических вариантов заболевания является аспириновая астма (АА). Этот термин используют, когда одним из бронхоконстрикторных факторов у больного являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе и ацетилсалициловая кислота.

История вопроса

Аспирин применяется в клинической практике с 1899 г. как анальгетик и жаропонижающий препарат, и уже в 1903 г. *Dr.Franke* (Германия) описал у себя аллергическую реакцию в виде бронхоспазма и шока на прием аспирина. В 1905 г. *Barnett* описал и опубликовал два случая затрудненного дыхания при приеме аспирина. В 1919 г. *Francis* выявил зависимость между полипозным ринитом и гиперчувствительностью к аспирину. В 1922 г. *Widal* впервые установил зависимость между непереносимостью аспирина, полипозным ринитом и БА. В 1968 г. *Samter* и *Beers* снова описали этот симптомокомплекс, который назвали "аспириновой триадой". С этого времени врачи-пульмонологи узнали много нового об эпидемиологии, клинических проявлениях и патофизиологии непереносимости аспирина и других НПВП у больных БА. Ключевым является вопрос, почему только у части больных БА отмечается непе-

реносимость НПВП. Открытие цистеинил-лейкотриенов и их участия в патогенезе БА во многом объясняет патогенез аспириновой триады [8,12,17,19].

Эпидемиология

Нет убедительных данных о наследственной предрасположенности к АА. Однако генетические исследования в этой области в настоящее время активно проводятся, так как имеются данные о нескольких семьях, где сочетаются БА и непереносимость НПВП. Заболевание чаще возникает в возрасте от 30 до 50 лет, чаще болеют женщины. Частота встречаемости составляет 9–22% среди больных БА. Однако, по данным последних исследований, АА может встречаться в 40% случаях БА [4,7,8,15].

Патогенез АА в настоящее время связывают с блокированием аспирином и другими НПВП синтеза простагландинов по циклооксигеназному пути. Это приводит к повышенному образованию цистеиновых лейкотриенов, которые являются потенциальными медиаторами бронхоспазма. Лейкотриены синтезируются из арахидоновой кислоты, которая высвобождается при иммунологической и неиммунологической стимуляции различных клеток, участвующих в воспалении. Арахидоновая кислота подвергается дальнейшим метаболическим превращениям как с помощью циклооксигеназной системы (с образованием

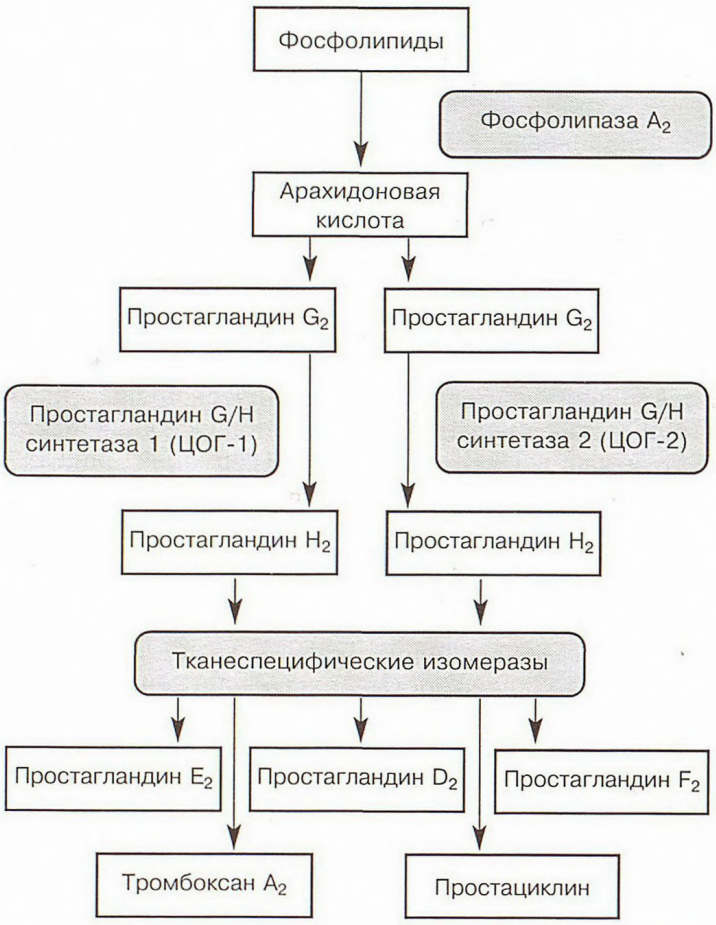


Рис.1. Циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты.

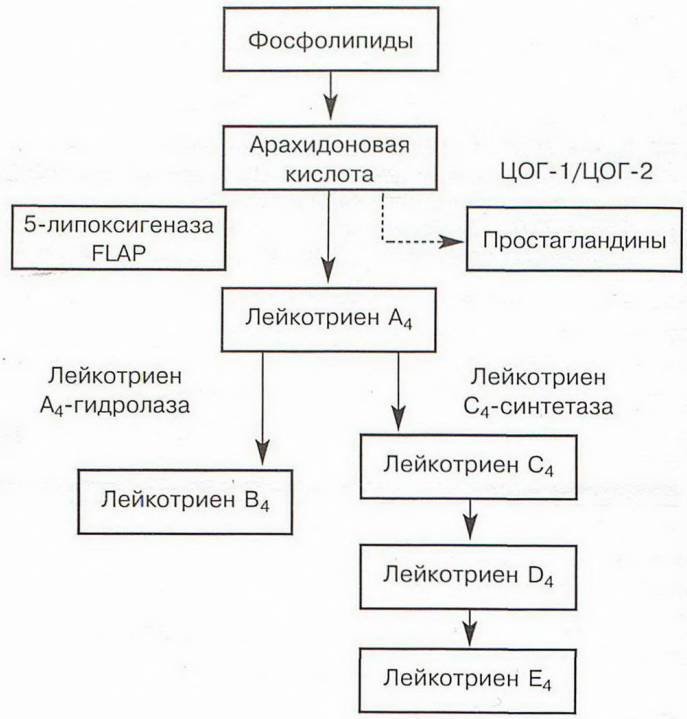


Рис.2. Липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты.

простагландинов и тромбоксанов), так и с помощью системы ферментов 5-липоксигеназы (с образованием лейкотриенов) (рис.1 и 2).

Для функционирования 5-липоксигеназы требуется связанный с мембраной белок, называемый 5-липоксигеназактивирующим протеином *(FLAP)* [5]. Как только 5-липоксигеназа превращает арахидоновую кислоту в лейкотриены, она разрушается и инактивируется. Естественным промежуточным продуктом в ходе функционирования ферментной системы 5-липоксигеназы является лейкотриен A_4 (LTA_4) — нестабильный эпоксид, который затем, соединяясь с водой, может неэнзиматическим путем превращаться в дигидроксикислый лейкотриен B_4 (LTB_4) или, соединяясь с глютатионом, — в цистеиновый лейкотриен C_4 (LTC_4). Лейкотриен C_4 далее с помощью γ-глютамилтрансферазы превращается в LTD_4 и затем с помощью пептидаз — в LTE_4. LTE_4 подвергается дальнейшим метаболическим превращениям. У человека, однако, небольшая, но постоянная часть LTE_4 экскретируется в неизмененном виде с мочой. Это наблюдение оказалось весьма полезным для осуществления контроля за процессом выработки лейкотриенов при БА (см. рис.2).

Подчеркивая роль цистеинил-лейкотриенов в патогенезе аспириновой БА, следует отметить повышенное содержание лейкотриенов E_4 (приблизительно в 3–6 раз) в моче и C_4, E_4, D_4 в назальном секрете и бронхиальном лаваже по сравнению с другими вариантами БА. Провокация аспирином резко повышает количество лейкотриенов E_4 и C_4 в моче, назальном секрете и бронхиальном лаваже.

Лейкотриены C_4, $Д_4$, E_4 играют ключевую роль в воспалительной реакции при БА. Они не только явля-

ются бронхоконстрикторами, но и увеличивают сосудистую проницаемость, усиливая отек слизистой бронхов, вызывают повышенную секрецию слизи бронхиальными железами с нарушением клиренса бронхиального содержимого. Следует отметить, что, несмотря на то что конкретный биохимический дефект у больных АА до настоящего времени не обнаружен, известно, что при приеме аспирина или других НПВП, являющихся ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ), происходит "переключение" метаболизма арахидоновой кислоты преимущественно на липоксигеназный путь. Установлено также, что интенсивность приступа удушья, вызванного приемом НПВП, в значительной степени обусловлена выраженностью циклооксигеназного действия данного препарата [3,5,8,10,17–19].

Следует, однако, отметить, что представляет также большой интерес тромбоцитарная теория развития АА. Было обнаружено, что тромбоциты больных аспириновой БА в отличие от тромбоцитов здоровых лиц активируются *in vitro* под действием НПВП, что проявляется увеличением хемилюминесценции и дегрануляции клеток с выбросом цитотоксических и провоспалительных медиаторов. Известно, что блокада циклооксигеназы, вызванная НПВП, приводит к угнетению продукции простагландина H_2. Авторы тромбоцитарной теории предполагают, что снижение уровня данного простагландина играет важную роль в активации тромбоцитов у больных аспириновой БА [3,21].

В подавляющем большинстве работ не было выявлено участия реагинового механизма в развитии аспиринового удушья. Имеются лишь единичные сообщения об обнаружении специфических IgE-антител к дериватам аспирина [3,22].

Клиническая картина

АА, как правило, складывается из триады симптомов: полипозный риносинусит, приступы удушья и непереносимость НПВП. Нередко АА сочетается с атопической астмой, однако она может наблюдаться и как изолированная форма заболевания.

В постановке диагноза аспириновой БА большое значение имеют данные анамнеза о реакции больного на прием обезболивающих или жаропонижающих препаратов. У части пациентов могут быть четкие указания на развитие приступа удушья после применения НПВП. Отсутствие у ряда больных АА указаний на непереносимость НПВП чаще всего обусловлено следующими причинами: относительно низкой степенью гиперчувствительности к препаратам с антициклооксигеназным действием; одновременным приемом медикаментов, нейтрализующих бронхоконстрикторное действие НПВП, например антигистаминных, препаратов теофиллина, симпатомиметических средств, замедленной реакцией больного на НПВП; редким приемом НПВП. Следует, однако, указать, что определенная часть больных АА не принимают НПВП, тем не менее приступы удушья у них могут быть связаны с употреблением в пищу природных салицилатов, а также консервированных с помощью ацетилсалициловой кислоты продуктов. Следует отметить, что многие больные не осведомлены о том, что различные НПВП входят в состав таких часто используемых комбинированных препаратов, как цитрамон, пенталгин, седалгин, баралгин и др.

Клинически аспириновая БА нередко характеризуется тяжелым упорным течением. Больные с АА довольно часто попадают в реанимационные отделения, по данным ряда авторов, чаще, чем больные с другими клинико-патогенетическими вариантами БА. Особо следует отметить течение риносинусита у данной категории больных БА. Наиболее часто аспириновая БА дебютирует с длительного ринита, который у 20–25% больных постепенно переходит в полипозную риносинусопатию. Проявлениями аспириновой риносинусопатии являются ринорея, заложенность носа, отсутствие восприятия запахов, боль в проекции придаточных пазух носа, головные боли. Около половины больных полипозным риносинуситом со временем начинают реагировать удушьем на прием НПВП. Нередко первые приступы удушья у этой группы больных возникают после хирургических вмешательств, например полипэктомий, радикальных операций на придаточных пазухах носа и т.д. Иногда первому приступу удушья предшествуют годы непрерывно рецидивирующего хронического ринита, при котором не удается обнаружить экзоаллергены; как правило, назальные симптомы протекают тяжело и плохо поддаются лечению [2,3,16].

Непереносимость аспирина и других НПВП проявляется в виде покраснения лица, приступа удушья, кашля, ринита и конъюнктивита, уртикарных высыпаний, отека Квинке, подъема температуры, диареи, болей в животе, сопровождающихся тошнотой и рвотой. Наиболее тяжелыми проявлениями реакции на аспирин и другие противовоспалительные препараты являются астматический статус, остановка дыхания, потеря сознания и шок [2,3,14,16].

Для подтверждения диагноза АА в настоящее время могут применяться провокационные тесты *in vivo* или же тесты *in vitro*. При выполнении провокационного теста *in vivo* используют или прием аспирина внутрь, или ингалируют в нарастающих концентрациях водорастворимый аспирин — лизин-аспирин (аспизол) с последующим мониторированием показателей бронхиальной проходимости. В связи с возможностью развития затруднения дыхания, вплоть до приступа удушья, данное исследование может проводиться только врачом-специалистом.

Данные проведенных исследований показали, что содержание лейкотриенов E_4, C_4, D_4 в бронхиальном лаваже и назальном секрете, а также экскреция лейкотриена E_4 с мочой у больных с аспириновой БА в несколько раз выше, чем у здоровых и у больных неаспириновой БА. При проведении провокационных тестов с лизин-аспирином в группе больных АА резко повышается содержание лейкотриена E_4 в моче и C_4 в назальном лаваже [1–3,11,13,20,23].

Следует отметить, что переносимость различных НПВП неодинакова. Интенсивность реакции на НПВП зависит от степени чувствительности больного к препарату, также она тесно коррелирует с антициклооксигеназной активностью данного препарата. По данным ряда авторов, наибольшей способностью угнетать циклооксигеназу среди НПВП обладает индометацин. Интенсивность реакции также коррелирует с дозой принятого медикамента (см. таблицу).

Исключение использования НПВП у пациентов с непереносимостью является ключевым моментом для достижения контроля над симптомами АА. Однажды развившаяся непереносимость НПВП продолжается всю жизнь. Ниже указаны их основные группы [3]:

Карбоксильные кислоты:
- ацетилсалициловая кислота,
- сальсалат,
- дифлунисал,
- холин-магнезиум трисалицилат,
- бенорилат.

Производные пропионовой кислоты:
- ибупрофен,
- напроксен,
- фенопрофен,
- кетопрофен,
- флурбипрофен,
- оксапрозин.

Производные уксусной кислоты, индолы:
- индометацин,
- толметин,
- сулиндак,
- диклофенак,
- диклофенак+мизопростол,
- этодолак,
- кеторолак.

Производные антраниловой кислоты, фенаматы:
- меклофенамат,
- мефенамовая кислота,
- флюфенамовая кислота,
- нифлюминовая кислота.

Производные пиразолона:
- бутадион (фенилбутазон, бутазолидин).

Оксикамы:
- пироксикам,
- мелоксикам,
- теноксикам,
- лорноксикам.

Нафтилканоны:
- набуметон.

В последние годы перечень НПВП дополнился препаратами, которые рассматриваются как избирательные ингибиторы изофермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). К препаратам, преимущественно действующим на ЦОГ-2, относятся мелоксикам и нимесулид, а к селективным ингибиторам ЦОГ-2 — рофекоксиб и целекоксиб. Перечисленные препараты лишены гастроинтестинальных и гематологических побочных эффектов, присущих НПВП, но могут вызывать реакции непереносимости у 6–30% пациентов с непереносимостью НПВП [3].

Наиболее безопасными препаратами для пациентов с непереносимостью НПВП являются ацетаминофен (парацетамол, параацетаминофенол) и сальсалат. Относительная безопасность этих препаратов обусловлена тем, что они являются слабыми ингибиторами циклооксигеназы; у пациентов с непереносимостью НПВП они лишь в редких случаях могут вызывать побочные реакции в высоких дозах (для парацетамола — 1000 мг, для сальсалата — 2000 мг) [3,9,24].

Считается также, что парацетамол оказывает анальгетическое и антипиретическое действие через влияние на синтез простагландинов в центрах боли и терморегуляции в гипоталамусе. В отличие от НПВП он не влияет на синтез простагландинов в других органах и системах. Парацетамол, как правило, хорошо переносится больными БА, включая АА. Вместе с тем начинать терапию парацетамолом у больных АА следует с разовой дозы 500 мг и наблюдать за пациентом в течение 2–3 ч, так как у некоторых больных с АА этот препарат может снизить проходимость бронхов [8,9].

Обычно больным аспириновой БА требуются высокие поддерживающие дозы ингаляционных кортикостероидов, необходимо также длительное лечение топическими стероидами назальных симптомов. Часто приходится прибегать к назначению системных стероидов в данной группе больных. Поэтому разрабатываются различные патогенетические подходы к терапии АА. В этой связи особый интерес представляют антагонисты лейкотриеновых рецепторов [2,3,6,10].

Таблица

НПВП как сильные и слабые индукторы бронхоспазма у пациентов с АА

Сильные ингибиторы циклооксигеназы, вызывающие бронхоспазм при АА	Ацетилсалициловая кислота Диклофенак Дифлунизал Ибупрофен Индометацин Кетопрофен Кеторолак Меклофенамат Мефенамовая кислота Набуметон Напроксен Пироксикам Сулиндак Толметин Фенопрофен Флурбипрофен Этодолак
Слабые ингибиторы циклооксигеназы, относительно безопасные и не вызывающие бронхоспазм при АА (за исключением особо чувствительных пациентов)	Парацетамол Салицилат натрия Салицилат холина Салициловая кислота Трисалицилат магния холина Фенилбутазон

Таким образом, аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты могут приводить к тяжелым обострениям БА, особенно аспириновой. Следует избегать их применения у пациентов, страдающих БА. Особенно важно информировать пациентов об опасности применения безрецептурных анальгетиков-антипиретиков, содержащих аспирин и НПВП, а также о возможном содержании салицилатов в продуктах питания. С целью купирования лихорадки и болей умеренной интенсивности пациентам с БА следует рекомендовать парацетамол с соблюдением мер предосторожности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996; Прил.: 1–196.
2. *Чучалин А.Г.* Бронхиальная астма. М.; 1997.
3. *Чучалин А.Г., Астафьева Н.Г., Геппе Н.А. и др.* Диагностика и лечение аспириновой астмы. В кн.: Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит. М.: Атмосфера; 2002. 209–229.
4. *Burney P.G.J.* Current questions in the epidemiology of asthma. In: Holgate S.T. et al. Eds., Asthma: Physiology, immunology and treatment. London: Academic Press; 1993. 3–25.
5. *Drazen J.M., Austen K.F.* Leukotrienes and airway responses. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 136: 985–998.
6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2002.
7. *Hedman J., Kaprio J., Poussa T. et al.* Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nacal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in population-based study. Int. J. Epidemiol. 1999; 2: 717–722.
8. *Holgate S., Dahlen S.-E.* SRS-A to leukotrienes. London: Blackwell House; 1997.
9. *Jenkins C.* Recommending analgesics for people with asthma. Am. J. Ther. 2000; 7: 55–61.
10. *Lee T.H.* Mechanism of aspirin sensitivity. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 34–36.
11. *Mastalerz L., Sanak M., Szczeklik A.* Serum interleukin-5 in aspirin-induced asthma. Clin. Exp. Allergy 2001; 31: 1036–1040.
12. *Nasser S.M., Lee T.H.* Leukotrienes in aspirin-sensitive asthma. In: Eicosanoids, aspirin and asthma. New York: Marcel Dekker; 1998. 317–336.
13. *Nizankowska E., Bestynska-Krypel A., Cmiel A. et al.* Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. Eur. Respir. J. 2000; 15: 863–869.
14. *Picado C., Castillo J.A., Montserrat J.M. et al.* Aspirin-intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. Ibid. 1989; 2: 127–129.
15. *Robinson D.S., Cambell D., Barnes P.J.* Addition of leukotriene agonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomized double-blind placebo controlled trial. Lancet 2001; 357: 2007–2011.
16. *Sampson A.* Drug-induced asthma: NSAIDs, beta-blockers, and ACE ingibitors. In Difficult asthma. London: Martin Dunitz Ltd; 1999. 127–145.
17. *Sanak M., Sampson A.P.* Biosynthesis of cystenyl-leucotrienes in aspirin-intolerant asthma. Clin. Exp. Allergy 1999; 29: 306–313.
18. *Speer F.* Aspirin allergy: a clinical study. South. Med. J. 1975; 68: 314–318.
19. *Stevenson D.D., Lewis R.A.* Proposed mechanisms of aspirin sensitivity reactions. J. Allergy Clin. Immunol. 1987; 80: 788–790.
20. *Stevenson D.D., Simon R.A.* Sensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Allergy principles and practice. St. Louis: Mosby; 1998. 1225–1234.
21. *Szczeklik A.* The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. Eur. Respir. J. 1990; 3: 588–593.
22. *Szczeklik A., Stevenson D.D.* Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. J. Clin. Immunol. 1999; 104: 5–13.
23. *Szczeklik A., Nizankowska E., Mastalerz L. et al.* Analgetics and asthma. Am. J. Ther. 2002; 9 (3): 232–243.
24. *Vives R., Canto G., Rosado A. et al.* NSAIDs intolerance: clinical and diagnostic aspects. Clin. Exp. Allergy 1998; 28 (suppl.4): 53–54.

Поступила 12.12.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–036.17

Л.И.Дворецкий, С.В.Яковлев, В.Е.Ноников, А.Ю.Стрекачев, Н.В.Дубровская

МОКСИФЛОКСАЦИН УЛУЧШАЕТ ДОЛГОВРЕМЕННЫЙ ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

ММА им. И.М.Сеченова; ЦКБ УД Президента РФ, Москва

Половина случаев обострения хронического бронхита связана с бактериальной инфекцией и требует назначения антибактериальных препаратов. В плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных в 80-х годах прошлого столетия, убедительно показано, что антибиотики имеют преимущество по сравнению с плацебо, приводят к более быстрому исчезновению симптомов обострения, укорачивают сроки выздоровления [1,9].

Для лечения обострений хронического бронхита обычно рекомендуются 3 группы препаратов:

- бета-лактамы — амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, пероральные цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил, цефаклор),
- макролиды — эритромицин, кларитромицин или азитромицин,
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин).

Многочисленные контролируемые исследования обычно демонстрируют одинаковую клиническую эффективность различных антибиотиков при обострении хронического бронхита, хотя сравниваемые препараты могут существенно различаться по уровню активности в отношении наиболее типичных возбудителей заболевания. В частности, макролидные антибиотики, широко применяемые при хроническом бронхите, характеризуются очень слабой активностью против гемофильной палочки (ответственной за половину всех случаев обострения хронического бронхита) и существенно уступают по этому показателю бета-лактамам и фторхинолонам. Среди антибиотиков, рекомендуемых для лечения хронического бронхита, наиболее активны *in vitro* против гемофильной палочки фторхинолоны ($МПК_{90}$<0,05 мкг/мл) — табл.1 [5].

Закономерен вопрос, действительно ли различия в активности антибиотиков *in vitro* имеют реальное клиническое значение?

С современных позиций доказательной медицины основным критерием клинической эффективности препаратов являются результаты контролируемых сравнительных исследований. Однако при внебольничных респираторных инфекциях, в частности при обострении хронического бронхита, результаты контролируемых клинических исследований не могут служить обоснованием для рекомендаций по выбору антибиотика, так как чувствительность таких исследований в выявлении различий между препаратами крайне низка. Это в первую очередь связано с тем, что при обострении хронического бронхита уровень спонтанного выздоровления (без антибиотиков) достаточно высокий (более 90%) и для того, чтобы выявить клинически значимые различия между антибиотиками, требуется включить в исследование очень большое количество пациентов (несколько тысяч), что нереально в практической медицине.

Таблица 1

Сравнительная активность антибактериальных препаратов *in vitro* в отношении 2948 клинических штаммов *H.influenzae* [5]

Антибиотик	$МПК_{50}$, мкг/мл	$МПК_{90}$, мкг/мл	Диапазон МПК, мкг/мл
Амоксициллин	0,5	>16	0,12–>16
Амоксициллин/ клавуланат	0,5	1	0,12–8
Цефаклор	4	8	0,5–64
Цефуроксим	0,5	2	0,12–>32
Цефиксим	0,03	0,06	0,008–1
Эритромицин	4	8	0,25–>64
Кларитромицин	8	16	0,25–>64
Азитромицин	1	2	0,06–>16
Ципрофлоксацин	0,015	0,015	0,008–4
Левофлоксацин	0,015	0,015	0,008–2
Моксифлоксацин	0,015	0,03	0,008–4
Ко-тримоксазол	0,06	4	0,03–>16

Еще одна причина лимитации контролируемых исследований в выявлении различий между антибиотиками — чрезмерная "жесткость" протоколов по критериям включения пациентов в исследование: как правило, из большинства исследований исключают больных с серьезной сопутствующей патологией, тяжелым обострением, в некоторых исследованиях лимитирован возраст пациентов, т. е. в исследованиях обычно не анализируются случаи заболевания с более серьезным прогнозом и клинические ситуации, при которых можно ожидать этиологическую роль возбудителей с более высоким уровнем антибиотикорезистентности.

Несмотря на кажущуюся равноценную эффективность антибиотиков при хроническом бронхите, мнение экспертов и клинический опыт практических врачей все же позволяют выделить более эффективные антибиотики для лечения обострения хронического бронхита по сравнению с другими. Результаты опроса врачей поликлиник об эффективности различных антибиотиков при хроническом бронхите показали превосходство бета-лактамов по сравнению с макролидами (наши данные). В другом исследовании 75% врачей и 79% пациентов отметили отчетливое превосходство моксифлоксацина по сравнению с макролидами (эритромицин, азитромицин, кларитромицин или рокситромицин) при обострении хронического бронхита [2].

Какие же объективные критерии следует учитывать при оценке эффективности антибиотиков при обострении хронического бронхита?

Исследования последних лет позволили установить отчетливую связь между бактериологическим успехом лечения обострения хронического бронхита и долговременным прогнозом ХОБЛ. Эрадикация возбудителя при хроническом бронхите является наиболее важным фактором благоприятного долговременного прогноза [8]. Установлено, что эрадикация *Haemophilus influenzae* из бронхиального секрета при обострении заболевания способствует замедлению прогрессирования структурных изменений в бронхах, восстановлению активности факторов местной защиты легких, удлинению сроков ремиссии заболевания [6,7]. В некоторых исследованиях установлены различия в бактериологической эффективности антибиотиков при обострении хронического бронхита. Например, в работе *DeAbate и соавт.* [4] было показано, что клиническая эффективность моксифлоксацина и азитромицина при инфекционном обострении хронического бронхита была одинаковой, однако лечение моксифлоксацином сопровождалось существенно более высоким уровнем эрадика-

ции *H.influenzae* и *H.parainfluenzae* (97 и 88%) по сравнению с азитромицином (83 и 62%). Сходные данные наблюдались в другом исследовании: грепафлоксацин приводил к более быстрой (на 2-й день лечения) и более полной (93%) эрадикации *H.influenzae* из мокроты по сравнению с кларитромицином (20% через 7 дней лечения) [11]. Кроме того, эрадикация *S.pneumoniae* и *H.influenzae* во время лечения будет также способствовать ограничению селекции в популяции резистентных штаммов микроорганизмов.

Таким образом, при инфекциях с высоким уровнем спонтанного выздоровления, таких как обострение хронического бронхита, основное внимание должно уделяться не столько клиническому, сколько бактериологическому эффекту лечения, т. е. способности антибиотика элиминировать возбудителя из бронхов. Однако при хроническом бронхите во многих случаях сложно оценить истинный уровень эрадикации возбудителей на фоне лечения, так как положительный клинический эффект обычно сопровождается прекращением выделения гнойной мокроты, но при этом совсем не обязательно, что будет достигнута эрадикация возбудителя из бронхов (случаи так называемой предполагаемой эрадикации, которые также относят к положительному бактериологическому эффекту, совсем не обязательно соответствуют истинному уровню эрадикации).

С учетом вышеизложенного наиболее объективным и достоверным критерием эффективности антибиотиков при хроническом бронхите следует считать длительность безрецидивного периода (долговременный прогноз) и эрадикацию возбудителя.

В пилотном исследовании, учитывающем долговременный прогноз, проведенном в середине 90-х годов, было показано, что длительность безрецидивного периода после обострения хронического бронхита составила 142 дня при лечении ципрофлоксацином и 51 день при лечении кларитромицином [3]. Хотя различия не были достоверными, данное исследование показало целесообразность учета длительности ремиссии при сравнении эффективности различных режимов антибактериальной терапии обострения хронического бронхита. В последние годы были проведены 2 исследования по влиянию моксифлоксацина на долговременный прогноз у пациентов с хроническим бронхитом. Выбор моксифлоксацина в качестве основного препарата для лечения обострения хронического бронхита вполне оправдан, так как он характеризуется наиболее выраженной антимикробной активностью *in vitro* в отношении наиболее актуальных возбудителей обострения хронического бронхита у пациентов всех возрастных групп (табл.2).

В 2001–2003 г. мы провели открытое, рандомизированное, проспективное, многоцентровое, сравнительное клиническое исследование моксифлоксацина и макролидных антибиотиков при лечении инфекционного обострения у больных хроническим бронхитом. В исследование включали пациентов с документированным диагнозом обострения хронического бронхита.

Все пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала моксифлоксацин внутрь в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней; 2-я группа получала макролидный антибиотик в стандартной дозе (по усмотрению врача) в течение 7 дней (азитромицин 5 дней). У пациентов оценивали клиническую эффективность лечения на 3–5-й день после окончания терапии. В последующие сроки в течение 12 мес наблюдали за пациентами с целью выявления обострений заболевания и фиксировали потребность в повторных назначениях антибиотиков.

Оценка клинической эффективности лечения обострения была проведена у 29 пациентов, получавших моксифлоксацин, и 31 пациента, получавшего макролид (азитромицин, спирамицин или кларитромицин). Пациенты обеих групп не различались по возрасту (средний возраст пациентов 1-й и 2-й групп был 58,1 и 57,3 года), давности ХОБЛ и выраженности инфекционного обострения.

На фоне применения моксифлоксацина клиническая эффективность лечения обострениях бронхита составила 96,6%, на фоне макролидных антибиоти-

Таблица 2

Сравнительная активность фторхинолонов *in vitro* в отношении возбудителей обострения хронического бронхита [10]

Микроорганизмы	Моксифлоксацин	Гатифлоксацин	Левофлоксацин	Ципрофлоксацин
Streptococcus pneumoniae	0,12	0,5	1,0	2,0
Staphylococcus aureus	0,06	0,1	0,25	0,5
Haemophilus influenzae	0,06	0,013	0,06	0,016
Moraxella catarrhalis	0,03	0,013-0,6	0,03	0,03
Escherichia coli	0,008	0,016-0,1	0,03	0,016-0,5
Klebsiella pneumoniae	0,013	0,10-0,39	0,13	0,06-0,25
Pseudomonas aeruginosa	8	32	32	4

ков — 93,5%. Переносимость препаратов была хорошей, нежелательные явления (возможно, связанные с препаратом) отмечены соответственно у 6,9 и 6,5% больных.

В настоящее время обработаны результаты 6-месячного наблюдения за пациентами после окончания лечения. Повторное инфекционное обострение хронического бронхита, потребовавшее назначения антибиотиков, наблюдалось у 3,6% пациентов, получавших моксифлоксацин, и 13,8% пациентов, получавших макролидный антибиотик. Срок ближайшего обострения составил соответственно 4 и 1,5 мес.

Таким образом, предварительные результаты позволяют сделать заключение, что моксифлоксацин по сравнению с макролидными антибиотиками улучшает долговременный прогноз при обострении хронического бронхита, при этом частота повторных бронхолегочных инфекций в ближайшие 6 мес при лечении моксифлоксацином в 3,8 раза меньше, чем при применении макролидов.

Исследование MOSAIC. Результаты данного международного, многоцентрового, двойного, слепого, сравнительного исследования моксифлоксацина и стандартных режимов терапии (СРТ) обострения хронического бронхита представлены в 2003 г. на двух международных конференциях [12,13].

В исследование были включены 733 пациента с инфекционным обострением хронического бронхита, из них 357 пациентов получали моксифлоксацин в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, 376 пациентов — в течение 7 дней СРТ (амоксициллин 500 мг 2 раза в сутки или кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, или цефуроксим аксетил 250 мг 2 раза в сутки). Пациенты сравниваемых групп не различались по возрасту (средний возраст 64,5 и 62,5 года), полу, наличию сопутствующей патологии, длительности курения и давности заболевания, а также тяжести обострения.

Положительный клинический эффект наблюдался у 87,6% пациентов, получавших моксифлоксацин, и у 83% пациентов, получавших СРТ, при этом полное исчезновение симптомов обострения в конце лечения отмечено соответственно у 70,9 и 62,8% больных (различия достоверны, p=0,02). Бактериологическая эффективность (эрадикация возбудителя) была также выше в группе моксифлоксацина (92 и 81%, p=0,05). Средний интервал между окончанием лечения и последующим обострением был на 2 нед больше при применении моксифлоксацина (133 и 118 дней).

Проведенное исследование показало более высокую как клиническую, так и бактериологическую эффективность моксифлоксацина при лечении обострения хронического бронхита по сравнению со СРТ и лучший долговременный прогноз при применении моксифлоксацина.

В заключение следует отметить, что моксифлоксацин наряду с более высокой активностью *in vitro* в отношении основных респираторных возбудителей имеет также отчетливое преимущество при лечении пациентов с обострением хронического бронхита в сравнении с амоксициллином, цефалоспоринами II поколения и макролидными антибиотиками. Лечение моксифлоксацином приводит к более выраженному клинико-бактериологическому эффекту (выздоровление+эрадикация) при обострении хронического бронхита, что сопровождается удлинением безрецидивного периода и характеризует улучшение долговременного прогноза при ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al.* Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106: 196–204.
2. *Bauer T., Landen H.* Rapid resolution of symptoms with moxifloxacin therapy in 7223 patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Comparison with prior macrolide therapy. Clin. Drug Invest. 2002; 22 (10): 641–651.
3. *Chodosh S., Schreurs A., Siamai G. et al.* Efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 730–738.
4. *DeAbate C.A., Mathew C.P., Warner J.H. et al.* The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Respir. Med. 2000; 94: 1029–1037.
5. *Hoban D., Felmingham D.* The PROTECT surveillance study: antimicrobial susceptibility of H.influenzae and M.catarrhalis from community-acquired respiratory tract infections. J. Antimicrob. Chemother. 2002; 50 (suppl.1): 49–59.
6. *Moxon E.R., Murphy T.F.* Haemophilus influenzae. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000; vol.2: 2369–2378.
7. *Murhy T.F., Sethi S.* Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 146: 1067–1083.
8. *Pechere J.-C., Lacey L.* Optimizing economic outcomes in antibiotic therapy of patients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. J. Antimicrob. Chemother. 2000; 45 (topic T2): 19–24.
9. *Saint S., Bent S., Vittinghoff E. et al.* Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. J.A.M.A. 1995; 273: 957–960.
10. *Saravolatz L.D., Leggett J.* Gatifloxacin, gemifloxacin, and moxifloxacin: the role of 3 newer fluoroquinolones. Clin. Infect. Dis. 2003; 37: 1210–1215.
11. *Tran J.Q., Ballow C.H., Forrest A. et al.* Comparison of the abilities of grepafloxacin and clarithromycin to eradicate potential bacterial pathogens from the sputa of patients with chronic bronchitis: influence of pharmacokinetic and pharmacodynamic variables. J. Antimicrob. Chemother. 2000; 45 (topic T2): 9–17.
12. *Wilson R., Jones P., Schaberg T. et al.* A clinical and outcomes assessment of the management of acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB): the MOSAIC study. Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl.45): abstr. P3371.
13. *Wilson R., Allegra L., Huchon G. et al.* The MOSAIC study: prognostic subgroup analysis of the efficacy of moxifloxacin (MFX) compared to standard antibiotic treatment (STD) in acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). In: 43rd ICAAC. Chicago; 2003. abstr. L-1593.

Поступила 05.11.03

ХАДАРЦЕВ АЛЕКСАНДР АГУБЕЧИРОВИЧ

К 60-летию со дня рождения

Александр Агубечирович Хадарцев родился 8 декабря 1943 г., в 1966 г. с отличием окончил Северо-Осетинский государственный медицинский институт. С 1966 по 1973 г. работал в Чернской ЦРБ Тульской области, служил в рядах Советской Армии, с 1973 по 1992 г. заведовал кардиологическим, терапевтическим, а затем пульмонологическим отделениями Тульской областной больницы. С 1992 по 1994 г. возглавлял Комитет по здравоохранению Администрации Тульской области. С 1992 г. по настоящее время является директором Научно-исследовательского института новых медицинских технологий, а с 1994 г. деканом медицинского факультета и заведующим кафедрой внутренних болезней Тульского государственного университета. Александр Агубечирович доктор медицинских наук, профессор по кафедре и по специальности "внутренние болезни", Соросовский профессор, заслуженный деятель науки РФ. Он избран академиком 11 академий (5 международных и 6 российских), член директората Российской секции и академик Международной академии наук, Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности, Международной академии информатизации, Международной академии творчества, Нью-Йоркской академии наук, Российской академии естественных наук, Академии инженерных наук РФ, Академии медико-технических наук РФ, Лазерной академии наук, Российской академии естествознания, Петровской академии наук и искусств. А.А.Хадарцев является член Президиума и Правления Всероссийского научного общества пульмонологов с момента основания до 2003 г., членом правлений ряда областных научных обществ, членом экспертного Совета ВАК России по медико-биологическим и фармацевтическим дисциплинам (в 1997–1999 гг. и с 2002 г. по настоящее время), членом секции по пульмонологии Ученого совета МЗ РФ (Москва, 1995–2001 г.), научно-методического Совета УМО Минобразования по медико-техническому и медико-биологическому образованию, а также Международного научного Совета по биофизике и реконструкции доз облучения (США–РФ, 1997—1999 гг.), членом Совета деканов медицинских факультетов университетов России, членом координационного Совета по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России Минобразования РФ.

Результаты разработок представлены на 25 выставках, в том числе на 6 международных (Мальта, Германия, Индия, Аргентина).

Александром Агубечировичем опубликовано более 830 научных работ, из них 18 монографий, 30 авторских свидетельств и патентов на изобретения, 366 статей, более 200 из которых в центральной печати и за рубежом. А.А.Хадарцев руководитель Тульской научной школы "Медицинские технологии в системе внешнего управления функционированием организма человека", научный консультант и руководитель 17 докторских и 32 кандидатских диссертаций. Председатель докторского и кандидатского диссертационных советов ТулГУ. Был членом докторских диссертационных советов НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ (Москва, 1992–1995 гг.), НИИ пульмонологии МЗ РФ (Москва, 1992–2001 гг.).

А.А.Хадарцев является главным редактором (с 1994 г. по настоящее время) каталожного, реферируемого, входящего в перечень ВАК, журнала "Вестник новых медицинских технологий", членом редколлегии журналов "Вестник диагностики и новых медицинских технологий" (Тула, 1992–1994 гг.), "Валеология" (Ростов-на-Дону, 1996–1998 гг.), "Медицинские технологии" (Санкт-Петербург, 1995–1997 гг.), членом редакционного совета журналов "Пульмоно-

логия" (Москва, с 1990 г. по настоящее время), "Нижегородский медицинский журнал" (с 2000 г. по настоящее время), "Системный анализ и управление в биомедицинских системах" (Москва, с 2001 г. по настоящее время), "Владикавказский медико-биологический вестник" (Владикавказ, с 2002 г. по настоящее время), "*Organizmica*" (Москва, с 2003 г. по настоящее время), "Нелекарственная медицина" (Москва, с 2003 г.).

Александр Агубечирович в 1970 г. награжден медалью "За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения Владимира Ильича Ленина", в 1974 г. — знаком "Почетный донор СССР", в 1979 г. — нагрудным значком "Отличнику здравоохранения", в 1998 г. — медалью им. М.В.Ломоносова (Международная академия наук экологии и безопасности жизнедеятельности), в 1999 г. — почетным званием заслуженного деятеля науки Российской Федерации, в 2000 г. — Почетным золотым знаком И.П.Павлова (Международная академия наук), в 2003 г. — нагрудным знаком "Почетный работник высшего образования РФ".

С 1990 по 1993 г. являлся народным депутатом Тульского областного совета по 37-му избирательному округу, членом президиума совета. В 1997 г. он баллотировался в депутаты Государственной Думы РФ.

Член Союза писателей России. Опубликовал 10 сборников стихов и прозы, печатался в центральных и местных периодических изданиях, часть стихов переведена и опубликована за рубежом.

НИИ пульмонологии Минздрав РФ, Москва

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

на 13-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания в Санкт-Петербурге

В очередной раз перед проведением Национального конгресса был объявлен конкурс молодых ученых (до 35 лет) на лучшую работу по патологии органов дыхания. На конкурс было прислано 25 резюме докладов, из которых на предварительном рассмотрении было выбрано 19 исследований в различных областях пульмонологии. Работы молодых ученых оценивало компетентное жюри, в составе акад. РАМН главного пульмонолога России *А.Г.Чучалина,* акад. РАМН *Б.Т.Величковского* и проф. *А.Л.Черняева*. К сожалению, на конгрессе было представлено лишь 10 докладов. Работы были посвящены молекулярно-генетическим исследованиям, течению пневмоний в разных условиях, эпидемиологии бронхиальной астмы, рентгенологическим методам исследования, роли табакокурения при ХОБЛ. Лучшей работой с вручением диплома I степени и именной годовой денежной стипендии акад. РАМН *А.Г.Чучалина* было признано исследование *Г.Н.Сеитовой* (Томск) "Молекулярно-генетический анализ наследственной компоненты подверженности к ХОБЛ". Дипломами II степени были удостоены работы *М.В.Вершининой* (Омск) "Течение внебольничной пневмонии у пациентов с дисплазией соединительной ткани", *Г.Р.Сергеевой* (Санкт-Петербург) "Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга" и *С.А.Хоружика* (Минск, Беларусь) "Использование рентгеновской компьютерной томографии для контроля результатов лучевой терапии рака легкого". Дипломами III степени были удостоены исследования *Д.Г.Янбаевой* (Уфа) "Аллельные варианты генов провоспалительных цитокинов TNF и LTA как генетические маркеры тяжести течения ХОБЛ и бронхоэктазов" и *А.А.Рудко* (Томск) "Полиморфизм генов NRAMP1 и IL12B у больных туберкулезом Республики Тыва". Отдельным дипломом за лучшее оформление постера была удостоена работа *Ю.А.Микрюковой* "Частота табакокурения и его роль в формировании симптомов ХОБЛ на крупном промышленном предприятии". Следует отметить, что с каждым годом повышается уровень исследований, представляемых на конкурс молодых ученых на национальных конгрессах. Все участники конкурса были награждены подарками любезно предоставленными фирмами "Берингер Ингельхайм", "Новартис", "Авентис", "ГлаксоСмитКлайн", "Замбон Групп", "Сервье". По решению жюри и редакции журнала "Пульмонология" двум конкурсантам *А.А.Рудко* и *М.В.Вершининой* были присуждены бесплатные подписки на журнал "Пульмонология" на 2004 г. В настоящее время рассматривается вопрос о публикации результатов исследований конкурсантов в виде статей в журнале "Пульмонология". Кроме того, впервые в рамках конгресса был проведен симпозиум всех предыдущих лауреатов премии акад. *А.Г.Чучалина,* которые уже защитили свои кандидатские диссертации *(А.Г.Черменский, С.А.Демура, О.Н.Бродская, Я.В.Марченков)*. Редакция журнала поздравляет всех лауреатов конкурсов молодых ученых, а организаторы конгрессов надеются, что в будущих конкурсах будет участвовать больше молодых ученых с интересными исследованиями.

М.В.Вершинина

А.А.Рудко

Проф. А.Л.Черняев

Российское респираторное общество

Уважаемые коллеги!

Мы рады сообщить Вам, что в ноябре 2003 г на территории Российской Федерации организовано Российское респираторное общество — межрегиональная общественная организация, объединяющая всех специалистов в области "респираторной медицины".

Общественная организация — Российское респираторное общество (РРО) — основанное на членстве независимое общественное объединение, созданное в соответствии с Конституцией Российской Федерации, Гражданским кодексом РФ, Федеральным законом от № 82-ФЗ 19.05.95 "Об общественных объединениях", другими законодательными актами. РРО является юридическим лицом по российскому законодательству, пользуется правами и несет обязанности, предусмотренные законодательством Российской Федерации для общественных объединений.

Межрегиональная общественная организация "Российское респираторное общество" — добровольная, самоуправляемая, некоммерческая, общественная организация, созданная по инициативе группы граждан, объединившихся исходя из общих духовных интересов и совместной деятельности для защиты общих интересов и для реализации целей, указанных в Уставе общества. Деятельность РРО основывана на принципах добровольности, равноправия, самоуправления и законности. В рамках, установленных законодательством, РРО свободно в определении своей внутренней структуры, форм и методов своей деятельности.

Цели, задачи и направления деятельности Российского респираторного общества

Целью создания РРО является развитие и продвижение идей и методов респираторной медицины в Российской Федерации в сотрудничестве с другими учреждениями и организациями в области обучения и постдипломного образования специалистов, лечения и патронажа пациентов, здравоохранения и научных исследований.

Понятие респираторная медицина охватывает все аспекты пульмонологии и клинической респираторной медицины, включая торакальную хирургию, пульмонологию в педиатрии, интенсивную терапию и патронажный уход за больными, физиотерапию и различные аспекты респираторной технологии.

Цели РРО будут достигаться путем обучения, координации, стимулирования членов РРО, развития научного обмена и защиты интересов членов РРО на уровне правительственных организаций и учреждений, агентов, распределяющих исследовательские и образовательные субсидии, а также политических партий и обществ.

Для достижения своих целей РРО будет:

- способствовать проведению фундаментальных, эпидемиологических и клинических исследований в области респираторной медицины;
- являться полномочным общественным органом в области респираторной медицины в Российской Федерации;
- собирать, оценивать и распространять научную информацию, касающуюся всех аспектов здоровья и болезней органов дыхания;
- организовывать конгрессы, конференции, симпозиумы, семинары, научные сессии, выставки и другие клинические и научные мероприятия;
- способствовать научным публикациям путем проведения редактирования, печати и опубликования обзоров, журналов, бюллетеней и другой информации на письменных, визуальных или аудиовизуальных носителях, предназначенной для стимулирования и развития исследований и образовательной деятельности в области респираторной медицины;
- поддерживать и развивать в области респираторной медицины систему последипломного обучения специалистов и мультицентровых научных исследований с помощью целевых субсидий (грантов) и стипендий;
- поощрять и поддерживать систему непрерывного медицинского образования в области респираторной медицины;
- сотрудничать с другими национальными и международными организациями, имеющими схожие цели и функции;
- осуществлять соответствующие действия для защиты интересов своих членов;
- способствовать сотрудничеству с организациями, учреждениями и обществами, представляющими интересы пациентов с заболеваниями органов дыхания;
- создавать отделения в других городах или странах по мере необходимости.

По решению общей конференции РРО ассоциированными членами РРО признаются все граждане Российской Федерации, имеющие ассоциированное или полное членство в Европейском респираторном обществе, что является отражением интеграции РРО в европейский респираторный союз.

Если у вас возник интерес к нашей общественной организации, то более детальную информацию Вы можете получить в разделе "респираторное общество" на сайте журнала "Пульмонология" в сети *Internet* по адресу:

www.pulmonology.ru.

14-й Ежегодный конгресс *ERS* состоится с 4 по 8 сентября 2004 г. в Глазго (Шотландия). В работе Конгресса примут участие более 9000 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.

В окрестностях Глазго путешественника ожидают чарующие глаз пейзажи Шотландии — озера и узкие горные долины с великолепными лугами сменяются величественными замками середины 17-го 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 времена 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.

Регистрация для участия в конгрессе осуществляется до 1 августа 2004 г. При регистрации до 15 июня 2004 г. предусмотрена 25% скидка. Обратите внимание, что посещение последипломных курсов и круглых столов не входит в стоимость регистрационного взноса и оплачивается отдельно (70€, 55€ для членов *ERS)*.

Публикации конгресса

Тезисы докладов принимаются до 26 февраля 2004 г. только в электронном виде на сайте *ERS* по адресу ***www.ersnet.org***, где функционирует специальная система для формирования тезисов в режиме *on-line*. Тезисы в машинописном виде не принимаются.

Присланные тезисы докладов будут рассмотрены специальной комиссией комитета по формированию научной программы. Авторам принятых тезисов в мае 2004 г. будет выслано уведомление с указанием формата, правил и времени выступления. Постерные сессии предусматривают наглядное представление научной работы в виде плаката, обсуждение которого происходит в течение строго определенного времени. Устные выступления предусматривают сообщение о проделанной научной работе продолжительностью не более 5 мин с последующим обсуждением.

Все принятые тезисы будут опубликованы в специальном приложении к журналу *ERS,* которое будет распространено среди подписчиков журнала и членов общества, принявших участие в работе конгресса. Публикация в сборнике тезисов и финальной программе конгресса дает возможность регистрации на конгрессе только первого автора.

Для оформления тезиса необходимо найти на сайте *ERS* по адресу ***www.ersnet.org*** соответствующий раздел, выбрать и запомнить уникальное имя пользователя и пароль. Следуйте инструкциям программы по формированию тезиса. После окончательного формирования текста тезиса подтвердите его отправку. Какие-либо дальнейшие изменения тезиса после этого будут невозможны, а тезис будет принят к рассмотрению комиссией Программного комитета. Для адекватной работы на вашем компьютере должен быть установлен *Netscape Navigator* или *Internet Explorer* версии 4.0 или выше.

Спонсорская поддержка

В зависимости от определяемого Программным комитетом качества работы авторам может быть предоставлена спонсорская поддержка *ERS* для посещения конгресса в Глазго. Поддержка предоставляется только членам *ERS* и только первым авторам принятых тезисов.

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)*.

Aventis Pharma

Aventis

www.tavanic.ru

8 7 6 5 4 3

главное — победа, а не участие

1

Таваник
удобный
антибиотик.
Эффективность
подтверждена
у 200 миллионов
пациентов

Таваник
(левофлоксацин)

Серетид™ Мультидиск™

Сальметерол/флутиказона пропионат

64615

Подписной индекс – 73322
Для организаций – 80642

00346630

Контроль астмы, дающий свободу.

- Полный контроль бронхиальной астмы с помощью одного ингалятора
- Уменьшение тяжести симптомов с первого дня лечения
- Комплементарность действия компонентов, позволяющая контролировать астму более низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов
- Высокий профиль безопасности
- Уникальная система доставки с точным счетчиком доз
- Удобная схема дозирования: по одной ингаляции два раза в день
- Повышение приверженности пациентов терапии бронхиальной астмы
- Улучшение качества жизни
- Снижение стоимости лечения по сравнению с одновременным применением сальметерола и флутиказона в отдельных ингаляторах

Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство GlaxoSmithKline по адресу:
Россия, 117418 Москва,
ул. Новочеремушкинская, 61
Тел. (095) 777 8900
Факс (095) 777 8901

gsk GlaxoSmithKline