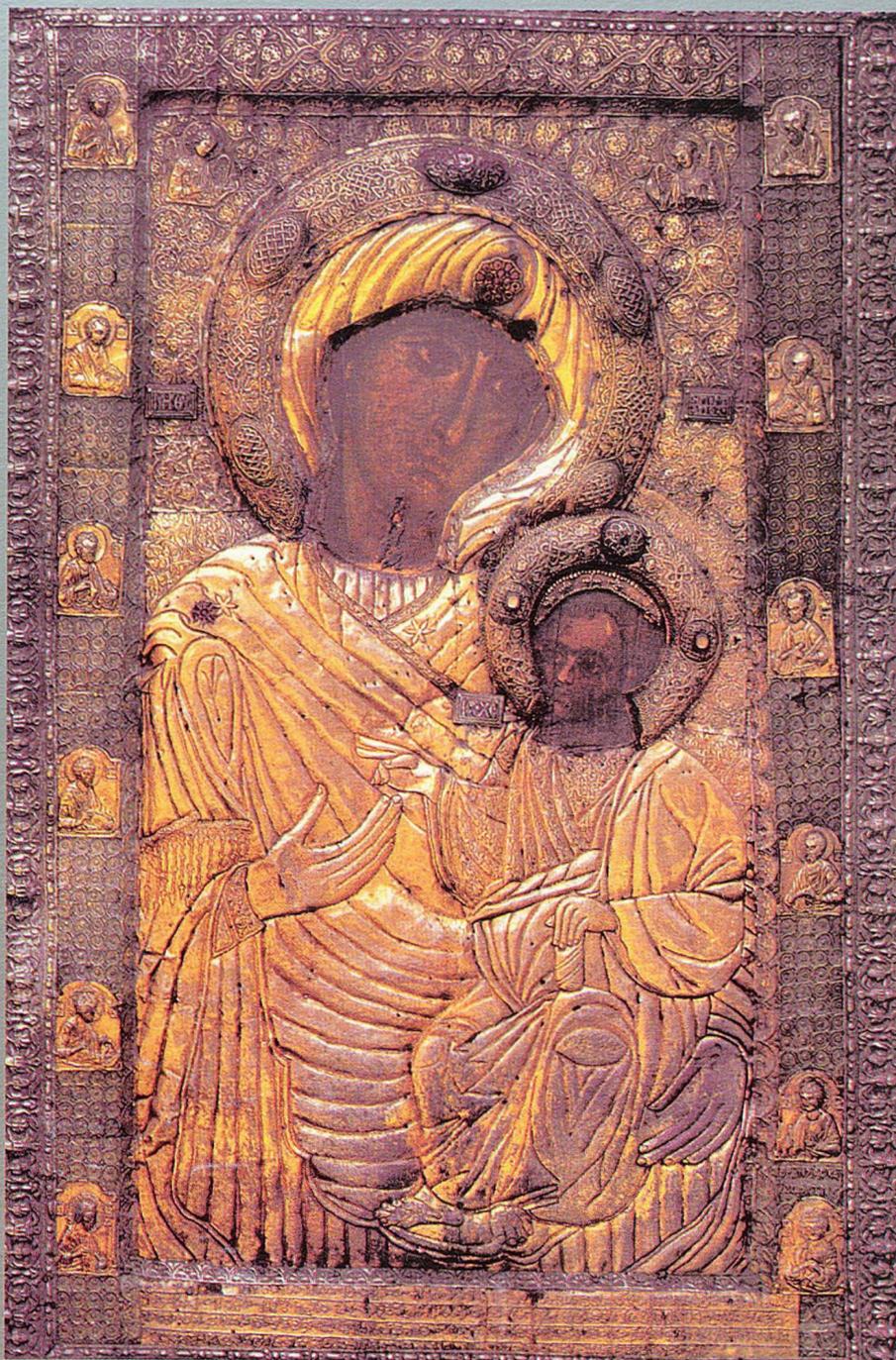


# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

## 4'2003



2

1753780

2003 № 4

Новый мир возможностей лечения хронической обструктивной болезни легких

# Открой дыхание!



## СПИРИВА® (тиотропия бромид)

- ▲ Превосходный и стойкий контроль симптомов ХОБЛ любой степени тяжести 24 часа в сутки.<sup>1</sup>
- ▲ Значительное улучшение функции легких.<sup>2-4</sup>
- ▲ Значительное снижение частоты госпитализаций и улучшение качества жизни.<sup>1</sup>
- ▲ Хорошая переносимость.

ЛИТЕРАТУРА: 1. Data on file, Ingelheim, Germany: Boehringer Ingelheim, 2001. 2. Casaburi R, Mastrorilli S, et al. Eur Respir J. 2002 Feb; 19(2): 217-24. 3. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP et al. Improvements in lung function and quality of life in COPD patients treated with tiotropium. 4. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing l

Одна ингаляция в день ▲  
**SPIRIVA**<sup>®</sup>  
(tiotropium)  
ОТКРОЙ ДЫХАНИЕ

Спирива® (тиотропия бромид) – продолжите лечение в сутки. Как ХандиХалер

Спирива® – осуществление в представлении



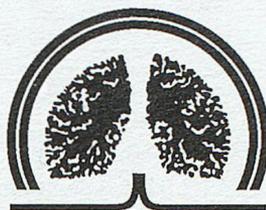
Спирива® (тиотропия бромид) – селективный антагонист М3-рецепторов с длительным действием. 1 ингаляция (18 мкг) в виде карманного ингалятора

Для получения информации о препарате обращайтесь к своему врачу

Российское представительство  
Ингельхайм Фарма ГмбХ  
Москва, Донская ул., 29/9, стр.1  
(095) 788-6140

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



## 4'2003

Научно-практический журнал

Выходит 6 раз в год

Основан в 1990 году

## *Пневмония*

### **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,

Л.М.Клячкин, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров, Б.Л.Медников, С.И.Овчаренко,

А.А.Овчинников, М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков,

Г.Б.Федосеев, А.Л.Черняев, Н.Е.Чернеховская, Е.И.Шмелев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

“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](mailto: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.Мальшева*  
Перевод *С.Ю.Чикина*

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

Подписано в печать 01.09.2003. Формат 84x108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.

Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод — 1100). Заказ 301.

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

ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова  
Центральная научная  
медицинская библиотека

753780

## СОДЕРЖАНИЕ

### Редакционная колонка

#### Передовая статья

Клячкин Л.М., Шегольков А.М. Метаболическая реабилитация в пульмонологии . . . . .

7

### Оригинальные исследования

Кукес В.Г., Игонин А.А. Критерии синдрома системного воспалительного ответа у больных тяжелой пневмонией . . . . .

15

Боровская Т.Ф., Курпас Э.Х., Гориславец С.Н., Бачалдин С.Л., Волков А.В. Динамика иммунного ответа слизистой оболочки долевого бронха у больных пневмонией . . . . .

22

Боровская Т.Ф., Курпас Э.Х., Тимошин С.С., Бачалдин С.Л., Гориславец С.Н. Использование различных методов исследования процессов деления клеток эпителия и стромы на примере слизистой оболочки крупного хрящевого бронха . . . . .

26

Гельцер Б.И., Маркелова Е.В., Силич Е.В., Корявченкова И.В., Красников В.Е. Система цитокинов при нозокомиальных пневмониях . . . . .

30

Провоторов В.М., Шалагина И.В., Демьяшкин В.А. Использование нейросетевых методов для решения вопросов дифференциальной диагностики при затяжных пневмониях . . . . .

36

Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Проблемы диагностики и лечения казеозной пневмонии . . . . .

41

Амиров Н.Б. Динамика мембранной проницаемости эритроцитов при лазеротерапии пневмонии . . . . .

44

Аляви А.Л., Каримов М.М. Применение экстракта солодки голой при коррекции некоторых показателей местной неспецифической защиты легких у больных с затяжной пневмонией . . . . .

48

Капилевич Л.В., Носарев А.В., Дьякова Е.Ю., Фролов В.Н., Ковалев И.В., Баскаков М.Б., Анфиногенова Я.Д., Медведев М.А. Морфологические особенности и механизмы регуляции тонуса стенки легочных артерий . . . . .

51

Коновалов В.К., Шойхет Я.Н. Магнитно-резонансная томография при некоторых заболеваниях органов грудной клетки . . . . .

57

Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Федорова С.И., Афанасьева И.А. Бифункциональное мониторирование у больных с сочетанной патологией бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем . . . . .

63

Гузиков А.Л., Чучалин А.Г. Информационно-консультативная система по пульмонологии . . . . .

70

Суточкинова О.А., Черняк А.В. Переносимость и безопасность бенакорта у больных аспириновой бронхиальной астмой . . . . .

79

Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г. Результаты многоцентрового нерандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности левофлоксацина при внебольничной пневмонии среднетяжелого течения . . . . .

83

Геппе Н.А., Малышев В.С., Карпушкина А.В., Быховец Е.А. Эффективность быстродействующих бронхолитиков при бронхиальной астме у детей . . . . .

89

### Обзоры

Воронин И.М., Белов А.М., Чучалин А.Г. Факторы риска obstructивных нарушений дыхания во время сна . . . . .

95

Фисенко В.П. Тиотропия бромид (Спирива) — новый M-холин-блокатор для лечения хронических obstructивных болезней легких . . . . .

100

Ширинкин С.В. Микроэлементы и их роль в патогенезе пневмонии . . . . .

104

Муравьев Ю.В., Удельнова И.А. Легочные побочные действия, вызываемые антиревматическими препаратами . . . . .

108

## CONTENTS

### Editorial column

#### Editorial

Klyachkin L.M., Schegolkov A.M. Metabolic rehabilitation in pulmonology

7

### Original studies

Kukes V.G., Igonin A.A. Criteria of the systemic inflammatory response syndrome

15

Borovskaya T.F., Kurpas E.Kh., Gorislavets S.N., Bachaldin S.L., Volkov A.V. Dynamics of immune response in a lobar bronchus mucosa in pneumonia patients

22

Borovskaya T.F., Kurpas E.Kh., Timoshin S.S., Bachaldin S.L., Gorislavets S.N. Different methods for cell fission investigation in epithelium and stroma on the instance of large cartilaginous bronchus mucosa

26

Geltser B.I., Markelova E.V., Silich E.V., Koryavchenkova I.V., Krasnikov V.E. Cytokine system in nosocomial pneumonia patients

30

Provotorov V.M., Shalagina I.V., Demyashkin V.A. Use of neurone net method in differentiated diagnosis of protracted pneumonia

36

Kibrik B.S., Chelnokova O.G. Problems of detection and treatment of caseous pneumonia

41

Amirov N.B. Dynamics of erythrocyte membrane permeability under laser therapy of pneumonia

44

Alyavi A.L., Karimov M.M. Glycerrhiza glabra extract in correction of certain parameters of local nonspecific lung defense in protracted pneumonia patients

48

Kapilevich L.V., Nosarev A.V., Diakova E.Yu., Frolov V.N., Kovalev I.V., Baskakov M.B., Anfinogenova Ya.D., Medvedev M.A. Morphological features and mechanisms of regulation of pulmonary artery wall tone

51

Konovalev V.K., Shoihet Ya.N. Magnetic-resonance tomography at some diseases of bodies of a thoracal cavity

57

Paleev N.R., Chereiskaya N.K., Fedorova S.I., Afnasieva I.A. Bifunctional monitoring in patients with combined pathology of bronchopulmonary and cardiovascular systems

63

Guzikov A.L., Chuchalin A.G. Informative-and-consultative system in pulmonology

70

Soutotchnikova O.A., Cherniak A.V. Safety and tolerance of Benacort in patients with aspirin-induced asthma.

79

Sinopalnikov A.I., Belotserkovskaya Yu.G., Romanovskikh A.G. Results of multi-center non-randomized, non-comparative trial of efficacy and safety of levofloxacin in moderate community-acquired pneumonia

83

Geppe N.A., Malyshev V.S., Karpushkina A.V., Bykhovets E.A. Efficacy of quick-acting bronchodilators in bronchial asthma children

89

### Reviews

Voronin I.M., Belov A.M., Chuchalin A.G. Risk factors for obstructive sleep disorders development

95

Fisenko V.P. Tiotropium bromid (Spiriva) is a new M-anticholinergic drug for treatment of chronic obstructive lung diseases

100

Shirinkin S.V. Microelements and their role in natural history of pneumonia

104

Muraviev Yu.V., Udelnova I.A. Adverse effects on the lung caused by anti-rheumatic drugs

108

Яковлева О.А., Косован А.И., Дякова О.В., Царук В.В.  
Генотипический и фенотипический полиморфизм N-ацетилтрансфераз в роли предикторов бронхолегочных заболеваний . . . . . 115

*Yakovleva O.A., Kosovan A.I., Dyakova O.V., Tsaruk V.V.*  
Genotypic and phenotypic polymorphism of N-acetyltransferase as predictors of bronchopulmonary diseases

**Новое о лекарственных препаратах**

**Drug news**

Цой А.Н., Кепанова Е.Б., Архипов В.В. Клиническая эффективность серетиды у больных ХОБЛ. По материалам исследования TRISTAN . . . . . 122

*Tsoy A.N., Kepanova E.B., Arkhipov V.V.* Clinical efficacy of Seretid in COPD patients. From findings of the TRISTAN trial

**Юбилейные даты**

**Anniversaries**

Самуил Юрьевич Каганов. К 80-летию со дня рождения . . . . . 125  
Борис Тихонович Величковский. К 80-летию со дня рождения . . . . . 126

By the 80<sup>th</sup> anniversary of S.Yu.Kaganov  
By the 80<sup>th</sup> anniversary of B.T.Velichkovsky

**Новости ERS**

**ERS news**

**Н А О Б Л О Ж К Е**

**ИВЕРСКАЯ ИКОНА ПРЕСВЯТОЙ БОГОРОДИЦЫ**

В IX веке, во времена гонения на святые иконы, в Никеи один из воинов ударил копьем в лик Богородицы, 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 Богородицы, 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 знаменами. 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

Проблема пневмонии сохраняет свою актуальность, особенно в связи с появлением нового заболевания — так называемой атипичной пневмонии (официальное название — тяжелый острый респираторный синдром). Впрочем, ежегодно мы становимся свидетелями эпидемических вспышек все новых разновидностей атипичной пневмонии. Около двух лет назад обсуждалась пневмония, возникающая при геморрагической лихорадке, вызванной вирусом Западного Нила. Несколько ранее, в середине 90-х годов — пневмония, вызванная хантавирусом. И вот сегодня, в 2003 г. мы являемся свидетелями появления нового заболевания, возбудителем которого является новый серотип коронавирусов.

Редакция журнала "Пульмонология" подготовила специальный выпуск, посвященный проблемам пневмонии, где представлены статьи, касающиеся различных аспектов этой болезни. Приводятся критерии тяжести и особенности течения пневмонии на фоне туберкулеза. Мы рассказываем о новых подходах, которые позволяют определить затяжное, длительное течение заболевания с плохими темпами рассасывания, что является чрезвычайно важным для врачей.

Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что на сегодняшний день существует строго прагматическая классификация пневмоний. Выделяют заболевание, которое человек приобрел во внебольничных условиях — приобретенную пневмонию. Пневмония, которая возникает в условиях лечебных учреждений при манипуляциях, назначаемых врачами, получила название госпитальной. И наконец, особый вид пневмонии — возникающая у больных с иммунодефицитными состояниями (СПИДом, при онкологических и гематологических заболеваниях). Для современной пневмонии характерно очень большое разнообразие как по началу и темпам развития заболевания, так и по ответу пациентов на проводимую терапию. Все это и позволяет говорить, что пневмония в новом тысячелетии является исключительно актуальной проблемой.

*Главный редактор журнала "Пульмонология"  
академик РАМН профессор А.Г.Чучалин*

# Обращение компании "Берингер Ингельхайм" к читателям журнала "Пульмонология"

Уважаемые читатели!

Берингер Ингельхайм — одна из ведущих фармацевтических компаний-производителей высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов.

В 1885 г. молодой химик по имени Альберт Берингер на маленькой фабрике неподалеку от города Ингельхайм начал производство солей винной кислоты. С этого скромного предприятия начинается история ведущей международной фармацевтической корпорации "Берингер Ингельхайм".

Компания активно работает в одной из самых востребованных отраслей науки — разработке и производстве препаратов для поддержания здоровья и спасения жизни человека.

Выбрав своей миссией служение человечеству, компания "Берингер Ингельхайм" особенно гордится своими достижениями в научных исследованиях, направленных на создание инновационных препаратов для лечения сердечно-сосудистых (*Актилизе<sup>®</sup>*, *Микардис<sup>®</sup>*), ревматических заболеваний (*Мовалис<sup>®</sup>*), лечения и перинатальной профилактики передачи ВИЧ-инфекции (*Вирамун<sup>®</sup>*).

Одним из приоритетных направлений работы компании являются ингаляционные препараты, применяющиеся для лечения бронхообструктивных заболеваний (бронхиальная астма и ХОБЛ) — новые бесфреоновые формы дозированных аэрозолей *Атровент Н<sup>®</sup>*, *Беротек Н<sup>®</sup>*, *Беродуал Н<sup>®</sup>* и специальные растворы этих препаратов для небулайзерной терапии.

В этом году компания рада представить свою новую разработку. *Спирива<sup>®</sup>* (тиотропия бромид) — первый антихолинергический препарат (селективный блокатор М<sub>3</sub>-рецепторов) продолжительного действия для поддерживающей терапии ХОБЛ любой степени тяжести с помощью 1 ингаляции (18 мкг) в сутки. Длительные международные многоцентровые клинические исследования показали, что *Спирива<sup>®</sup>* превосходно и стойко контролирует симптомы ХОБЛ любой степени тяжести 24 ч в сутки, значительно улучшает функцию



легких, снижает частоту обострений и улучшает качество жизни больных ХОБЛ. *Спирива<sup>®</sup>* хорошо переносится и высоко безопасна.

*Спирива<sup>®</sup>* — зарегистрированная торговая марки компании "Берингер Ингельхайм", но, учитывая глобальную значимость

проблемы ХОБЛ, продвижение *Спиривы<sup>®</sup>* в России, как и во всем мире, совместно осуществляют компании "Берингер Ингельхайм" и "Пфайзер".

Во всей деятельности компании "Берингер Ингельхайм" руководствуется принципом "к созданию истинных ценностей — через новаторство", и такой подход как нельзя лучше подчеркивает специфику компании, ориентированную на научные исследования и динамично развивающуюся на их основе. Конечной целью всех научных исследований, проводимых в лабораториях компании, является разработка более совершенных и безопасных методов лечения заболеваний и поиск путей спасения и улучшения качества жизни человека при так называемых неизлечимых болезнях.

Вступая в третье тысячелетие, компания "Берингер Ингельхайм" уверена, что использование ее научного потенциала будет способствовать подъему и развитию российского здравоохранения.

С наилучшими пожеланиями,

Глава представительства компании  
"Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ" в России  
Д-р Поль Боннабель

 **Boehringer  
Ingelheim**

Л.М.Клячкин, А.М.Щегольков

## МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ

Состояние питания больного — интегральный показатель, объединяющий совокупность всех процессов обеспечения организма человека питательными и энергетическими ресурсами, характеризующий состояние метаболизма. Последнее обозначается как трофологический статус, а его нарушение — как трофическая недостаточность [6].

Нарушения метаболизма занимают значительное место в патогенезе практически всех видов патологии человека. Легочные заболевания не являются исключением из этого правила. Прежде всего это относится к одной из наиболее распространенных, тяжелых и инвалидизирующих нозологических форм хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которая устойчиво занимает четвертое место по распространенности среди заболеваний населения и причин смертности [1,3,8].

Неизбежное и неотвратимое нарушение проходимости бронхов и развитие эмфиземы легких ведут к развитию дыхательной и легочно-сердечной недостаточности, развивающихся на фоне глубоких метаболических нарушений в организме [5]. Еще в 1898 г. было описано истощение как один из основных признаков дыхательной недостаточности эмфизематозного типа [29]. Это факт был неоднократно подтвержден в последующем [39,75] и, таким образом, метаболическая (трофическая) недостаточность должна считаться наряду с недостаточностью дыхательной и легочно-сердечной вторым кардинальным признаком ХОБЛ [62]. Между тем нарушения метаболизма, как в масштабах организма, так и клеточного, в патогенезе и клинике ХОБЛ и их коррекция до сих пор недостаточно учитываются.

Очевидно, что преодоление трофической недостаточности — метаболическая реабилитация — является неотъемлемой частью общей пульмонологической реабилитации [4].

Тем удивительнее, что в руководствах как по пульмонологии, так и по лечебному питанию вопросы диетотерапии ХОБЛ или вовсе игнорируются, или лишь упоминаются. Между тем в современной научной литературе, особенно западной, вопросы ме-

таболической патологии и терапии в пульмонологии давно и серьезно обсуждаются, в том числе анализируется распространенность истощения у легочных больных, его патофизиологическое и прогностическое значение, основы его терапии.

### *Распространенность трофической недостаточности при хронической обструктивной болезни легких*

Масса тела оценивается по индексу Кетле (индекс массы тела). Он представляет отношение массы тела (в кг) к росту (в м<sup>2</sup>) и в норме равен 25. Более низкие величины указывают на трофическую недостаточность. Потеря веса тела при ХОБЛ — обычная находка. Она возникает у 20–30% больных [25,66]. Низкая масса тела предопределяет понижение выживаемости, а его потеря указывает на риск летального исхода [74].

В соответствии с двухкомпарментной моделью строения тела оно состоит из жировой массы и массы свободной от жира (тощей массы тела). Последняя охватывает совокупность активно метаболизирующих тканевых элементов (клетки печени и других паренхиматозных органов, клетки кишечника, иммунной системы, крови). Мышечная ткань составляет около 70% ее. Состояние тощей массы тела оценивается по биохимическим показателям (уровень белка крови, креатинина и др.). В последние годы применяется ее оценка по данным измерения электрического сопротивления тканей [74]. Потеря веса тела при ХОБЛ может быть следствием потери как жировой, так и безжировой массы тела. Последняя отражает потерю функционально активных тканей, что может наблюдаться и при сохранении жировой массы. В этом случае теряется в основном мышечная масса, что, как правило, сопровождается понижением мышечной силы.

### *Баланс энергии при хронических заболеваниях легких и патогенез истощения*

Потеря веса тела обычно рассматривается как следствие нарушения энергетического баланса. В

нормальных условиях энергетический дисбаланс формируется ограничением диеты — уменьшением потребления энергии с пищей и повышением физической нагрузки, в частности регулярных аэробных упражнений, которые в обычных условиях благоприятствуют состоянию массы и структуры тела. Поступление энергии с пищей у больных ХОБЛ со стабильной массой тела обычно эквивалентно потребности или даже превосходит ее [40,64]. Однако при потере веса, как правило, отмечается более низкое усвоение энергии, чем у больных со стабильной массой как в абсолютных величинах, так и по отношению к основному обмену [64]. Это особенно заметно при сравнении с энергетическим обменом у здоровых людей, у которых нормальная адаптация к нарастающему расходу энергии состоит в увеличении ее прихода с пищей. Причины снижения поступления энергии у больных ХОБЛ не всегда ясны. Возможно, что у них жевание и глотание изменяют характер дыхания, вызывая одышку, в связи с чем больные интуитивно ограничивают прием пищи. Не исключено, что при этом нарушается артериальная сатурация кислорода [66,68]. Более того, наполнение желудка может снизить функциональную остаточную емкость легких и тем самым усиливать одышку [72].

В последнем 10-летии внимание исследователей фиксируется на расходе энергии больными ХОБЛ. Энергия утилизируется в клетках для выполнения электрохимической, механической и синтетической работы. Процесс использования энергии сочетается с синтезом молекул высокой энергии (главным образом АТФ), в то время как расходование энергии связано с их гидролизом.

Основной компонент расхода энергии связан с базальной метаболической, в том числе физической, активностью. Она существенно варьирует у разных лиц. Расход энергии также индуцируется специфически динамическим действием пищи, воздействием лекарств [9,26].

У пациентов в состоянии мышечной релаксации, при отсутствии работы и экзогенных термических влияний газообмен, как известно, представлен основным обменом, т.е. расходом энергии для жизнеобеспечения организма больного. Величина основного обмена может приниматься для характеристики интенсивности метаболизма. Многие исследователи отмечают закономерное повышение основного обмена при ХОБЛ [14,35,46,76]. Основной обмен по отношению к безжировой массе выше у больных, теряющих вес, чем у пациентов со стабильным весом. Эти данные контрастируют с уменьшением основного обмена, что наблюдается при голодании здоровых лиц. Это также противоречит гипотезе, что потеря веса есть один из механизмов адаптации организма к гипоксии при тяжелой ХОБЛ.

Повышение основного обмена связано со многими факторами: работой дыхания, уровнем гормонов, лекарственной терапией, системным воспалением. Главным же фактором усиления метаболизма у боль-

ных ХОБЛ является нарастание энергетической цены мышечной работы, поскольку потребность в нарастании вентиляции у больных с развитым заболеванием выше, чем у здоровых лиц того же возраста и пола [19,20]. Основной обмен, однако, слабо коррелирует с легочной функцией и газами крови [68]. Таким образом, больные с легочной недостаточностью вовсе не обязательно имеют повышенный метаболизм, что подчеркивает относительную независимость активности метаболизма больных ХОБЛ от состояния вентиляции.

Неинвазивная масочная вентиляция легких снижает диафрагмальную и межреберную мышечную активность, что, однако, не снижает до нормы основной обмен у больных с повышенным метаболизмом [38]. Более того, у больных ХОБЛ бронхиальная обструкция и кислородная цена дыхания взаимно коррелируют, но нет корреляции между обструкцией и основным обменом [69].

Таким образом, хотя усиленная работа дыхания и может вносить вклад в нарастание основного обмена, она не является единственным объяснением повышения основного обмена и должна рассматриваться среди других факторов, стимулирующих метаболизм.

Различия в уровнях гормонов могут учитываться при объяснении повышения основного обмена. Однако установлено, что уровни циркулирующих кортизола и тироксина, т.е. основных гормональных стимуляторов обмена, при ХОБЛ нормальны [44]. Отмечается лишь повышение уровня норадреналина [44]. Возможно, что норадреналин вызывает изменение плотности и чувствительности бета-рецепторов скелетной мускулатуры и потому высокий уровень катехоламинов при ХОБЛ ведет к гиперметаболизму [74].

Гиперметаболизм, повышенная активность обмена веществ — характерный компонент патогенеза ХОБЛ, определяющий многие клинические проявления заболевания и прежде всего развитие истощения.

Несмотря на большую распространенность гиперметаболизма при ХОБЛ, последние данные свидетельствуют, что вклад гиперметаболизма в истощение безжировой массы весьма ограничен [17]. Внимание фокусируется на расходе энергии, связанном с физической активностью. Больные ХОБЛ имеют значительно более высокий расход энергии при равном уровне работы, чем здоровые лица. Компонент расхода энергии в покое у них значительно выше, чем у здоровых [15]. Соотношение общего расхода энергии и основного обмена у больных ХОБЛ составляет 1,7, в то время как у здоровых — 1,4. Нарастание расхода энергии в связи с активностью может быть объяснено уменьшением механической эффективности при равном расходе энергии [12,13,50]. Нарастание  $VO_2$  во время выполнения упражнений может быть связано с неэффективностью вентиляции, особенно в условиях динамической гиперинфляции [49].

Особые условия создаются у больных, находящихся на механической вентиляции. Различие между

ними и больными, спонтанно вентилируемыми, по поглощению  $O_2$  составляет в среднем 50 мл/мин. Калорический эквивалент этой разницы равен приблизительно 350 ккал [74].

Можно заключить, что метаболические нарушения у больных ХОБЛ связаны как с нарушениями питания, так в значительно большей степени и с расходом энергии.

Основной фактор патогенеза ХОБЛ — бронхиальная обструкция и связанные с ней нарушения вентиляции. Очевидно, что гиперметаболизм и истощение больных ХОБЛ связаны с этим фактором, но не менее очевидно, что этот фактор не является в данном плане единственным.

Энергетический обмен организма тесно связан с обменом фосфоорганических соединений, с окислительным фосфорилированием. Известно, что молекулы фосфатов (АТФ, КрФ) накапливают энергию и являются ее поставщиками для биологических процессов. Метаболизм богатых энергией фосфатов зависит от степени оксигенации тканей. Кислород поддерживает продуцирование АТФ митохондриями [43]. У больных ХОБЛ продукция энергетических фосфатов снижена даже в покое.

В дополнение к доказательствам нарушений метаболизма богатых энергией фосфатов в последних работах демонстрируется понижение активности оксидативных энзимов и повышение гликолитической активности при исследовании мышечных биопсий у больных ХОБЛ [48]. Хроническая гипоксия увеличивает ранимость клеток оксидативным повреждением как следствие снижения антиоксидативного уровня и изменений в экспрессии антиоксидантной системы [43]. Особенно низка концентрация АТФ и КрФ в мышечных биоптатах у больных с выраженной гипоксемией [30,33,42], что объясняется нарушением продукции АТФ митохондриями [43]. У нормооксемических пациентов с ХОБЛ отмечается снижение отношений АТФ/аденозин дифосфат и КрФ/креатинин в мышечных биоптатах, взятых в покое, по сравнению с аналогичными материалами здоровых лиц. В покоящейся мышце у значительной части больных ХОБЛ может быть обнаружен инозинмонофосфат [51]. Продукция АТФ более высока при окислении глюкозы, когда она составляет 95%, в то время как при окислении аминокислот она значительно ниже (порядка 45%).

Более того, у больных ХОБЛ во время выполнения упражнений нарушается окислительное фосфорилирование [45,47], которое связано с нарастающим или повышенным анаэробным метаболизмом, извлекающим энергию из фосфатов и продуктов повышенного гликолиза [30,35]. Анаэробный метаболизм по сравнению с аэробным неэффективен [41, 48,51].

Другой важный фактор гиперметаболизма при ХОБЛ — воспаление [22]. С ним связано высвобождение цитокинов, что способствует нарастанию расходования энергии, мобилизации аминокислот и ка-

таболизма мышечных белков. Полипептидный цитокин — фактор некроза опухолей (*TNF*) — провоспалительный медиатор является триггером высвобождения других цитокинов, которые сами по себе являются посредниками повышения расхода энергии мобилизации аминокислот, стимуляторами катаболизма [32,34,60].

У больных с повышенным метаболизмом и соответственно с высоким основным обменом значительно более высок уровень белков острой фазы, чем при нормальном основном обмене. А у больных ХОБЛ основной обмен отчетливо нарастает во время обострений, что вполне ассоциируется с нарастанием воспалительной активности [46]. Доказана ассоциация между повышением основного обмена и системным воспалительным ответом периферической крови у клинически стабильных больных ХОБЛ [67]. Пациенты с повышенным метаболизмом (основной обмен выше 120% от должного) имеют значительно более высокий уровень белков острой фазы, чем больные с нормальным метаболизмом (основной обмен менее 105% от должного). Острофазовый ответ ассоциировался с повышенным уровнем воспалительных маркеров, таких как *TNF*, *IL-8*. Продолжительное бронхолитическое лечение многих больных ХОБЛ состоит в ингаляциях бета-агонистов. Прием сальбутамола в течение 2 нед повышает основной обмен у здоровых лиц в среднем на 8% [77]. Высокие дозы небулизированного сальбутамола обычно назначаются при обострениях ХОБЛ, но это тем не менее не оказывает заметного влияния на активность метаболизма по сравнению с контролем [17].

#### Миопатия у больных ХОБЛ

В патогенезе истощения особое значение имеет прогрессирующая потеря безжировой массы тела. Мышечные изменения в ходе ХОБЛ — одно из наиболее ярких метаболических нарушений при этом заболевании. Наиболее заметное уменьшение безжировой массы наступает в мышечном компартменте, тогда как немускульные ткани сохраняются вполне удовлетворительно. Потеря мышечной массы наблюдается нередко и у больных с умеренной обструкцией [76]. Основную роль в генезе миопатии играет воспаление, особенно продукция *TNF* [70]. Повышение уровня этого фактора обычно сочетается с острофазовым ответом, что указывает на активность воспаления [63]. Убыль мышечной массы сопровождается снижением толерантности к физической нагрузке и уменьшением силы мышц как скелетных, так и дыхательных. Аэробные упражнения, как и вообще доступная физическая активность, могут уменьшить эти потери [14,18].

В литературе рассматриваются следующие причины дисфункции поперечнополосатой мускулатуры, имеющие в основном метаболический генез:

- низкий анаэробный порог и раннее его появление. Он появляется независимо от легочной функции даже при обычной ходьбе и педалировании на ве-

лоэргометре без нагрузки. Неблагоприятный эффект лактоацидоза связан с тем, что его нейтрализация генерирует дополнительно  $\text{CO}_2$ , что требует усиления вентиляции для его вымывания из легких и удаления, а это ведет к усилению одышки и прекращению выполнения упражнений [50];

- низкий уровень аэробных энзимов, от которых зависит продукция АТФ путем оксидативного фосфорилирования. При этом нарушается аэробная способность мышц, на что указывают результаты их биопсии. У больных с гипоксемией концентрация АТФ и КрФ в мышечных биоптатах понижена [30,33];
- замедление кинетики кислорода в ходе упражнений, в связи с чем возрастает потребность мышц в кислороде. Задержка его поступления ведет к кислородной задолженности [53];
- уменьшение мышечной массы, что, как правило, наблюдается у больных с пониженным весом тела, свидетельствует об истощении мышц. Масса мышц может быть снижена и у больных с сохраненным и даже повышенным весом тела [12,13].

У многих больных ХОБЛ физическая активность редуцируется в связи с одышкой. Больной вступает в замкнутый круг дальнейшего ограничения физической активности, что связывается уже не только с одышкой, но и с нарушением общего состояния, структуры и биохимии мышечной ткани, уменьшением концентрации энзимов, количества капилляров, окружающих мышечные волокна, уменьшением количества митохондрий, одним словом всего комплекса метаболических нарушений.

Возможно, что кортикостероиды могут усилить разрушение мышц путем усиления белкового катаболизма и ингибции синтеза белка [23,65]. Исследование индуцированной стероидами мышечной слабости у больных с обструкцией дыхательных путей показывает, что она уменьшается пропорционально снижению веса тела [23].

#### *Нутритивное вмешательство*

Терапия потери веса и мышечной слабости привлекли внимание исследователей только в последнее время, когда было установлено значение метаболических нарушений в патогенезе ХОБЛ. Обоснование нутритивной терапии опирается на результаты исследований, показывающих убыль мышечной ткани, как важную причину мышечной слабости и снижения толерантности к физической нагрузке независимо от степени бронхиальной обструкции [25,26,63]. Мышечная слабость пульмонологических больных — важная черта качества их жизни [75,78]. Более того, потеря веса тела — показатель не только для выписки из больницы, но и для повторной госпитализации [52,73].

Базируясь на концепции об энергетическом дисбалансе у больных с хроническими респираторными заболеваниями, стратегия вмешательства должна быть направлена на восстановление баланса энергии

прежде всего путем питательной поддержки. Прирост веса у больных ХОБЛ должен ожидаться как результат повышенного усвоения энергии [36]. Важен вопрос, может ли больной ХОБЛ нормально усваивать нутриенты или у него, как у больных сепсисом, преобладает катаболизм и в связи с этим потеряна способность улучшить азотистый баланс, несмотря на увеличенное поступление протеинов. В противоположность повышенному окислению жиров, наблюдаемому при катаболизме, повышенная утилизация углеводов поддерживается у истощающихся больных ХОБЛ в отличие от больных с истощением, но без легочного заболевания [35]. Обеспечение жировыми калориями особенно рекомендуется больным с ограниченным вентиляционным резервом для снижения продукции  $\text{CO}_2$  и вентиляционной потребности. Обоснование этого положения вытекает из сравнения метаболизма глюкозы и жиров. Окисление глюкозы использует 200 мл в 1 мин  $\text{O}_2$  на каждую килокалорию реактанта с результатом продукции  $\text{CO}_2$  порядка 200 мл в 1 мин. Респираторный коэффициент глюкозы (отношение продукции  $\text{CO}_2$  к использованию  $\text{O}_2$ ) равен единице. Респираторный коэффициент жира равен 0,71, что указывает на более низкую вентиляционную нагрузку при использовании углеводов [10]. Поэтому при использовании углеводов продукция диоксида углерода окажется избыточной.

У амбулаторных пациентов благоприятный эффект питательной подрежки, богатой жирами, ограничен [24]. Изучение вентиляционных параметров субмаксимальной физической нагрузки с помощью теста 6-минутной ходьбы показало развитие одышки у больных, получивших 920 ккал в виде белковой жидкости, тогда как прием углеводной жидкости такого же калоража или равного количества контрольной жидкости приводил к значительно более высокому росту минутной вентиляции, выделению  $\text{CO}_2$ , поглощению  $\text{O}_2$ , увеличению  $p_a\text{CO}_2$  и накоплению жиров одновременно с более значительным понижением толерантности к физической нагрузке [27,28]. Остается неясным, зависит ли вентиляционный и метаболический эффект пищевой нагрузки от ее величины или состава [24].

С точки зрения взаимоотношений между метаболизмом и дыхательной функцией тип метаболизма, вероятно, более важен, чем состав пищи, особенно если он ниже накопленного энергетического субстрата [37]. Два типа метаболизма следует различать: после приема пищи и между ее приемами. Состояние после еды может рассматриваться как метаболический, кардиоваскулярный и респираторный ответ на прием пищи. Он характеризуется почти немедленным подъемом интенсивности метаболизма, продукции  $\text{CO}_2$ , минутной вентиляции и сердечного выброса с максимумом через 30–60 мин. Величина этого термического эффекта варьирует в зависимости от количества и состава пищи. Термогенез, сохраняющийся между приемами пищи, является резуль-

татом продолжающегося кишечного пищеварения при отсутствии колебаний, обусловленных приемами пищи. Физиологический ответ термогенеза на нагрузку между приемами пищи определяется составом инфузии [37]. Метаболическое состояние пациентов с ограниченным вентиляционным резервом может быть стимулировано нагрузками между приемами пищи.

Нарастающая активность расхода энергии при ХОБЛ может уменьшать механическую эффективность работы. Метаболическая нагрузка тренировочных программ должна приниматься в расчет, чтобы избежать нарушений энергетического баланса в ходе реабилитации. Основываясь на значительном росте расхода энергии и соответственно росте темпа утилизации АТФ во время выполнения упражнений и заметном различии эффективности окислительного фосфорилирования для различных видов "топлива", назначение адекватного субстрата может не только поддерживать этот клеточный механизм. Тип метаболического "топлива" может вносить вклад в эффективное его функционирование. Таким путем различие между углеводами и жирными кислотами становится относительно небольшим. При учете этих данных назначение "небелковых калорий" может быть рекомендовано при хронических легочных заболеваниях. С другой стороны, назначение белков может влиять на вентиляционную потребность через изменение вентиляционной химиочувствительности [54]. При этом даже боковые ветви аминокислот могут играть важную роль в респираторном стимулировании [11]. Тем не менее увеличенное потребление белков не может рассматриваться как единственное средство питательной поддержки.

У большинства больных ХОБЛ нет значительных нарушений функционирования желудочно-кишечного тракта и поэтому преобладающим методом питательной поддержки у них служит оральный или энтеральный способ. При нормальном функционировании органов пищеварения нет причин для обхода кишечника даже у больных с ограниченным вентиляционным резервом. Это не исключает желательности функционального исследования желудочно-кишечного тракта, особенно желудочного пищеварения, для рационального выбора формы диеты.

Нарушение сатурации оксигемоглобина, зависящее от питания, не может ограничивать потребления калорий особенно у больных, имеющих гипоксемию покоя [61]. Важным аспектом нутритивного вмешательства является избежание замены привычного питания дополнительным. Оно должно применяться между обычными приемами пищи. Способ питания также важный аспект адекватного нутритивного вмешательства у пациентов, получающих респираторную поддержку в домашних условиях. У больных с нейромышечными нарушениями трудности глотания могут стать важной проблемой питания. Дисфункция глоточных мышц особенно затрудняет глотание жидкой пищи. При потере адекватного естественного

питания, выраженных нарушениях пищеварения или затруднениях глотания энтеральная (зондовая) нутритивная поддержка может способствовать компенсации трофического состояния. Обычный его способ — назальное введение зонда [54,55]. Однако при этом возможны такие осложнения, как раздражение слизистых, эзофагит, аспирационная пневмония, попадание трубки в трахею и др. [66]. В последние годы начато применение гастростомического чрескожного введения зонда [56,71]. Однако этот способ также не свободен от осложнений. Парентерального питания у легочных больных по возможности следует избегать.

Имеющийся опыт нутритивной поддержки больных ХОБЛ в амбулаторных условиях показывает его относительно невысокую эффективность. Только в одном исследовании была достигнута умеренная прибавка веса (4,2 кг после 3 мес оральной поддержки) [24]. В других исследованиях средняя прибавка веса не превышала 1,5 кг за 8 нед. Улучшение состояния больных, в том числе улучшение функционирования дыхательных мышц, было пропорционально прибавке веса.

Несмотря на недостаточные результаты кратковременных вмешательств, прогрессирующее снижение веса у тяжелых больных ХОБЛ требует должной питательной поддержки, в том числе и в амбулаторных условиях. Ночное энтеральное питание с помощью чрескожного гастростомического зондирования обеспечило прибавку веса 0,2 кг в 1 нед, но эта прибавка была связана с преимущественным воздействием на жировую массу, без выраженного влияния на массу безжировую [21].

Даже кратковременное нутритивное вмешательство у стационарных больных было более успешным. Установлено значительное нарастание веса тела и функции дыхательных мышц после 2–3 нед энтеральной нутритивной поддержки. Предполагалось, что этот эффект связан больше с накоплением мышечной воды и калия, чем азота мышечного белка. Но последующими исследованиями было показано, что 2 нед питательной поддержки в стационаре увеличивают не только вес тела, но также азотистый баланс и улучшают функцию дыхательной и скелетной мускулатуры [35]. Возможно, что увеличение клеточной энергии связано больше с увеличением мышечной силы, чем с задержкой азота [59]. В одном исследовании был отмечен иммунный ответ на кратковременное нутритивное вмешательство (у 9 больных ХОБ). Дополнительное питание в течение 21 дня дало прибавку веса, сопровождавшуюся значительным нарастанием количества лимфоцитов и реактивности кожного теста [31]. Дополнительное питание в стационаре, как часть реабилитационной программы, дало значительную прибавку веса (0,4 кг в 1 нед), несмотря на то что калораж был меньше, чем в предшествующих исследованиях амбулаторных пациентов. Комбинированное лечение с применением нутритивной поддержки и упражнений не

только дает наращивание веса тела, но и значительно увеличивает тощую массу тела и силу респираторных мышц.

Комбинирование дополнительного питания с применением анаболического гормона нандролон деканоата давало прибавку веса больше, чем в контроле без гормональной добавки. Кроме того, у больных, получавших анаболик, лучше восстанавливалась сила дыхательных мышц. Азотистый баланс у больных ХОБЛ может быть улучшен назначением гормона роста [57]. Это связано с повышением концентрации инсулина, так как он усиливает синтез протеинов и ингибирует их деградацию. Однако последние исследования показали, что дневная доза гормона роста 0,15 ед на 1 кг веса тела в течение 3 нед увеличивает тощую массу тела, но не улучшает мышечную силу и толерантность к физической нагрузке у больных ХОБЛ с недостаточным весом [16]. Ретроспективный анализ этих работ [65] показал, что эффективное дополнительное питание снижает смертность больных ХОБЛ.

В комплексной метаболической реабилитации легочных больных наряду с гормонами могут применяться и микроэлементы. Не претендуя на целостное освещение этой проблемы, приведем наши данные об использовании в реабилитации больных ХОБЛ в сочетании с ИБС препарата магния в соединении с оротовой кислотой (магнерот, фирма "Верваг Фарма", Германия). Результатом его применения явились улучшение вентиляционной функции легких и прирост толерантности к физической нагрузке [7]. Участие магнерота в пульмонологической реабилитации связано с тем, что магний, вступая в многочисленные биохимические реакции, активирует ряд ферментов, в том числе ферментные системы, в которых в качестве субстрата принимает участие АТФ. Поэтому магний обеспечивает процессы углеводного, липидного, протеинового обмена, а оротовая кислота индуцирует синтез протеинов.

Наш опыт и данные литературы о лечебном питании при легочных заболеваниях и других формах патологии, сопровождающихся истощением, в том числе при раневой болезни, имеющей в данном плане модельное значение [2], показывают что применение стандартных лечебных диет не всегда обеспечивает должные потребности организма в нутриентах и энергии и не предотвращает развития трофической недостаточности. Положительный эффект был получен при применении для дополнительного энтерального питания полисубстратных сбалансированных питательных смесей. В частности, с этой целью был использован препарат "нутризон" (фирма "Нутриция", Голландия) [6]. Он представляет собой порошок, содержащий на 100 г белки и жиры по 18 г и углеводы 57 г в усвояемой форме, набор основных микроэлементов и полный комплекс витаминов. Перед употреблением он разводится водой. Эту питательную смесь можно назначать по 1500–2000 мл в сутки (что обеспечивает 60–80 г белка и 1500–2000

ккал, разделив на 5–6 приемов. Принимать смесь следует медленно в течение 10–15 мин. При использовании смеси как дополнительной она назначается между основными приемами пищи 3 раза в сутки по 100–200 мл (т.е. 5–10 мерных ложек на 90–180 мл кипяченой воды, что обеспечивает 20 г белка и 500 ккал). При нарушениях пищеварения, в частности переваривании белков, что присуще больным с ожоговым истощением, белок, вводимый в желудок, может плохо усваиваться. В этих случаях целесообразно вводить белок не в виде цельных молекул, а в виде аминокислот. Таким больным мы применяли в качестве дополнительного зондового питания аминокислоты. В Военно-медицинской академии *В.И.Филатовым* и *Т.И.Голубевым* были разработаны зондовые питательные смеси, содержащие аминокислоты, глюкозу, растительное масло, спирт 96°, витамины и минеральные соли с общей питательной ценностью 1500 ккал в 1000 мл, которые применялись в качестве дополнительной питательной поддержки.

### Заключение

Пульмогенная кахексия — не только частое осложнение хронической обструктивной болезни легких, но и его патогномичный признак и предиктор прогноза. Она сопровождается уменьшением мышечной силы как скелетных мышц, так и дыхательной мускулатуры. Развитие истощения — результат не только пониженного усвоения питательных веществ, но комплексный метаболический процесс, характеризующийся гиперметаболизмом и энергетическим дисбалансом. Индуцируемый бронхиальной обструкцией, как основным патогенетическим фактором ХОБЛ, он в ходе болезни приобретает самостоятельное значение, теряя коррелятивную зависимость от степени нарушения проходимости бронхов. Важный фактор его патогенеза — системное воспаление. Диетотерапия как нутритивная поддержка обеспечивает новые перспективы в лечении этих больных. Она должна быть неотъемлемой частью их комплексной терапии и медицинской реабилитации. Преодоление трофической недостаточности легочных больных способствует улучшению функции легких, улучшает качество жизни легочных больных и сочетается с улучшением прогноза жизни. Стратегия и тактика лечебного питания в пульмонологии нуждаются в дальнейших исследованиях.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 1: 9–33.
2. Гембицкий Е.В., Клячкин Л.М., Кириллов М.М. Патология внутренних органов при травме. М.: Медицина; 1994.
3. Global initiative for chronic obstructive lung diseases. National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Publ. N2701, apr. 2001.
4. Клячкин Л.М., Щегольков А.М. Реабилитация больных с заболеваниями внутренних органов. М.: Медицина; 2000.

5. Ландышева И.В., Ландышев Ю.С. Хроническое легочное сердце при хроническом обструктивном бронхите (патогенез, диагностика, клиника и лечение). Благовещенск; 2001.
6. Сандлер Ю.Г. Частота и структура трофической недостаточности у раненых и методы коррекции: Автореф. дис. .... канд. мед. наук. М.; 2002.
7. Щегольков А.М., Клячкин Л.М., Марочкина Е.Б. и др. Метаболическая реабилитация больных с сочетанной кардиореспираторной патологией. В кн.: Российский нац. конгресс "Человек и лекарство". М.; 2003. 526.
8. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО изд-во "БИНОМ"; 1998.
9. Amoroso P., Wilson S.R., Moxham J. et al. Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate of normal subjects. *Thorax* 1993; 48: 886-889.
10. Ascanazi J., Nordenstrom J., Rosenbaum S. et al. Nutrition for the patient with respiratory failure: glucose versus fat. *Anesthesiology* 1981; 54: 373-377.
11. Ascanazi J., Weissman C., LaSala A. et al. Effect of protein intake on ventilatory drive. *Ibid.* 1984; 60: 106-110.
12. Baarends E.M., Schols A.M.W.J., Akermans M.A., Wouters E.F.M. Decreased mechanical efficiency in clinically stable patients with COPD. *Thorax* 1997; 52: 981-986.
13. Baarends E.M., Schols A.M.W.J., Van Marken Lichtenbelt W.D., Wouters E.F.M. Analysis of body water compartments in relation to tissue depletion in clinically stable patients with COPD. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 65: 88-94.
14. Brown S.E., Casciari R.J., Light R.W. Arterial oxygen saturation during meals in patients with severe COPD. *South Med. J.* 1983; 76: 194-198.
15. Brown S.E., McCartney N., Sale D. Positive adaptation to weightlifting training in the elderly. *J. Appl. Physiol.* 1990; 69: 1725-1733.
16. Burdet L., deMuralt B., Schutz Y. et al. Administration of growth hormone to underweight patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1800-1806.
17. Creutzberg E., Schols A.M.W.J., Wesseling G.J., Wouters E.F.M. Acute effects of inhaled salbutamol on lung function and energy metabolism in COPD patients and normal subjects. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (suppl.18): 466s.
18. Charette S., McEvoy L., Pyka G. et al. Muscle hypertrophy response to resistance training in older men. *J. Appl. Physiol.* 1991; 70: 1912-1916.
19. Donahoe V., Rogers R.M., Wilson D.O., Pennock B.E. Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and malnourished patients with chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 94: 1260-1263.
20. Donahoe V., Mancino J., Costantino J. et al. The effect of aggressive support regimen on body composition in patients with severe COPD and weight loss. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: A313.
21. Decramer M., Donner C.F., Schols A.M.W.J. Rehabilitation. *Eur. Respir. Monogr.* 1998; 3: Management of chronic obstructive pulmonary disease: 215-234.
22. Decramer M., Gosselink R., Troosters T. et al. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 417-423.
23. Decramer M., Laquet L.M., Fagard R., Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 11-16.
24. Dorlac G.R., Westerman J.H. Effect of prolonged low carbohydrate diet on exercise performance in COPD. *Ibid.* 149: A599.
25. Engelen M.P.R.J., Schols A.M.W.J., Baken W.C. et al. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in outpatients with COPD. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1793-1797.
26. Elia M. Home enteral nutrition: some general aspects and a comparison between the USA and Britain. *Nutrition* 1994; 10: 1-9.
27. Efthimiou J., Mounsey P.J., Benson D.N. et al. Effect of a carbohydrate-rich versus fat-rich loads on gas-exchange and walking performance inpatients with COPD. *Thorax* 1992; 47: 451-456.
28. Efthimiou J., Fleming C., Gomes C., Spiro S.G. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with COPD. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 1075-1082.
29. Fowler J., Godlee R. *Emphysema of the lungs.* London; 1898.
30. Fiaccadory E., Canale Del S., Vitali P. et al. Skeletal muscles energetic acid-base equilibrium and lacte metabolism in patients with severe hypercapnia and hypoxemia. *Chest* 1987; 92: 883-887.
31. Fuenzalida Ch.E., Petty T.L., Jones P.M.L. et al. The immune response to short-term nutritional intervention in advanced chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 49-56.
32. Fong Y., Moldawer V., Morano M. et al. Cachectin TNF or IL-1 induces cachexia with redistribution of body proteins. *Am. J. Physiol.* 1989; 235: R659-R665.
33. Gertz I., Hedenstierna G., Hellers G., Wahren J. Muscle metabolism in patients with chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1977; 52: 395-403.
34. Godoy D.L., Donahoe M., Calhoun W.J. et al. Elevated TNF- $\alpha$  production by peripheral blood monocytes of weight losing COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 633-637.
35. Goldstein S., Askanazi J., Weissman C. et al. Energy expenditure in patients with COPD. *Chest* 1987; 91: 222-224.
36. Green J.H., Muers M.F. Comparison between basal metabolic rate and diet-induced thermogenesis in different types of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Sci. (Colch)* 1992; 83: 109-116.
37. Heymsfield S.B., Erbland M., Casper K. et al. Enteral nutritional support. Metabolic cardiovascular and pulmonary interrelations. *Clin. Chest Med.* 1986; 7: 41-67.
38. Hugly O., Schutz Y., Fitting J.W. The cost of breathing in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Sci. (Colch)* 1995; 89: 625-632.
39. Hofford J.M., Milakofski L., Vogel W.H. et al. The nutritional status in advanced emphysema associated with chronic obstructive bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 902-908.
40. Hunter A.M.B., Carey M.A., Larsh H.W. The nutritional status of patients with COPD. *Ibid.* 1981; 124: 376-381.
41. Jacobsson P., Jorfeldt R., Henricsson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 374-377.
42. Jacobsson P., Jorfeldt L. Long term oxygen therapy may improve skeletal muscle metabolism in advanced COPD patients with chronic hypoxaemia. *Respir. Med.* 1995; 89: 471-476.
43. Jones D.P. Cellular energetics and biochemistry of hypoxia. In: Haddad G.G., Lister G., eds. *Tissue oxygen deprivation. Lung biology in health and disease.* New York: Marcel Dekker Inc.; 1996. 25-50.
44. Kinney J.M. Forms of malnutrition in stressed and unstressed patients. *Clin. Chest Med.* 1986; 7: 19-28.
45. Kutsuzava T., Shioya S., Kurita D. et al. <sup>31</sup>P-NMR study of skeletal muscle metabolism in patients with chronic respiratory impairment. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 151: 1019-1024.
46. Lanigan C., Moxham J., Pennock B.E. Effect of airflow limitation on resting oxygen consumption. *Thorax* 1990; 45: 388-390.
47. Mannix E.T., Boska M.D., Galassetti P. et al. Modulation of ATP production by oxygen in obstructive lung disease as assessed by <sup>31</sup>P-MRS. *J. Appl. Physiol.* 1995; 78: 2218-2227.
48. Maltais F.M., Simard M., Simard C. et al. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 288-293.
49. O'Donnell D.E., Webb K.A. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1351-1357.
50. Palange P., Galassetti P., Mannix E.T. et al. Oxygen effect on O<sub>2</sub>-deficit and VO<sub>2</sub>-kinetics during exercise in obstructive lung disease. *J. Appl. Physiol.* 1995; 78: 2228-2234.

51. *Pouw E.M.* Elevated monophosphate levels in resting muscle of patients with stable COPD. *Am. J. Resoir. Crit. Care Med.* 1998; 157; 453-457.
52. *Pouw E.M., Ten Velde G.P.M., Croonen B. et al.* Early nonselective readmission for COPD is associated with weight loss. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (suppl. 25): 373s.
53. *Patessio A.* Exercise training in lung diseases. *Eur. Respir. Monogr.* 2000; 5 (13): Pulmonary rehabilitation: 90-98.
54. *Pareira M.D., Conrad E.J., Hicks W., Elman R.* Therapeutic nutrition with tube feeding. *J.A.M.A.* 1954; 156: 810.
55. *Park R.H.R., Allison M.C., Lang J. et al.* Randomized comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurological dysphagia. *Br. Med. J.* 1992; 304: 1406-1409.
56. *Ponsky J.L., Gauderer M.W.L., Stellato T.A., Aszodi A.* Percutaneous approaches to enteral alimentation. *Am. J. Surg.* 1985; 149: 102-105.
57. *Pape G.S., Friedman M., Underwood D.E., Clemmons D.R.* The effect of growth hormone on weight gain and pulmonary function in patients with COPD. *Chest* 1991; 99; 1495-1500.
58. *Payen J.F., Wuyam B., Levy P. et al.* Muscular metabolism during oxygen supplementation in patients with chronic hypoxemia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 592-598.
59. *Russel D., Prendergast P.J., Darby P.L. et al.* A comparison between muscle function and body composition in anorexia nervosa the effect of refeeding. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983; 38: 229-237.
60. *Schols A.M.W.J., Buurman W.A., Staal-van den Brekel A.J. et al.* Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with COPD. *Thorax* 1996; 51: 819-824.
61. *Schols A.M.W.J., Mostert R., Cobben N. et al.* Transcutaneous oxygen saturation and carbon dioxide tension during meals in patients with COPD. *Chest* 1991; 100: 1287-1292.
62. *Schols A.M.W.J., Soeters P.B., Dingemans A.N.C. et al.* Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1151-1156.
63. *Schols A.M.W.J., Soeters P.B., Dingemans A.M.C. et al.* Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in outpatients with COPD. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1793-1797.
64. *Schols A.M.W.J., Soeters P.B., Mostert R.* Energy balance in COPD. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 1248-1252.
65. *Schols A.M.W.J., Soeters P.B., Mostert R. et al.* Physiological effects of nutritional support and anabolic steroids in COPD patients: a placebo controlled randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1268-1274.
66. *Schols A.M.W.J., Slangen J., Volovich L., Wouters E.F.M.* Weight loss is a reversible factor in the prognosis of COPD. *Ibid.* 1998; 157: 1791-1797.
67. *Schols A.M.W.J., Wouters E.F.M., Soeters P.B. et al.* Body composition by bioelectrical impedance analysis compared Schols AMWJ to deuterium dilution and skinfold antropometry in patients with COPD. *Am. J. Clin Nutr.* 1991; 53: 421-423.
68. *Smith Y., Wolkowe N., Colacone A., Kreisman H.* Coordination of eating, drinking and breathing in adults. *Chest* 1989; 96: 578-582.
69. *Sridhar M.K.* Why do patients with emphysema loss weight. *Lancet* 1995; 345: 1190-1191.
70. *Tracey R.J., Lowry S.F., Beutler B. et al.* Cahectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia and inflammation. *J. Exp. Med.* 1988; 167: 1211-1227.
71. *Taylor C.A., Larson D.E., Ballard D.J. et al.* Predictors of outcome after percutaneous endoscopic gastrostomy: a community-based study. *Mayo Clin. Proc.* 1992; 67: 1042-1049.
72. *Vermeeren M.A.P., Schols A.M.W.J., Wouters E.F.M.* Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2264-2269.
73. *Vitacca M., Clim E., Martin J.G. et al.* Acute exacerbation in patients with COPD: predictors of need for mechanical ventilation. *Ibid.* 1996; 9: 1487-1493.
74. *Wouters E.F.T., Schols A.M.W.J.* Nutritional support in chronic respiratory diseases. *Eur. Respir. Monogr.* 2000; 5 (13): Pulmonary rehabilitation: 111-132.
75. *Wilson D.O., Rogers R.M., Wright E., Anthonisen N.R.* Body weight in chronic obstructive pulmonary diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1435-1438.
76. *Wilson D.O., Donahoe M., Rogers R.M., Pennock B.E.* Metabolic rate and weight loss in COPD. *J. Parent. Ent. Nutr.* 1990; 14: 7-11.
77. *Wilson S.R., Amoroso P., Moxham J., Ponte J.* Modification of the thermogenic effect of acutely inhaled salbutamol by chronic inhalation in normal subjects. *Thorax* 1993; 48: 886-889.
78. *ZuWallack R.L., Patel C., Reardon J.Z. et al.* Predictors of improvement in 12-minute walking distance following a six-week outpatients pulmonary rehabilitation program. *Chest* 1991; 99: 805-808.

Поступила 08.07.02

© КУКЕС В.Г., ИГОНИН А.А., 2003

УДК 616.24-002-036.17-092

*В.Г.Кукес, А.А.Игонин*

## КРИТЕРИИ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

CRITERIA OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

*V.G.Kukes, A.A.Igonin*

### Summary

An absence of a unique approach to an assessment of pneumonia severity makes difficult an objective evaluation of a patient's status. A detection of the disease severity is intended to select patients with the systemic inflammatory response syndrome (*SIRS*), as long as it is based on dysregulation of the immune response and an excessive production of cytokines. The present work was aimed to show how far clinical and laboratory criteria of *SIRS* in pneumonia reflect the systemic inflammatory reaction of an organism. Markers of this reaction are cytokines: interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10) and C-reactive protein (*CRP*). The study group involved severe pneumonia patients. The pneumonia patients fitted to the *SIRS* criteria (*ACCP/SCCM*, 1992) were randomly divided into 2 groups according to a severity assessed by the *SAPS II* scale. The control group ( $n=30$ ) formed patients without *SIRS*. IL-6, IL-8, IL-10 and *CRP* blood concentrations were measured in both the groups simultaneously with detection of the *SIRS* signs on the 1<sup>st</sup>, the 3<sup>rd</sup>, the 5<sup>th</sup>, the 7<sup>th</sup> and the 10<sup>th</sup> days of the study. The 1<sup>st</sup> group included the patients ( $n=22$ ) having the death probability of 7.64% (4.67–10.64) according to the *SAPS II* scale; the 2<sup>nd</sup> group patients ( $n=26$ ) had the same index of 2.28% (0.81–2.93),  $p<0.006$ . The IL-6 concentration in the 1<sup>st</sup> group was significantly higher than in the 2<sup>nd</sup> group and the least IL-6 level was in the controls ( $p<0.006$ ). The total IL-8 value in the 1<sup>st</sup> group exceeded this parameter in the 2<sup>nd</sup> and the control groups. But this summary difference between the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> groups was not statistically reliable ( $p>0.05$ ). The IL-10 level differed greatly ( $p<0.0001$ ) between the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> study groups as well as compared with the control group patients. The severe pneumonia patients (according to the *SAPS II* scale) demonstrated higher *CRP* concentration than the 2<sup>nd</sup> group and the controls ( $p<0.001$ ). Patients with pneumonia and *SIRS* signs were found to have high IL-6, IL-8, IL-10 and *CRP* blood concentrations, meanwhile the pneumonia patients without *SIRS* show a level of these markers not increased. So, the *SIRS* criteria characterize the severity of the inflammatory reaction of an organism based on the IL-6, IL-8, IL-10 and *CRP* levels in pneumonia patients.

### Резюме

Отсутствие единого подхода к определению тяжелой пневмонии затрудняет объективную оценку состояния больных. Предполагается, что тяжесть заболевания отражает выделение больных пневмонией с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), так как в его основе лежит дисрегуляция иммунного ответа и гиперпродукция цитокинов. В настоящей работе планировалось показать, насколько клинико-лабораторные критерии ССВО при пневмонии отражают системную воспалительную реакцию организма, маркером которой служат цитокины — интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-10 (ИЛ-10) и С-реактивный белок (СРБ). Основную группу составили пациенты с тяжелой пневмонией. Пациенты с пневмонией, соответствующие критериям ССВО (*ACCP/SCCM*, 1992), были рандомизированы на 2 группы в зависимости от степени тяжести, оцененной на основании показателей шкалы *SAPS II*. В контрольную группу ( $n=30$ ) включены пациенты с пневмонией без ССВО. На протяжении исследования на 1, 3, 5, 7 и 10-й день наряду с признаками ССВО в крови у больных обеих групп определялась концентрация ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и С-РБ. 1-ю группу

сформировали пациенты ( $n=22$ ) с вероятностью смертности по шкале *SAPS II* 7,64% (4,67–10,64), 2-ю группу ( $n=26$ ) со значением 2,28% (0,81–2,93) ( $p<0,006$ ). Концентрация ИЛ-6 в 1-й группе была значительно выше, чем во 2-й, а наименьший уровень ИЛ-6 отмечался в контрольной группе ( $p<0,006$ ). Суммарное значение ИЛ-8 в 1-й группе превышало концентрацию в контрольной и 2-й группах. Однако данная суммарная разница между 1-й и 2-й группами оказалась статистически недостоверной ( $p>0,05$ ). Уровень ИЛ-10 достоверно различался ( $p<0,0001$ ) между основными группами — 1-й и 2-й, а также больными, составившими контрольную группу. У пациентов с тяжелым состоянием по шкале *SAPS II* отмечена более высокая концентрация С-РБ, чем во 2-й группе и в группе контроля ( $p<0,001$ ). В системном кровотоке при пневмонии с признаками ССВО выявляется высокая концентрация ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и С-РБ, в то время как у пациентов с пневмонией без ССВО данные маркеры не повышаются. Критерии ССВО характеризуют выраженность воспалительной реакции организма, выявленной на основании уровня ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и С-РБ, у пациентов с пневмонией.

Несмотря на успехи фармакотерапии, смертность от пневмоний по разным источникам колеблется от 5 до 20% [2,3]. В настоящее время в клинической практике отсутствует единый подход к определению тяжелой пневмонии и характеристике тяжести состояния таких больных. Существуют рекомендации, базирующиеся на оценке объема поражения легочной паренхимы, степени дыхательной недостаточности, экстрапульмональных нарушениях [1]. Также в клиническую практику внедрены различные шкалы (*APACHE*, *SAPS* и т.д.), определяющие у пациентов тяжесть состояния и прогнозирующие исход заболевания на основании комплексной клинической и лабораторно-инструментальной оценки [15,17]. На неблагоприятное течение пневмонии указывает появление признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Комбинация ССВО с верифицированным инфекционным воспалением на основании рекомендаций *ACCP/SCCM* (1992) следует рассматривать как сепсис [6]. По современным представлениям патофизиологической основой сепсиса является дисрегуляция различных звеньев иммунитета, вызванная бактериальными элементами, приводящая к "злокачественному внутрисосудистому воспалению", в основе которого лежит гиперпродукция про- и противовоспалительных медиаторов [5]. В развитии системного воспаления центральное место принадлежит цитокинам. Синтез этих полипептидов при инфекционном процессе происходит как реакция на внешний стимул. На начальных этапах образование цитокинов (преимущественно моноцитарно-макрофагальной системой) носит локальный характер и ограничивается первичным инфекционным очагом [8]. Использование бронхоальвеолярного лаважа при пневмонии позволило выявить высокую концентрацию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ ) в лаважной жидкости. При этом выраженность местной воспалительной реакции преобладала над системным образованием медиаторов [14]. При генерализации процесса возрастает концентрация цитокинов в системном кровотоке, усугубляющая "иммунный диссонанс" и приводящая к дисфункции ранее интактных органов и систем с формированием полиорганной недостаточности [13].

В настоящей работе планировалось показать, насколько клинико-лабораторные критерии ССВО при

пневмонии отражают системную воспалительную реакцию организма, маркером которой служат цитокины, а также изучить возможность применения критериев ССВО для клинической характеристики больных пневмонией.

Обследование больных проводилось на кафедре клинической фармакологии ММА им. И.М.Сеченова, расположенной на базе пульмонологического отделения ГКБ № 23 им. "Медсантруд". В исследование было включено 48 пациентов с пневмонией и ССВО и 30 пациентов с пневмонией без признаков ССВО (контрольная группа). Диагноз пневмонии верифицировался на основании жалоб (кашель, характер мокроты, "плевральные" боли и одышка), лихорадки, данных физикального исследования (аускультативно влажные мелкопузырчатые хрипы или признаки уплотнения легочной ткани) и рентгенографии легких (новые инфильтративные изменения). Для уточнения индивидуального состояния пациентов, соответствующего критериям сепсиса, выработанным *ACCP/SCCM* (1992), рекомендуется использовать системы, оценивающие риск смертности. Тяжесть состояния пациентов определялась ежедневно по шкале *SAPS II* (*Simplified acute physiology score II*) [7]. Показатель риска смертности, оцененный по шкале *SAPS II* в 1-й день исследования и составивший 3%, служил пороговым значением, разделяющим пациентов с пневмонией и ССВО на 2 группы. В 1-й группе риск смертности по *SAPS II* в 1-й день исследования составил более 3%, во 2-й группе — менее 3%. Клинически значение риска смертности менее 3% характеризовалось только признаками ССВО. Превышение данного показателя происходило в случае присоединения дополнительных клинико-лабораторных изменений (олигурия, повышение мочевины, артериальная гипотензия и т.д.), которые не вписывались в рамки ССВО. К критериям ССВО относятся 2 параметра или более: а) температура  $>38^{\circ}\text{C}$  или  $<36^{\circ}\text{C}$ ; б) ЧСС более 90 в 1 мин; в) ЧД более 20 в 1 мин или  $p_a\text{CO}_2 < 32$  мм рт.ст.; г) лейкоциты  $>12\ 000$  или  $<4000$ , палочко-ядерные  $>10\%$  [6]. Все пациенты получали стандартную антибиотикотерапию, базирующуюся на рекомендациях Европейского респираторного общества.

В период с 1-го по 10-й день с момента госпитализации у больных основной и контрольной групп ис-

следовался уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и С-реактивного белка (С-РБ). С-РБ определялся в системном кровотоке иммунотурбидометрическим методом (*R.Greiner, Flacht, Germany*) анализатором *Hitachi 917*. Уровень ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в плазме крови измерялся *ELISA*-тестом с использованием наборов фирмы "*Diagnostic Products Corporation*" (США).

Статистическая достоверность оценивалась с помощью непараметрического метода Манна-Уитни *U*-теста. При сравнение более чем двух групп применялся непараметрический тест Крускала-Воллиса. Для корреляционного анализа использовался коэффициент Спирмена. Данные в работе представлены в виде медианы и 2,5 и 97,5 перцентиля (далее см. в скобках). Статистический анализ проводился с помощью пакета *Analyse-It ver. 1.44 (Analyse-it Software, Leeds, Великобритания)*.

В исследование было включено 48 пациентов с пневмонией, соответствующей критериям ССВО, и 30 человек с пневмонией без ССВО, составивших контрольную группу (табл.1). Больные с пневмонией и ССВО были разбиты на 1-ю и 2-ю группы на основании тяжести состояния в 1-й день исследования по шкале *SAPS II*. 1-ю группу сформировали больные со значением *SAPS II* в 1-й день исследования до начала терапии 27 баллов (20–33) и *SAPS II* риском смертности 7,65% (4,8–14%). В течение периода наблюдения на фоне проводимой терапии отмечалась тенденция к снижению риска смертности. В период со 2-го по 7-й день медиана риска смертности понизилась с 4,67 (1,5–7,2%) до 2,93% (0,46–5,82%). Среди пациентов, включенных в 1-ю группу, зарегистрировано 2 летальных исхода, зафиксированных после окончания 10-дневного наблюдения. Непосредственной причиной смерти в обоих случаях стала прогрессирующая дыхательная недостаточность в

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=26)	Контроль (n=30)
Возраст, годы	52±15	45±17	57±10
Пол (М/Ж)	12/10	14/12	17/13
ССВО	+	+	-
<i>SAPS II</i> — день 1 (баллы)	27* (20–33)	13* (6–18)	-
<i>SAPS II</i> вероятность смертности — день 1 (%)	7.65** (4,8–14)	1,5** (0,46–2,9)	-

Примечание. \* — *p* (Манна-Уитни) <0,0007, \*\* — *p* (Манна-Уитни) <0,0001.

Таблица 2

Клинические варианты течения пневмоний и их возбудители

Варианты пневмоний	Количество пациентов		
	1-я группа	2-я группа	контроль

Клинические формы пневмоний

Внебольничная приобретенная пневмония	18	26	30
Пневмония на фоне иммунодефицита	3	-	-
Атипичная пневмония	1	-	-

Осложнения пневмоний

Эмпиема плевры	6	1	-
Абсцесс легкого	4	1	-

Возбудители пневмоний

<i>St.pneumonia</i>	6	15	11
<i>St.pyogenes</i>	2	-	-
<i>M.pneumonia</i>	1	-	-
<i>Accinetobacter spp.</i>	2	-	-
<i>Ps.aureginosa</i>	2	-	-
<i>Klebsiela pn.</i>	1	1	-

связи с метапневмоническими осложнениями. Во 2-ю группу вошли пациенты со значением *SAPS II* в 1-й день исследования равным 13 баллам (6–18) и *SAPS II* риском смертности 1,5% (0,46–29%). За время наблюдения изменений в медиане показателя риска смертности не было – 1,5%. 1-я группа достоверно отличалась от 2-й как по значению *SAPS II* (*p*<0,0001), так и по *SAPS II* риску смертности (*p*<0,0007). Состояние больных контрольной группы на основании шкалы *SAPS II* не определялось, так как значение риска смертности приближалось к нулю. Возрастных отличий у всех пациентов не отмечено. Клинические варианты пневмоний у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл.2.

Анализ критериев ССВО (табл.3), предложенных *ACCP/SCCM* (1992), указал на их различную информативность у пациентов с пневмонией в 1-й день исследования. Уровень температуры достоверно не отличался как между пациентами с различным значением *SAPS II*, так и с контрольной группой (*p*>0,13). Аналогичная закономерность выявлена как для общего количества лейкоцитов (*p*=0,1), так и для палочко-ядерных нейтрофилов (*p*=0,09). Достоверно статистическое различие между изучаемыми группами характеризовали ЧДД (*p*<0,001) и ЧСС (*p*<0,01).

Сравнительный анализ критериев ССВО в 1-й день исследования

Параметр	1-я группа ССВО(+)	2-я группа ССВО(+)	контрольная группа ССВО(-)	<i>p</i>
Температура, °С	39 (35,2–39,7)	38,5 (37,4–40)	37,8 (37,6–37,8)	0,13
ЧСС в 1 мин	112 (100–160)	100 (100–130)	88 (86–90)	0,01
ЧДД в 1 мин	28 (24–40)	24 (20–32)	18 (16–20)	0,001
Лейкоциты, тыс/мкл	10,5	11,5 (1,4–26)	7 (6–15)	0,1 (5–10)
Палочко-ядерные лейкоциты, %	15,5 (2–46)	9 (1–58)	6 (3–10)	0,09

## Цитокины

У всех больных пневмонией, соответствующей критериям ССВО, в системном кровотоке обнаружен повышенный уровень циркулирующего ИЛ-6. При этом забор материала в 1-й день исследования для

анализа проводился до начала терапии. Наибольшая концентрация цитокина в 1-й группе (медиана 1559 пг/мл; процентиля 266–42452 пг/мл) и во 2-й группе (медиана 78 пг/мл; процентиля 12–454 пг/мл) обнаружена в 1-й день исследования ( $p < 0,0001$ ). В контрольной группе значение ИЛ-6 в 1-й день составило 26 пг/мл (3–59 пг/мл), что соответствовало референтному интервалу. На фоне проводимой терапии концентрация ИЛ-6 за период наблюдения снизилась у всех пациентов и на 10-й день достигла своего минимального значения. Изучаемые группы достоверно отличались по уровню ИЛ-6, в том числе и по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Суммарная концентрация в 1-й группе (рис.1) за 10-дневный период наблюдения была значительно выше (медиана 315 пг/мл; процентиля 8–42 452 пг/мл), чем во 2-й (медиана 42 пг/мл; процентиля 4–454 пг/мл). Наименьший уровень ИЛ-6 отмечался в контрольной группе (медиана 15 пг/мл; процентиля 3–59 пг/мл).

Суммарное значение ИЛ-8 в 1-й группе (медиана 88 пг/мл; процентиля 23–3363 пг/мл) превышало концентрацию в контрольной (медиана 42 пг/мл; процентиля 14–89 пг/мл) и во 2-й (медиана 68 пг/мл; процентиля 9–130 пг/мл). Данная суммарная разница между 1-й и 2-й группами оказалась статистически недостоверной ( $p > 0,08$ ). Наибольшая концентрация цитокина получена в 1-й день у пациентов 1-й группы (медиана 301 пг/мл; процентиля 27–3363 пг/мл) по сравнению со 2-й (медиана 81 пг/мл; процентиля 13–730 пг/мл) и контрольной (медиана 30 пг/мл; процентиля 14–42 пг/мл). Однако достоверного различия между 1-й и 2-й группами по уровню ИЛ-8 в 1-й день также не выявлено ( $p = 0,11$ ). Аналогичная зависимость между двумя изучаемыми группами пациентов отмечалась в течение всего исследования.

Уровень ИЛ-10 (рис.2) достоверно различался ( $p < 0,0001$ ) между 1-й и 2-й группами — медиана 29

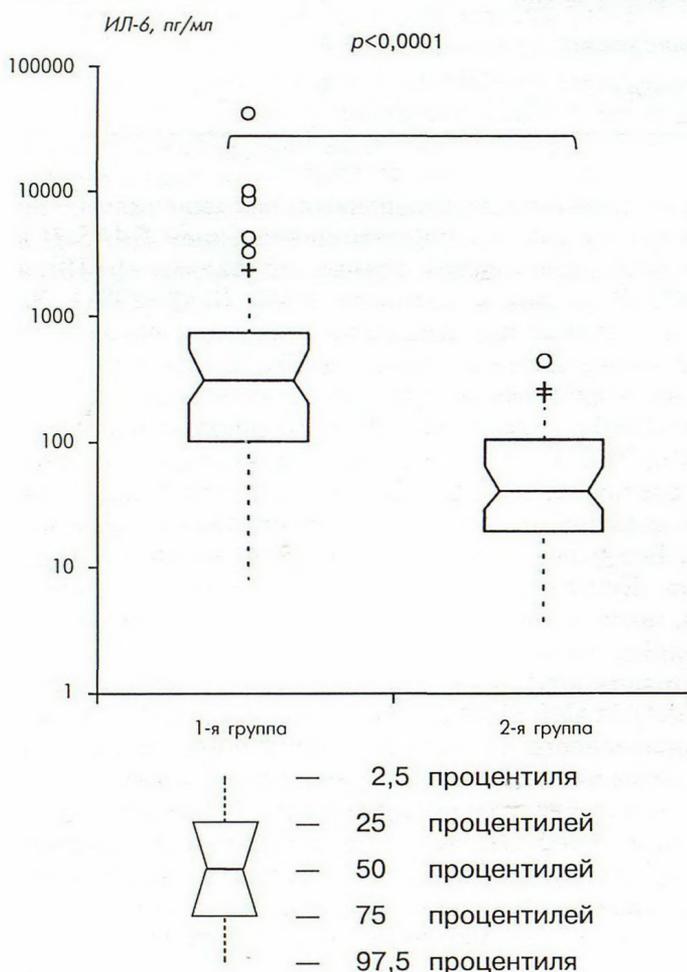


Рис.1. Интерлейкин-6

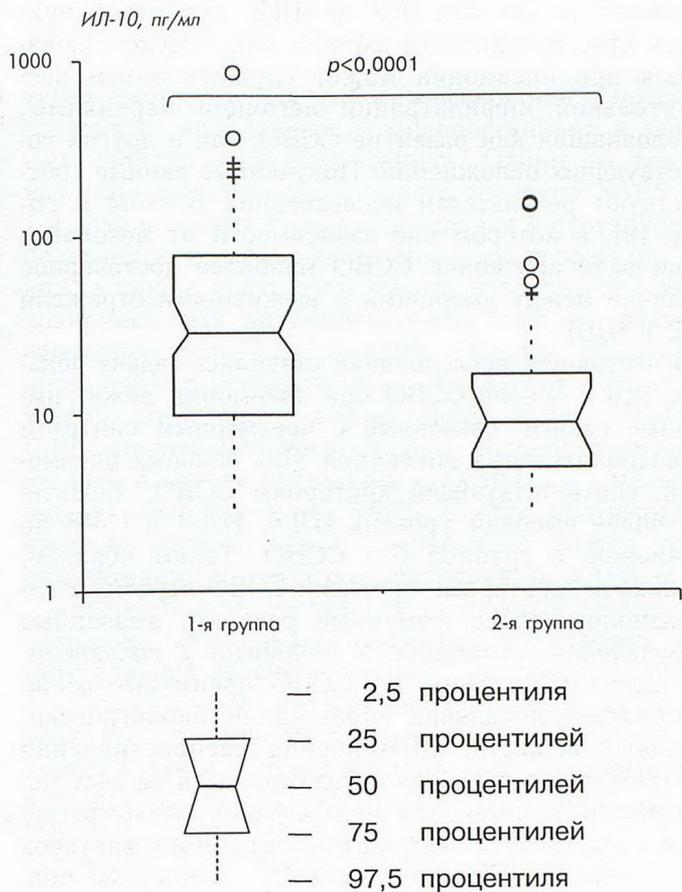


Рис.2. Интерлейкин-10.

пг/мл; процентиля 3–882 пг/мл и медиана 9 пг/мл; процентиля 3–155 пг/мл соответственно, а также больными, составившими контрольную группу (медиана 3 пг/мл; процентиля 3–70 пг/мл). В 1-й день

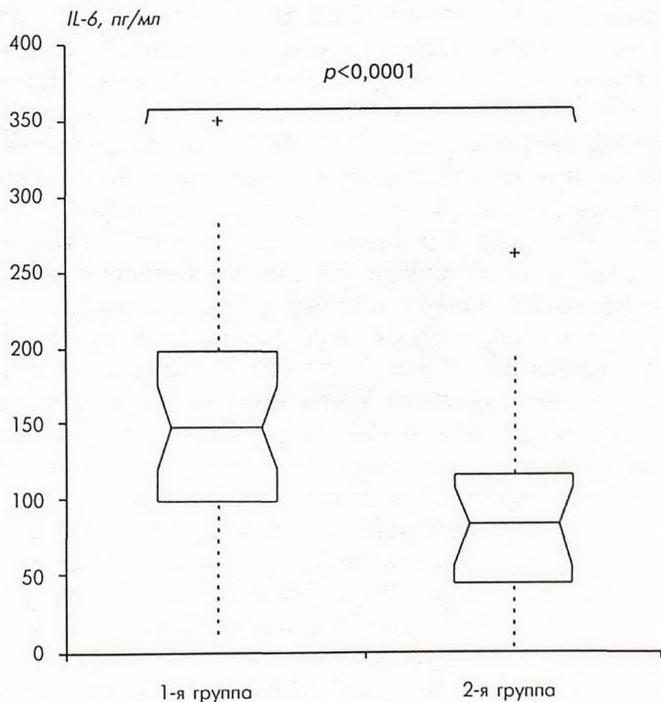


Рис.3. С-РБ.

Таблица 4  
Значение коэффициента корреляция за период с 1 по 10-й день между цитокинами, С-РБ и шкалой SAPS II

	ИЛ-6	ИЛ-10	С-РБ	SAPS II
ИЛ-6	–	0,61	0,67	0,61
ИЛ-10	0,61	–	–	0,40

наибольший показатель ИЛ-10 ( $p=0,02$ ) отмечен в 1-й группе (медиана 117 пг/мл; процентиля 8–885 пг/мл) по сравнению со 2-й (медиана 15 пг/мл; процентиля 14–155 пг/мл). В течение всего времени наблюдения отмечалось снижение концентрации ИЛ-10 с минимальным уровнем на 10-й день исследования ( $p=0,07$ ). В контрольной группе медиана значения ИЛ-10 за 5 дней исследования находилась в пределах референтного интервала. Значительной динамики в показателях у пациентов с пневмонией без ССВО за этот период не наблюдалось.

Повышенный уровень С-РБ зафиксирован у всех больных как основной (1-я и 2-я), так и контрольной групп. У пациентов с тяжелым состоянием по шкале SAPS II (рис.3) отмечена более высокая концентрация С-РБ (медиана 148 пг/мл; процентиля 12–350 пг/мл), чем во 2-й группе (медиана 84 пг/мл; процентиля 2–263 пг/мл) и в группе контроля (медиана 15 пг/мл; процентиля 3–67 пг/мл). Максимальный уровень СРБ в 1-й день исследования был выявлен у пациентов 1-й группы (медиана 213 пг/мл; процентиля 135–350 пг/мл) с достоверным отличием ( $p=0,004$ ) по сравнению с показателем 2-й

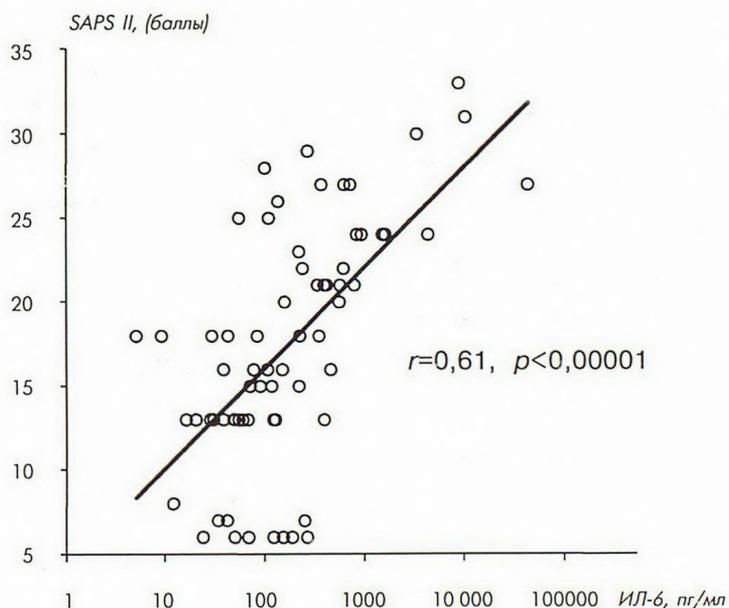


Рис.4. Корреляция между уровнем ИЛ-6 и значением шкалы SAPS II за период с 1 по 10-й день исследования.

группы (медиана 121 пг/мл; процентиля 30–263 пг/мл). К 10-му дню наблюдения, когда значение С-РБ значительно снизилось, достоверной разницы в уровне изучаемого протеина у больных сравниваемых групп не отмечено ( $p > 0,05$ ). За время исследования между цитокинами, С-РБ и шкалой *SAPS II* выявлена различная степень корреляции (табл.4). В частности, наиболее информативным индикатором системного воспаления, который продемонстрировал высокую степень корреляции с *SAPS II*, является ИЛ-6 (рис.4).

Первичная реакция на проникновение возбудителя в нижние дыхательные пути проявляется в локальном воспалительном ответе, заключающемся в активации альвеолярных макрофагов и запуске активации каскада эндогенных медиаторов, в том числе цитокинов. Высокая степень корреляции между ИЛ-6 в системном кровотоке и тяжестью состояния, оцененной по шкале *SAPS II*, предполагает возможность использования данного медиатора как индикатора тяжести у больных пневмонией. Выявленная повышенная концентрация С-РБ и высокая корреляция с ИЛ-6 указывает на связь между ИЛ-6 и острой фазовой реакцией (рис.5).

Клиническая ценность критериев ССВО была продемонстрирована на примере заболеваний различной этиологии [9]. Однако данные по использованию этих параметров при пневмонии крайне ограничены. Лихорадка вне зависимости от этиологического фактора в большинстве случаев ассоциируется с тахипноэ, тахикардией и лейкоцитозом. Однако у изучаемых больных сепсисом в результате развития бактериальной пневмонии такой закономерности не выявлено. Среди всех критериев ССВО статистически достоверное различие на день включения в исследование между двумя основными и контрольной группами об-

наружено только для ЧСС и ЧДД. Вероятной причиной чувствительности данного клинического показателя при пневмонии может служить объем воспалительной инфильтрации легочной паренхимы, обусловивший как развитие ССВО, так и других сопутствующих осложнений. Полученные данные соответствуют результатам исследования *Bossink и соавт.* [9], в котором вне зависимости от нозологии среди всех критериев ССВО наиболее достоверное различие между умершими и выжившими отражали ЧСС и ЧДД.

В настоящем исследовании ставилась задача показать, что в основе ССВО при пневмонии лежат иммунные сдвиги, связанные с чрезмерным синтезом провоспалительных цитокинов. Для больных пневмонией, соответствующей критериям ССВО, характерен более высокий уровень ИЛ-6, ИЛ-8 и С-РБ по сравнению с группой без ССВО. Таким образом, клиничко-лабораторные признаки ССВО отражают патофизиологические иммунные реакции, вызванные возбудителем пневмонии. У пациентов с воспалением паренхимы легких без ССВО преимущественно преобладает локальное образование биологически-активных веществ. Ограничение распространения инфекционного процесса осуществляется за счет повышенного хемотаксиса нейтрофилов, макрофагов-моноцитов, Т- и В-лимфоцитов, активации факторов коагуляции в первичном очаге [8]. Появление признаков сепсиса свидетельствует о неблагоприятном течении патологии, а увеличение числа критериев ССВО соответствует более тяжелому прогнозу заболевания [9]. В системном кровотоке увеличивается концентрация про- и противовоспалительных медиаторов. Срыв ауторегуляторных механизмов ведет к массивному системному воспалению, характеризующемуся развернутым ССВО и тяжелым сепсисом. Поражение эндотелия приводит к повышению его проницаемости, микротромбообразованию, сладж-синдрому, блокаде микроциркуляции [16,18]. Постепенное истощение свертывающей–противосвертывающей системы, вазодилатация, перераспределение жидкости в интерстициальное пространство создают предпосылки для развития септического шока.

Качественная характеристика тяжести состояния больных в особенности на диагностическом этапе способствует более точному решению вопроса о стратегии предстоящих терапевтических процедур. Для уточнения индивидуального состояния пациентов, соответствующего критериям сепсиса, разработанным *ACCP/SCCM* (1992), рекомендуется использовать системы, оценивающие риск смертности. В связи с гетерогенной клинической симптоматикой пациенты с пневмонией, соответствующей критериям ССВО, были разделены на 2 группы на основании тяжести состояния. Риск смертности 3% служил разделяющим значением, что клинически было обусловлено присутствием у больных 1-й группы, помимо признаков ССВО, почечной недостаточности, артериальной гипотензии, нарушения уровня сознания, а

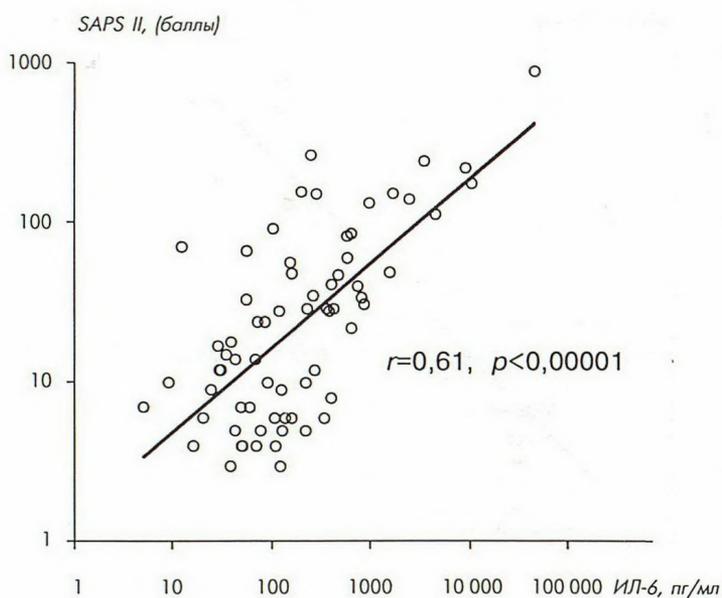


Рис.5. Корреляция между ИЛ-6 и ИЛ-10 за период с 1 по 10-й день исследования.

также декомпенсированного кислотно-щелочного и водно-электролитного равновесия. Тяжесть протекающей патологии при любом инфекционном процессе зависит от вирулентности микроорганизма и защитных свойств организма-хозяина. Одним из вероятных объяснений более высокого значения *SAPS II* в 1-й группе может быть преобладание в структуре заболеваемости гнойно-деструктивного поражения легких, а также среди выделенных возбудителей высоковирулентных антибиотикорезистентных штаммов грамотрицательных бактерий. Однако, по данным проведенного исследования, у пациентов с более тяжелым состоянием концентрация ИЛ-6, ИЛ-10 и С-РБ значительно превосходила уровень этих показателей в группе пневмонии с ССВО, но с меньшим риском смертности по *SAPS II*. Это подтверждает высокий уровень прямой корреляции между этими показателями и тяжестью состояния по *SAPS II*.

Генерализация воспаления приводит к синтезу организмом противовоспалительных медиаторов, препятствующих дальнейшему распространению процесса. Показано, что противовоспалительные цитокины обладают способностью подавлять как функцию моноцитов, так и в целом ингибировать лейкоцитарную активность [4,11]. Изучение динамики уровня ИЛ-10, принадлежащего к противовоспалительным цитокинам, показало высокий уровень прямой корреляции с ИЛ-6, что свидетельствует о протективной роли ИЛ-10, балансирующего воспалительный ответ организма. Этот вывод подтверждается фактом низкой концентрации ИЛ-10 при невысоком уровне ИЛ-6 в контрольной группе пациентов с пневмонией без ССВО. Повышенное образование ИЛ-10 соответствовало пациентам с высоким уровнем ИЛ-6, доказывающее гипотезу, что при пневмонии с ССВО, как при частном случае сепсиса, противовоспалительный ответ тем сильнее, чем интенсивней активация провоспалительного каскада. В исследовании *Glynn и соавт.* [12] у больных внебольничной приобретенной пневмонией также отмечен высокий уровень корреляции между ИЛ-6 и ИЛ-10. Было высказано предположение, что синтез противовоспалительных медиаторов ограничивает воспалительную реакцию и органые нарушения. Вероятно, такой вариант иммуномодуляции носит протективное значение. Однако в связи с тем, что результатом воздействия ИЛ-10 может быть иммунная супрессия со снижением активности как гуморального, так и клеточного иммунитета, подавление образования и хемотаксиса нейтрофилов, понижение синтеза ИЛ-8 [10], остается неясным и требует дальнейшего изучения влияния противовоспалительных медиаторов на активность иммунокомпетентных клеток, скорость элиминации возбудителя, длительность заболевания и частоту осложнений у больных тяжелой пневмонией. Таким образом, использование критериев ССВО позволяет выделить больных пневмонией с различной степенью выраженности системной воспалительной реакции в ответ на бактериальную инвазию. Повидимому, при

пневмонии появление сопутствующих нарушений органов и систем возникает только у больных, соответствующих критериям ССВО, на фоне чрезмерного синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, связанного с дисрегуляцией иммунного ответа организма.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ноников В.Е. Антибактериальная терапия пневмоний у лиц старше 60 лет. Клин. фармакол. и тер. 1994; 2: 49–52.
2. Ноников В.Е. Внебольничные пневмонии. *Consilium Medicum* 2000; 2 (10): 396–400.
3. Чучалин А.Г. Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей. Пульмонология 1999; 9: (2): 6–9.
4. Abraham E. Physiologic stress and cellular ischemia: Relationship to immunosuppression and susceptibility to infection. *Crit. Care Med.* 1991; 19: 613–618.
5. Adrie C., Pinsky M.R. The inflammatory balance in human sepsis. *Int. Care Med.* 2000; 26: 364–375.
6. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and multiple-organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644–1655.
7. Bone R.C. et al. A New Simplified Acute Physiology Score (*SAPS II*) based on European/North American multicenter study. *J.A.M.A.* 1993; 270 (24): 2957–2963.
8. Bone R.C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the SIRS and the MODS. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125 (8): 680–687.
9. Bossink W.J. Prediction of mortality in febrile medical patients. How useful are systemic inflammatory response syndrome and sepsis criteria? *Chest* 1998; 113 (6): 1533–1540.
10. Cassatella M.A., Meda L., Bonora S. et al. IL-10 inhibits the release of pro-inflammatory cytokines. *J. Exp. Med.* 1993; 178: 2207–2211.
11. De Waal Malefyt R., Haanen J., Spits H. et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J. Exp. Med.* 1991; 174 (4): 915–924.
12. Glynn P., Coakley R. Circulating IL-6 and IL-10 in CAP. *Thorax* 1999; 54: 51–55.
13. Cox W.J., Bone R.C., Krausch D. Interferon-gamma in the treatment of the compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) — a new approach: proof of principle. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 389–393.
14. Monton C. et al. Cytokine expression in severe pneumonia: A bronchoalveolar lavage study. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 1745–1753.
15. Oleachea P.M., Quintana J.M., Gallardo M.S. et al. A predictive model for the treatment approach to community-acquired pneumonia in patients needing ICU admission. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 1294–1299.
16. Petrak R.A., Balk R.A., Bone R.C. Prostaglandins, cyclo-oxygenase inhibitors, and thromboxane synthesis inhibitors in the pathogenesis of multiple organ failure. *Crit. Care Clin.* 1989; 35: 303–314.
17. Rello J., Rodriguez R., Jubert P. et al. Severe community-acquired pneumonia in the elderly: Epidemiology and prognosis. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23: 723–728.
18. Sigurdsson G.H., Christenson J.T., Bader el-Rakshy M. et al. Intestinal platelet trapping after traumatic and septic shock: an early sign of sepsis and multiorgan failure in critically ill patients? *J.A.M.A.* 1992; 20: 458–467.

Поступила 19.01.01

*Т.Ф.Боровская, Э.Х.Курпас, С.Н.Гориславец, С.Л.Бачалдин, А.В.Волков*

## **ДИНАМИКА ИММУННОГО ОТВЕТА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДОЛЕВОГО БРОНХА У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ**

Хабаровский филиал ДНЦ ФПД СО РАМН — НИИ охраны материнства и детства,  
Окружной военный клинический госпиталь № 301

### **DYNAMICS OF IMMUNE RESPONSE IN A LOBAR BRONCHUS MUCOSA IN PNEUMONIA PATIENTS**

*T.F.Borovskaya, E.Kh.Kurpas, S.N.Gorislavets, S.L.Bachaldin, A.V.Volkov*

#### Summary

A quantitative composition of the immunocompetent cell subpopulations in mucous membrane of a lobar bronchus was studied in pneumonia patients according to the illness course. Features of the cell infiltrate composition in the proper lamina were revealed and a phenotypic characteristic of interepithelial lymphocytes in the lobar bronchus mucosa was found.

#### Резюме

Изучали количественный состав субпопуляций иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки долевого бронха у больных пневмонией в динамике болезни. Выявили особенности состава клеточного инфильтрата собственной пластинки и определили фенотипическую характеристику межэпителиальных лимфоцитов слизистой оболочки долевого бронха в динамике пневмонии.

Известно, что к иммунному аппарату дыхательных путей относят диффузно рассеянные клетки лимфоидного ряда, располагающиеся в толще покровного эпителия, а также в виде тонкого слоя лимфоидных клеток под эпителием, возле желез и в их строме [4]. Среди клеток преобладают лимфоциты, ретикулярные клетки, макрофаги, фибробласты, встречается небольшое число плазматических клеток. По мнению *Д.Н.Маянского* [3], субэпителиальные клетки дыхательных путей способны захватывать корпускулярные частицы, очищая воздухоносные пути от пыли и чужеродных частиц, а также они обладают морфогенетической функцией и играют важную роль в сохранении структуры слизистой оболочки. Иммунокомпетентные клетки (ИКК) различаются по фенотипу и выполняют определенную функцию (функции) в сохранении морфологической структуры слизистой, поэтому актуально изучение состояния местного иммунного ответа при патологических состояниях.

Целью исследования явилось определение фенотипа и числа ИКК в слизистой оболочке долевого бронха больных пневмонией для получения более полного представления об участии клеток иммунной системы в воспалительном процессе и местных иммунных реакциях.

Нами обследованы 73 больных пневмонией среднетяжелого течения в возрасте от 18 до 24 лет. У 67 из них зарегистрирована очаговая пневмония (у 59 — односторонняя, у 8 — двусторонняя), у 6 боль-

ных — крупозная пневмония. Средний возраст больных составил  $19 \pm 0,11$  года.

Группу контроля составили 12 практически здоровых пациентов в возрасте от 14 до 19 лет, поступивших в клиники Хабаровска по поводу удаления инородного тела бронха, которые по результатам клинико-инструментального обследования были признаны здоровыми. Больные находились на обследовании и лечении в профильных отделениях Окружного военного клинического госпиталя № 301 и торакальном отделении детской краевой многопрофильной клинической больницы № 2.

В профильных отделения госпиталя больным пневмонией среднетяжелого и тяжелого течения проводили санацию дыхательных путей, во время которой забирали материал для выявления возбудителя заболевания с целью оптимального подбора терапии. В связи с этим для изучения состояния местного иммунитета слизистой оболочки бронхов при пневмонии мы с согласия больного проводили забор биоптата на 5–7-й день от начала заболевания (во время проведения санации). Кроме того, с целью определения эффективности проводимого лечения (наличие остаточных явлений воспаления), а также изменений местной иммунной реакции нами на 25–30-й день после купирования всех клинических симптомов и в отдаленные сроки после перенесенного заболевания (60–120-й день) было проведено контрольное взятие биоптата.

**Фенотипическая характеристика ИКК эпителиального пласта и собственной пластинки СОКБ у больных пневмонией в динамике болезни**

Показатель, %	Острый период, n=15		Период реконвалесценции, n=25		Отдаленные сроки, n=8		Контроль, n=10	
	Э	С	Э	С	Э	С	Э	С
CD45RO, T Cell (OPD4)	13,65±3,01	27,04±3,66	11,51±1,38	23,53±2,05	8,39±2,56	21,37±1,68	5,90±0,59	23,75±1,19
CD45RO, T Cell (UCHL1)	15,66±2,02	29,84±3,08	9,29±0,74	19,48±0,71	3,70±0,77	17,39±2,84	4,31±0,46	19,05±0,63
CD20cy, B Cell (L26)	1,74±0,43	5,25±0,11	0,73±0,25	2,21±0,28	0,59±0,21	4,72±1,06	1,12±0,24	5,69±0,18
<i>Natural killer cell-like</i> (NK1)	0,46±0,13	2,29±0,52	0,25±0,09	1,43±0,29	0,18±0,07	0,84±0,25	0	0,94±0,30
HAM56	1,93±0,58	2,69±0,30	1,14±0,30	1,91±0,18	0,43±0,17	1,63±0,27	0	2,50±0,23
CD68 (PG-M1)	1,88±0,53	3,34±0,41	0,90±0,19	2,88±0,34	0,56±0,24	2,06±0,18	0,26±0,16	2,85±0,22
<i>Plasma Cell</i> (VS38c)	0,23±0,08	3,28±0,41	0,15±0,06	1,39±0,34	0,16±0,19	2,52±0,73	0	2,93±0,25
IgM	0,18±0,10	1,08±0,32	0,16±0,11	0,76±0,15	0,10±0,06	0,43±0,31	0	0,27±0,05
IgG (A57H)	0,24±0,12	1,14±0,12	0,20±0,09	0,84±0,33	0,28±0,25	0,68±0,13	0	0,16±0,03
IgA (6E2C1)	2,75±0,42	3,84±0,25	1,27±0,24	1,74±0,17	0,96±0,35	1,79±0,07	1,44±0,24	2,66±0,24

Примечание. Э — эпителия, С — строма.

**Достоверность:**

Показатели, %	Достоверность											
	p <sub>1</sub>		p <sub>2</sub>		p <sub>3</sub>		p <sub>4</sub>		p <sub>5</sub>		p <sub>6</sub>	
	Э	С	Э	С	Э	С	Э	С	Э	С	Э	С
CD45RO, T Cell (OPD4)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,02	>0,05	>0,05	>0,05
CD45RO, T Cell (UCHL1)	<0,002	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,01	<0,001	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
CD20cy, B Cell (L26)	<0,05	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,005	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05
<i>Natural killer cell-like</i> (NK1)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	—	>0,05	>0,05	>0,05	—	>0,05	—	>0,05
HAM56	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	—	>0,05	>0,05	>0,05	—	>0,05	—	<0,05
CD68 (PG-M1)	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Plasma Cell</i> (VS38c)	>0,05	<0,002	>0,05	>0,05	—	>0,05	>0,05	>0,05	—	<0,01	—	>0,05
IgM	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	—	<0,05	>0,05	>0,05	—	>0,05	—	>0,05
IgG (A57H)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	—	<0,001	>0,05	>0,05	—	>0,05	—	<0,001
IgA (6E2C1)	<0,002	<0,001	<0,02	<0,001	<0,05	<0,005	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01

Примечание. p<sub>1</sub> — достоверность различий между показателями в группе больных в остром периоде болезни и периоде реконвалесценции; p<sub>2</sub> — достоверность различий между показателями в группе больных в остром периоде болезни и в отдаленные сроки наблюдений; p<sub>3</sub> — достоверность различий между показателями в группе больных в остром периоде болезни и в контрольной группе; p<sub>4</sub> — достоверность различий между показателями в группе больных в периоде реконвалесценции и в отдаленные сроки; p<sub>5</sub> — достоверность различий между показателями наблюдений группы больных в периоде реконвалесценции и контрольной группы; p<sub>6</sub> — достоверность различий между показателями в группе больных в отдаленные сроки и в контрольной группе.

Биоптаты слизистой оболочки долевого бронха фиксировали в 10% нейтральном формалине, идентификацию ИКК на срезах, полученных при использовании общепринятых гистологических методик, осуществляли с помощью МКА фирмы "Dako" (Дания). Выявляли Т Cell (OPD4) — CD4<sup>+</sup>-хелперы/индукторы; CD45RO, Т Cell (UCHL1) — CD4<sup>+</sup>-хелперы/индукторы, CD8<sup>+</sup>-цитотоксические, зрелые активированные Т-лимфоциты, гранулоцитарно-моноцитарные клетки; CD68, *Macrophage* (PG-M1) — не активированные макрофаги; *Macrophage* (HAM56) — активированные, интердигитирующие макрофаги; *Natural killer cell-like* (NK1) — большие гранулярные лимфоциты; CD20cy, В Cell (L26) В-иммунобласты; *Plasma Cell* (VS38c) — нормальные и неопластические плазматические клетки различных тканей, некоторые эпителиальные клетки; IgM-плазматические клетки, имеющие рецепторы к IgM; IgG (A57H)-плазматические клетки, имеющие рецепторы к IgG, В-иммунобласты; IgA (6E2C1)-тяжелые цепи молекулы IgA, плазматические клетки и их предшественники.

В таблице представлен количественный состав ИКК эпителиального пласта и собственной пластинки слизистой оболочки долевого бронха у больных пневмонией в динамике болезни, выявленный методом иммуногистохимии.

Как показано в таблице, в собственной пластинке слизистой оболочки долевого бронха контрольной группы ИКК с фенотипом NK1 (*Natural killers cell-like*) (рис.1), HAM56, *Plasma Cell* (VS38c), IgM и IgG (AS7H) мы выявили только в строме, остальные — и в эпителии, и в строме.

В динамике болезни и в отдаленные сроки после перенесенного заболевания ИКК с фенотипом CD45RO (Т Cell-OPD 4), CD45RO (Т Cell-UCHL1), CD20cy (В Cell-L26), CD68 (PG-M1) и IgA (6E2C1) регистрировали, как в эпителиальном пласте, так и в собственной пластинке слизистой оболочки долевого бронха. Причем во всех случаях в эпителиальном

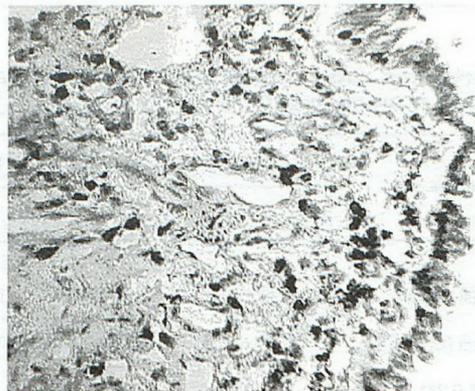


Рис.2. Очаговая пневмония средней доли правого легкого, период ранней реконвалесценции. Стенка долевого бронха. Иммунокомпетентные клетки с фенотипом CD45RO Т Cell (UCHL1), выявленные методом иммуногистохимии с авидином (стрептавидином), меченным ферментом. Окраска альциановым синим, азур-эозином.  $\times 300$ .

пласте ИКК регистрировали в меньшем количестве, чем в строме слизистой оболочки.

Кроме того, интересным является тот факт, что наиболее высокие показатели количественных изменений в динамике болезни при максимальном увеличении их числа в остром периоде болезни мы регистрировали при выявлении ИКК с фенотипом CD45RO (Т Cell-UCHL1) и клеток, синтезирующих IgA (6E2C1). При этом наблюдали достоверное по сравнению с периодом реконвалесценции (рис.2) ( $p < 0,02$ ;  $p < 0,001$ ) и контрольной группой ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ) повышение числа клеток с фенотипом CD45RO (Т Cell-UCHL1) как в эпителии, так и в строме соответственно (рис.3), а в сравнении с показателями, выявленными в отдаленные сроки после перенесенного заболевания, только в эпителии ( $p < 0,01$ ). Кроме того, в остром периоде болезни в собственной пластинке слизистой оболочки долевого бронха больных пневмонией мы регистрировали достоверное увеличение в сравнении с контрольной группой числа ИКК, секретирующих IgA ( $p < 0,05$ ;

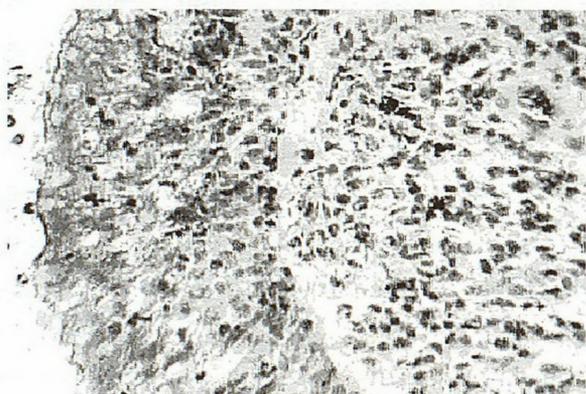


Рис.1. Инородное тело средней доли правого легкого. Стенка долевого бронха. Вариант нормы. Иммунокомпетентные клетки с фенотипом NK 1 (*Natural killer cell-like*), выявленные методом иммуногистохимии с авидином (стрептавидином), меченным ферментом. Окраска альциановым синим, азур-эозином.  $\times 300$ .



Рис.3. Очаговая пневмония в нижней доле правого легкого, острый период болезни. Стенка долевого бронха. Иммунокомпетентные клетки с фенотипом CD45RO Т Cell (UCHL1), выявленные методом иммуногистохимии с авидином (стрептавидином), меченным ферментом. Окраска альциановым синим, азур-эозином.  $\times 200$ .

$p < 0,005$ ), и ИКК с фенотипом CD45RO T Cell (UCHL1) в эпителии и строме (см. рис.2) ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$  соответственно), ИКК, секретирующих IgM ( $p < 0,05$ ) и IgG ( $p < 0,001$ ), только в строме, а ИКК с фенотипом CD68 (PG1-M1) ( $p < 0,05$ ) и CD45RO T Cell (OPD4) ( $p < 0,05$ ) только в эпителии.

В периоде реконвалесценции в эпителиальном слое слизистой оболочки долевого бронха сохранялось высоким по сравнению с показателями контрольной группы (но снижалось в сравнении с острым периодом болезни) число клеток с фенотипом CD45RO T Cell (OPD4) ( $p < 0,02$ ), CD45RO T Cell (UCHL1) ( $p < 0,001$ ) и CD68 ( $p < 0,05$ ), а в строме достоверно уменьшилось в сравнении с контролем (и с острым периодом болезни) число CD20су B Cell ( $p < 0,001$ ), Plasma Cell ( $p < 0,01$ ) и ИКК, секретирующих IgA (6E2C1) ( $p < 0,01$ ).

В отдаленные сроки было выявлено увеличение — в 4,2 раза по сравнению с показателем в контрольной группе числа клеток, секретирующих IgG ( $p < 0,001$ ), но уменьшение в 1,5 раза HAM56 ( $p < 0,05$ ) и ИКК, секретирующих IgA в эпителии и строме ( $p < 0,01$ ).

Регистрируемое нами увеличение ИКК, находящихся в эпителиальном пласте и в строме, в остром периоде болезни претерпевало изменение в виде постепенного снижения их в периоде реконвалесценции и в отдаленные сроки не только до цифр, аналогичных группе контроля (OPD4, UCHL1, NK1, CD68) или ниже уровня контроля (CD20, IgA), но и выше показателей контрольной группы (Plasma Cell, IgM, IgG). Кроме того, в динамике болезни показана тенденция всех популяций ИКК к снижению процентного содержания клеток в собственной пластинке слизистой оболочки долевого бронха. Интересным является факт, что в отдаленные сроки мы регистрировали наиболее низкие показатели тех популяций ИКК (в сравнении с контролем), где их увеличение в остром периоде было незначительным, и показатели ИКК не достигают нормальных величин в отдаленные сроки после перенесенного заболевания. Это указывает, что восстановление структуры слизистой оболочки долевого бронха произошло, возможно, не у всех лиц, перенесших пневмонию.

Известно, что Т-лимфоциты очень важны в процессе местной иммунологической регуляции состоя-

ния воздухоносных путей, особенно после действия стимулирующих факторов, в том числе антигенов [5]. В частности, высвобождение ИЛ-2 активированными Т-лимфоцитами играет важную аутокринную роль. Кроме того, Т-лимфоциты совместно с антиген-презентирующими макрофагами высвобождают ряд других цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6), которые стимулируют премирование, продукцию специфических антител В-клетками и активацию тучных клеток и эозинофилов [6].

Таким образом, выявленная нами в процессе исследования динамика участия стромальных клеток слизистой оболочки долевого бронха в воспалительном процессе при пневмонии указывает на их кооперирование и координацию, что обеспечивается выработкой и экскрецией клетками различных цитокинов — медиаторов направленного действия [1,2] — в реализации межклеточных взаимодействий на различных стадиях активации иммунной системы. И поэтому дальнейшее определение локализации и функциональных свойств, а также числа фенотипически различающихся ИКК в слизистой оболочке дыхательных путей в зависимости от степени выраженности морфологических изменений позволит оптимизировать способы более полного восстановления ее структуры.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова И.П., Симбирцев А.С., Александрова В.А., Варюшина Е.А. Особенности иммунного статуса и продукции цитокинов у детей с Н.рyology-ассоциированной гастроуденальной патологией. В кн.: Материалы Международной науч.-практ. школы-конференции "Цитокины. Воспаление. Иммунитет". СПб.; 2002. 140.
2. Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Уровни провоспалительных цитокинов в норме и при патологии. Там же. 141.
3. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина; 1991.
4. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: АПП "Джингар"; 2000.
5. Dexter T.M. Hemopoietic growth factor. Brit. Med. Bull. 1989; 45 (2): 337.
6. Mattoli S., Kleimberg J., Stacey M.A. et al. The role of CD8<sup>+</sup> Th2 lymphocytes in the development of smoking-related lung damage. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997; 239 (1): 146–149.

Поступила 06.12.02

Т.Ф.Боровская, Э.Х.Курпас, С.С.Тимошин, С.Л.Бачалдин, С.Н.Гориславец

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ ДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ И СТРОМЫ НА ПРИМЕРЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КРУПНОГО ХРЯЩЕВОГО БРОНХА

Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН — НИИ охраны материнства и детства

DIFFERENT METHODS FOR CELL FISSION INVESTIGATION IN EPITHELIUM AND STROMA ON THE INSTANCE OF LARGE CARTILAGINOUS BRONCHUS MUCOSA

T.F.Borovskaya, E.Kh.Kurpas, S.S.Timoshin, S.L.Bachaldin, S.N.Gorislavets

### Summary

The results of cell fission research in the epithelium and the stroma of large bronchus mucosa was done in 10 healthy persons and 73 patients with acute pneumonia according to the course of the disease. Autoradiography with  $^3\text{H}$ -thymidine and immunohistochemistry with proliferating cell nuclear antigen (PCNA) were used. In all cases we obtained reliably high PCNA index of positive cell nuclei in comparison with a labeling level detected by the autoradiography. At the same time the labeling level dynamics in the epithelial and stroma cells of large bronchus mucosa maintained irrespective to the method used both in the healthy and in the course of the illness.

### Резюме

Проведен анализ результатов исследования процессов клеточного деления в эпителии и строме слизистой оболочки крупных бронхов у здоровых лиц (10 человек) и больных острой пневмонией в динамике болезни (73 больных) методом автордиографии с  $^3\text{H}$ -тимидином и методом иммуногистохимии с PCNA. Во всех случаях получили достоверно высокий индекс PCNA-положительных ядер клеток в сравнении с уровнем мечения, выявляемым методом автордиографии с  $^3\text{H}$ -тимидином. При этом закономерности изменения уровня мечения эпителиальных и стромальных клеток слизистой оболочки крупного бронха сохранялись независимо от используемого метода как в норме, так и в динамике болезни.

Регуляция процессов клеточного деления является одной из сложнейших проблем современной биологии и медицины. Клеточное размножение обеспечивает физиологическую и репаративную регенерацию, адекватный рост и развитие особи, т.е. сохранение тканевого гомеостаза [5]. Это обеспечивается тонкими механизмами регуляции, основой которых является равновесие между стимулирующими и ингибирующими факторами. Нарушение механизмов регуляции клеточного деления ведет к гиперплазии, атрофии, метаплазии, дисплазии, а также к развитию опухолей, возникновение которых связано с нарушением равновесия между пролиферацией эпителиоцитов и их гибелью, необходимого для поддержания нормальной архитектуры ткани [2].

Состояние пролиферативной активности клеточных популяций можно исследовать несколькими методами. Мы в своей работе проводили изучение процессов клеточного деления методом автордиографии с использованием предшественника ДНК  $^3\text{H}$ -тимидина и методом иммуногистохимии с при-

менением специфических антител к ядерному антигену пролиферирующих клеток (*Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA), PC-10, Clon 1*).

Тимидин — нуклеозид, участвующий в образовании полинуклеотидной структуры дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), характерен только для молекулы ДНК. Поэтому меченный тритием тимидин используется исследователями почти исключительно для изучения синтеза ДНК [1].

Использование  $^3\text{H}$ -тимидина как меченого индикатора позволяет избирательно метить лишь те клетки, которые в данный момент синтезируют ДНК, т.е. находятся в S-периоде митотического цикла.

Белок PCNA содержится в ядре клеток, он не связан с гистонами, является вспомогательным белком для ДНК-полимеразы и необходим для синтеза ДНК. PCNA — длительно живущий протеин, его период полураспада примерно 20 ч и поэтому он может накапливаться и выявляться уже в закончивших делиться клетках и давать более высокие показатели пролиферации. Используемый нами в исследованиях

клон антител к ядерному антигену пролиферирующих клеток *PC-10* распознает *PCNA* в клетках, находящихся в  $G_1$ ,  $G_2$ , S-, M-периодах клеточного цикла [2,3]. Кроме того, в настоящее время появились новые свидетельства, что *PCNA* участвует не только в пролиферации клеток, но и в "ремонте" ДНК после ее повреждения [4]. Поэтому данный антиген можно считать условно специфичным к клеточному циклу, так как ремонт ДНК может осуществляться и в фазе покоя ( $G_0$ ) [7].

В доступной нам литературе мы не встретили данных о показателях клеточного деления эпителиальных и стромальных клеток слизистой оболочки крупного бронха (СОКБ) при острой пневмонии, а также о характере пролиферативной активности клеток СОКБ, выявленном методом иммуногистохимии с *PCNA*.

Поэтому целью нашего исследования явилась сравнительная оценка результатов, полученных при изучении процессов клеточного деления в эпителии и строме методом автордиографии с  $^3H$ -тимидином и методом иммуногистохимии с *PCNA* в норме и динамике острой пневмонии.

В наших исследованиях группу контроля (10 человек) составили лица, поступившие в стационар по поводу инородного тела бронха. При гистологическом исследовании биоптатов, полученных от этих лиц, и при проведении морфометрии некоторых показателей (высота покровного эпителия  $59,15 \pm 0,65$  мкм, толщина базальной мембраны и соединительнотканых структур, неразделимых при световой микроскопии,  $9,45 \pm 0,32$  мкм, число бокаловидных клеток  $3,65 \pm 0,24\%$  и МЭЛ  $2,97 \pm 0,38\%$ , а также количественного состава клеточных инфильтратов) мы получили результаты, аналогичные понятию "норма" в соответствии с данными литературы [8,9].

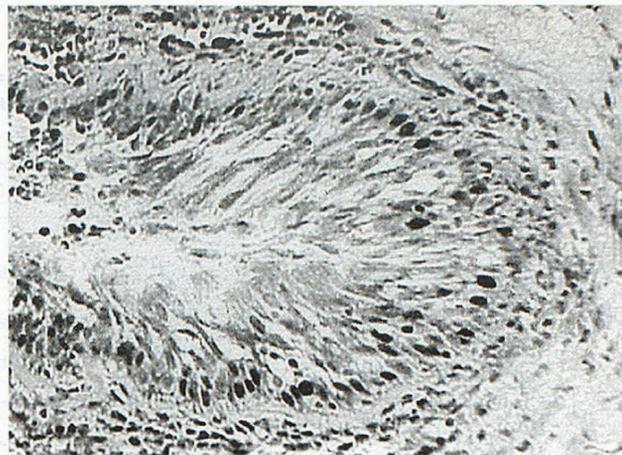


Рис.1. Больной Л., 18 лет, инородное тело нижнедолевого бронха правого легкого. Стенка хрящевого бронха: сохраненный эпителий, умеренная лимфоплазмозитарная инфильтрация собственной пластинки. Клетки эпителия и стромы, выявленные методом иммуногистохимии с использованием МКА к антигену ядер пролиферирующих клеток (*Proliferating Cell Nuclear Antigen*, Clon 1 — *PCNA*). Окраска альциановым синим, азур-эозином. x 500.

В связи с этим мы расценили полученные показатели пролиферации эпителия и стромы СОКБ этой группы лиц как нормальные.

В табл.1 представлены показатели пролиферативной активности эпителиального пласта и стромы СОКБ в контрольной группе, исследованные методом автордиографии с  $^3H$ -тимидином и методом иммуногистохимии с *PCNA* (рис.1).

При исследовании пролиферативной активности эпителия и стромы СОКБ было выявлено (см. табл.1), что индекс *PCNA* позитивных ядер был в 3,7 и 3,3 раза выше ( $p < 0,001$  и  $p < 0,02$  соответственно) индекса меченых ядер (ИМЯ) эпителия и стромы, полученных при использовании метода автордиографии с  $^3H$ -тимидином.

Как было сказано выше, при изучении процессов пролиферации методом автордиографии с  $^3H$ -тимидином, ИМЯ характеризует количество клеток, вступивших в S-период, а при использовании метода иммуногистохимии с *PCNA*, находящихся в  $G_0$ ,  $G_1$ ,  $G_2$ , S- и M-периодах клеточного цикла.

Но метод автордиографии с  $^3H$ -тимидином позволяет определять не только ИМЯ, но и интенсивности метки (ИМ) — показатель, который характеризует скорость синтеза ДНК и выявляется опосредованно через число зерен серебра над ядром. Метод же иммуногистохимии не позволяет выявлять этот показатель.

Интенсивность синтеза ДНК определяют 2 основных фактора: скорость репликации ДНК по длине единицы репликации (репликону) и число репликонов, участвующих в репродукции в течение изучаемого отрезка времени. Применяемый в автордиографических исследованиях критерий интенсивности синтеза ДНК, а именно среднее число зерен серебра над ядром (ИМ), полностью учитывает влияние обоих факторов [1]. На основании изменения этого по-

Таблица 1

**Показатели пролиферативной активности эпителиального пласта и стромы СОКБ в контрольной группе**

Показатель	Метод		$p$
	автордиография с $^3H$ -тимидином ( $n=12$ )	иммуногистохимия с <i>PCNA</i> ( $n=10$ )	
ИМЯ эпителия	$2,06 \pm 0,16$	$7,58 \pm 0,26$	$< 0,001$
ИМ эпителия	$8,52 \pm 0,24$	—	—
ИМЯ стромы	$1,12 \pm 0,43$	$3,67 \pm 0,48$	$< 0,02$
ИМ стромы	$3,75 \pm 0,84$	—	—

Примечание. ИМЯ — индекс меченых ядер, ИМ — интенсивность метки — здесь и в таб.2 и 3;  $p$  — достоверность между показателями пролиферативной активности, выявленными методом автордиографии и методом иммуногистохимии.

Таблица 2

**Показатели пролиферативной активности эпителия и стромы СОКБ, выявленные методом автордиографии с  $^3\text{H}$ -тимидином у больных острой пневмонией в динамике болезни**

Показатель	Острый период (n=24)	Период реконвалесценции (n=31)	Отдаленные сроки (n=12)	Контроль (n=12)	$p_1$	$p_2$	$p_3$
ИМЯ эпит.	5,64±0,49	3,86±0,66	3,67±0,35	2,06±0,16	<0,001	>0,05	>0,05
ИМ эпит.	21,65±2,32	9,56±1,45	16,16±1,94	8,52±0,24	<0,001	<0,005	<0,005
ИМЯ стр.	3,16±0,32	2,41±0,40	1,83±0,26	1,12±0,43	<0,001	>0,05	>0,05
ИМ стр.	12,49±1,95	5,01±0,75	7,19±1,09	3,75±0,84	<0,001	<0,05	<0,05

Примечание.  $p_1$  — достоверность различий между показателями в остром периоде болезни и группы контроля, полученные методом автордиографии;  $p_2$  — достоверность различий между показателями в периоде реконвалесценции и группы контроля, полученные методом автордиографии;  $p_3$  — достоверность различий между показателями группы больных в отдаленные сроки и группы контроля, полученные методом автордиографии.

казателя обычно судят о замедлении или ускорении прохождения клетками S-периода, что и указывает на преимущество метода автордиографии.

Согласно данным литературы, при патологических состояниях уровень пролиферативной активности клеток СОКБ изменяется [10,11]. Поэтому мы провели исследование особенностей регенерации клеток эпителия СОКБ у больных острой пневмонией в динамике болезни, используя при этом оба метода.

Под наблюдением находились 73 больных острой пневмонией в возрасте от 17 до 24 лет (средний возраст составил  $19\pm 0,11$  года). В остром периоде болезни (до начала лечения) нами было обследовано 24 больных, в периоде реконвалесценции (20-е сутки от начала лечения) — 31 и в отдаленные сроки после перенесенного заболевания (60–90 дней после окончания лечения) — 18 человек.

В табл.2 представлены показатели пролиферативной активности эпителия и стромы СОКБ у больных острой пневмонией в динамике болезни в сравнении с группой контроля, полученные методом автордиографии с  $^3\text{H}$ -тимидином.

В остром периоде болезни (см. табл.2) мы наблюдали достоверное увеличение показателей пролифе-

ративной активности клеток эпителиального пласта и стромы. В периоде реконвалесценции показатели пролиферативной активности клеток снижались, но были выше показателей в контрольной группе. При этом достоверные отличия от показателей группы контроля имели только ИМ эпителия и клеток стромы. В отдаленные сроки после перенесенного заболевания при изучении активности процесса пролиферации нами была выявлена дальнейшая тенденция к снижению ИМЯ в эпителии и клетках стромы СОКБ в сравнении с показателями контрольной группы. Но ИМ эпителия и клеток стромы имела тенденцию к повышению в сравнении с периодом реконвалесценции и достоверное увеличение в сравнении с показателем контрольной группы.

Следовательно, уровень пролиферативной активности эпителия (ИМЯ, ИМ) имеет максимально высокие показатели в остром периоде болезни в сравнении с контролем и сопоставляемыми группами. В периоде реконвалесценции и в отдаленные сроки после перенесенной пневмонии наблюдается уменьшение уровня пролиферативной активности (ИМЯ) эпителия и стромы, но ИМ как в периоде реконвалесценции, так и в отдаленные сроки имеет досто-

Таблица 3

**Показатели пролиферативной активности эпителия пласта и стромы СОКБ, выявленные методом иммуногистохимии с PCNA у больных острой пневмонией в динамике болезни**

Показатель	Острый период (n=15)	Период реконвалесценции (n=25)	Отдаленные сроки (n=8)	Контроль (n=10)	$p_1$	$p_2$	$p_3$
ИМЯ эпит.	15,70±1,34	9,14±1,24	10,46±1,32	7,58±0,34	<0,001	>0,05	<0,05
ИМЯ стр.	12,12±1,18	7,93±0,72	5,56±0,83	3,67±0,88	<0,001	<0,002	>0,05

Примечание.  $p_1$  — достоверность различий между показателями в остром периоде болезни и группы контроля, полученные методом иммуногистохимии;  $p_2$  — достоверность различий между показателями в периоде реконвалесценции и группы контроля, полученные методом иммуногистохимии;  $p_3$  — достоверность различий между показателями группы больных в отдаленные сроки и группы контроля, полученные методом иммуногистохимии.

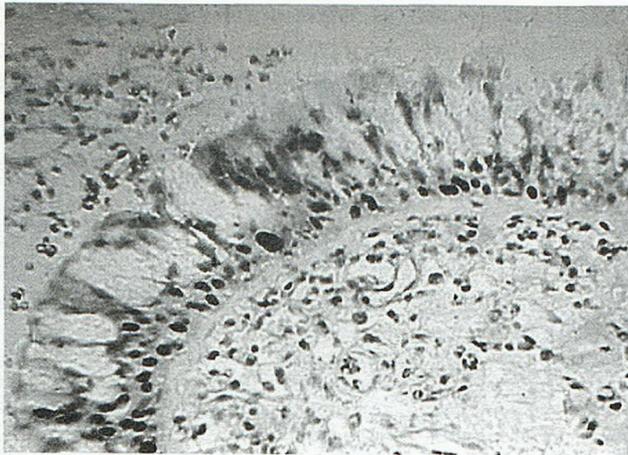


Рис.2. Больной К., 19 лет. Очаговая пневмония нижней доли левого легкого, острый период болезни. Стенка хрящевого бронха: сохраненный эпителий, увеличение числа бокаловидных клеток, умеренная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки. Увеличение индекса PCNA-положительных ядер. Клетки эпителия и стромы, выявленные методом иммуногистохимии с использованием МКА к антигену ядер пролиферирующих клеток (*Proliferating Cell Nuclear Antigen, Clon 1 — PCNA*). Окраска альциановым синим, азур-эозином. x 500.

верно более высокие показатели в сравнении с контрольными цифрами.

В табл.3 также представлены показатели пролиферативной активности эпителия и стромы СОКБ у больных острой пневмонией в динамике болезни, но получены они при использовании метода иммуногистохимии с PCNA.

В остром периоде болезни (см. табл.3) у больных острой пневмонией (рис.2) индекс PCNA-положительных клеток, как в эпителии, так и в строме СОКБ, максимально высокий в сравнении с сопоставимыми группами и достоверно выше показателей в кон-



Рис.3. Больной К., 19 лет. Очаговая пневмония нижней доли левого легкого, период ранней реконвалесценции. Стенка хрящевого бронха: сохраненный эпителий, увеличение числа бокаловидных клеток, усиление лимфоплазмоцитарной инфильтрации собственной пластинки. Снижение индекса PCNA-положительных ядер. Клетки эпителия и стромы, выявленные методом иммуногистохимии с использованием МКА к антигену ядер пролиферирующих клеток (*Proliferating Cell Nuclear Antigen, Clon 1 — PCNA*). Окраска альциановым синим, азур-эозином. x 500.

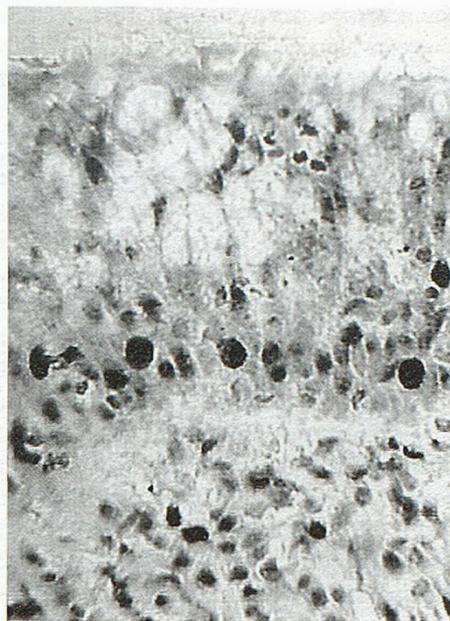


Рис.4. Больной Ш., 21 год. Очаговая пневмония нижней доли правого легкого, отдаленный период после перенесенной болезни. Стенка хрящевого бронха: сохраненный эпителий, увеличенное число бокаловидных клеток, интенсивная лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Увеличение индекса PCNA-положительных ядер. Клетки эпителия и стромы, выявленные методом иммуногистохимии с использованием МКА к антигену ядер пролиферирующих клеток (*Proliferating Cell Nuclear Antigen, Clon 1 — PCNA*). Окраска альциановым синим, азур-эозином. x 500.

трольной группе. В периоде реконвалесценции (рис.3) и в отдаленные сроки после перенесенного заболевания (рис.4) данный индекс эпителия и стромы снизился, но не достиг уровня контроля.

Определяя индекс мечения эпителия и стромы (рис.5) различными методами, мы выявили, что у больных острой пневмонией в остром периоде болезни в СОКБ индекс PCNA-положительных ядер эпителиоцитов в 3 раза, а ядер клеток стромы в 4 раза выше, чем при определении ИМЯ методом авторадииографии с  $^3\text{H}$ -тимидином. Такая же закономерность наблюдалась и в периоде реконвалесценции, и в отдаленные сроки после перенесенной острой пневмонии, и в группе контроля. Более высокие цифры индекса PCNA-положительных ядер клеток СОКБ подтверждают данные литературы, что с помощью PCNA выявляются клетки, находящиеся не только в S-периоде клеточного цикла.

Следовательно, при исследовании пролиферативной активности эпителия и стромы СОКБ в норме и в динамике острой пневмонии методами авторадииографии с  $^3\text{H}$ -тимидином и иммуногистохимии с PCNA мы получили достоверно высокий индекс PCNA-положительных ядер в сравнении с уровнем мечения, выявляемым методом авторадииографии с  $^3\text{H}$ -тимидином. При этом закономерности изменения уровня мечения эпителиальных и стромальных клеток слизистой оболочки крупного бронха сохранялись независимо от используемого метода.

Таким образом, для изучения процессов клеточного деления метод иммуногистохимии с применением

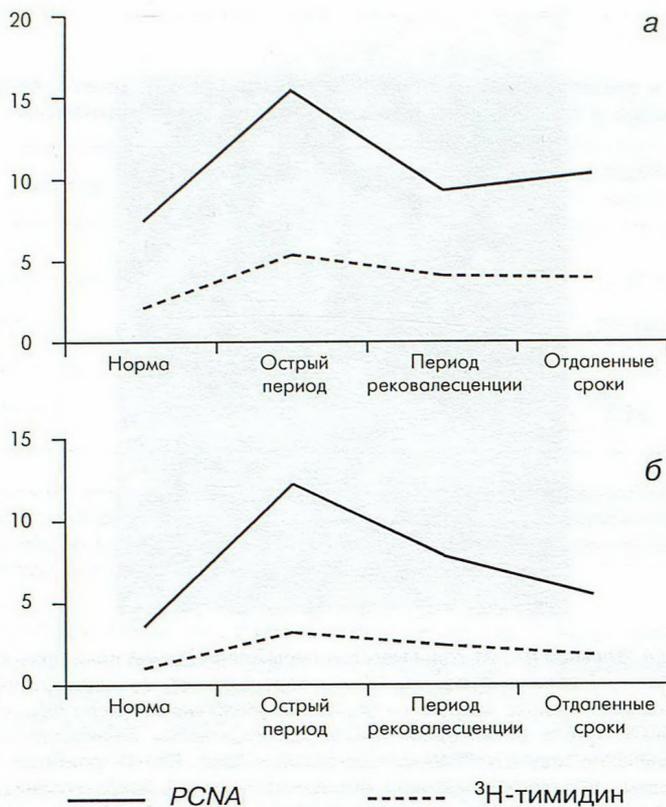


Рис.5. Сравнительная характеристика индекса мечения ядер эпителия (а) и стромы (б) слизистой оболочки крупных бронхов, выявляемого методом автордиографии с  $^3\text{H}$ -тимидином и методом иммуногистохимии с PCNA.

антител к ядерному антигену пролиферирующих клеток может быть использован совместно с методом

автордиографии с  $^3\text{H}$ -тимидином для получения более полной характеристики процессов пролиферации эпителия и клеточного инфильтрата СОКБ в норме и при патологических состояниях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Изд-во "Три-ада-Х"; 1998.
2. Епифанова О.И., Терских В.В., Захаров А.Ф. Радиоавтография. М.: Высшая школа; 1977.
3. Непомнящих Г.И., Ефремов В.Н., Непомнящих Л.М., Туманов В.П. Электронно-радиоавтографическое исследование стенки крупных бронхов при хронических воспалительных процессах в легких. Бюл. exper. биол. 1985; 12: 744-748.
4. Непомнящих Г.И., Левицкий В.А., Непомнящих Л.М. и др. Феномен нестабильности бронхиального эпителия при хронической патологии легких. Там же 2000; 129 (4): 470-474.
5. Петрова С.В., Райхлина Н.Т. (ред.) Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 2-е изд. Казань; 2000.
6. Саркисов Д.С., Аруин Л.И. Обновление структур организма. В кн.: Саркисов Д.С. (ред.) Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М.: Медицина; 1987. 49-57.
7. Целуйко С.С., Доровских В.А., Красавина Н.П. Морфофункциональная характеристика соединительной ткани органов дыхания при общем охлаждении организма. Благовещенск: Изд-во "Полисфера", 2000.
8. Целуйко С.С., Прокопенко А.В. Системный анализ компенсаторно-приспособительных реакций в легких. Благовещенск; 2001.
9. McCormick D., Hall P.A. The complexities of proliferating cell nuclear antigen. Histopathology 1992; 21: 591-594.
10. Spychal R.T., Marrero J.M., Saverymutto S.H. Measurement of the surface hydrophobicity of human gastrointestinal mucosa. Gastroenterology 1989; 97: 104-111.

Поступила 18.11.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24-002-07:616.153-074

Б.И.Гельцер, Е.В.Маркелова, Е.В.Силич, И.В.Корявченкова, В.Е.Красников

## СИСТЕМА ЦИТОКИНОВ ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯХ

Владивостокский государственный медицинский университет

CYTOKINE SYSTEM IN NOSOCOMIAL PNEUMONIA PATIENTS

B.I.Geltser, E.V.Markelova, E.V.Silich, I.V.Koryavchenkova, V.E.Krasnikov

### Summary

Investigation results of cytokine system in the patients with nosocomial pneumonia of different severity, etiology and clinical forms are presented. The prevalent activation of  $\text{Th}_2$ -lymphocytes determining the cellular immune deficiency in nosocomial pneumonia is displayed. A dynamic increase in IL-6, IL-8, IL-10 levels with simultaneous abrupt fall in  $\text{IFN}\gamma$  level is a poor prognostic factor. The obtained results extend the knowledge of cytokine-mediated mechanisms of the lung injury.

### Резюме

Представлены результаты исследований системы цитокинов у больных с нозокомиальными пневмониями разной степени тяжести и этиологии. Показана преимущественная активация  $\text{Th}_2$ -системы лимфоцитов, что

предопределяет развитие иммунодефицитного состояния клеточного типа при нозокомиальных пневмониях. Установлено, что увеличение ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 с резким снижением ИФН $\gamma$  в динамике заболевания является прогностически неблагоприятным. Полученные результаты расширяют представление о цитокинопосредованных механизмах повреждения легких.

Несмотря на достижения в изучении патогенеза и терапии пневмоний, до настоящего времени не удалось достигнуть существенных изменений в уровнях заболеваемости и смертности [5,8,9]. Нозокомиальная пневмония (НП) занимает 2-е место в структуре госпитальных инфекционных осложнений [3,10]. НП является серьезным и частым осложнением, развивающимся у 5–10 больных из 1000 госпитализированных в стационар, а в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) это осложнение составляет 7–44% [1,2]. У больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), заболеваемость несравнимо выше — от 20 до 76%, а летальность возрастает примерно в 3 раза, достигая 50–80% [2,10].

НП, развивающиеся на фоне вторичных иммунодефицитных состояний (в том числе и в послеоперационном периоде) ухудшают прогноз и создают угрозу жизни пациента. Известно, что иммунный ответ включает в себя разнонаправленные типы эффекторных механизмов, каждый из которых оптимален в отношении определенных патогенов. При этом субпопуляции Т-хелперов играют ключевую роль в регуляции функций иммунцитов посредством продукции цитокинов, обладающих оппозиционными (про- и противовоспалительными) эффектами.

Оппозиционные пулы цитокинов — ИФН $\gamma$  и ИЛ-4, ИЛ-10 рассматриваются как маркеры Th $_1$ - и Th $_2$ -лимфоцитов, первый из которых усиливает клеточно-опосредованный иммунный ответ, а вторые — гуморальный [12,14]. Определенное количество цитокинов необходимо для адекватного иммунного ответа и защиты при патологии легких [5,11,13]. Нарушение продукции, секреции и рецепции противовоспалительных цитокинов приводит к глубоким дефектам антиинфекционной защиты, вплоть до развития "иммунологического парализиса" и усугубляет прямое повреждающее действие микроорганизмов и их токсинов на легочную ткань [14]. С другой стороны, увеличение секреции провоспалительных цитокинов или дисбаланс соотношения оппозиционных пулов могут играть важную роль в патогенезе пневмоний за счет усиления агрегации лейкоцитов к сосудистому эндотелию, стимуляции его прокоагулянтной активности, привлечения в очаг воспаления избытка эффекторных клеток, что в конечном итоге усиливает патоиммунологический каскад [5,7,12] и приводит к цитокинопосредованному повреждению легких [14]. Однако к настоящему времени имеются лишь фрагментарные исследования о патогенетической роли системы цитокинов при НП.

Целью настоящего исследования явились изучение содержания оппозиционных цитокинов в сыворотке крови больных НП и характеристика их спонтанной и индуцированной продукции.

В исследование было включено 198 больных с НП, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Краевой клинической больницы Владивостока в 1997–2000 гг. Диагноз пневмонии во всех случаях устанавливали на основании характерных для данного заболевания эпидемиологических, клинико-рентгенологических и лабораторных данных.

По степени тяжести все пациенты с НП были распределены в соответствии с согласованным заявлением Американского торакального общества и медицинского отделения американской пульмонологической ассоциации [3]. Мы выделили три основные группы: 1-ю группу составили 52 пациента со среднетяжелой НП; 2-ю — 71 пациент с тяжелой НП и самостоятельным дыханием, 3-ю — 75 человек с тяжелой НП, находившихся на ИВЛ. Как известно, больные, находящиеся на ИВЛ, подвергаются особой опасности инфицирования нижних дыхательных путей [1,2]. Такое распределение, по мнению многих пульмонологов, отражает не только степень тяжести пациентов, но и спектр потенциальных возбудителей НП [1,3]. У большинства — 146 (73,7%) человек — пневмония развилась после планового или экстренного торакоабдоминального оперативного вмешательства на 4,3 $\pm$ 0,4 сут. Менее чем у трети (26,3%) НП была диагностирована на фоне тяжелой терапевтической патологии на 5,3 $\pm$ 0,8 дня. Лечение проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами интенсивной терапии данной категории больных. Средние сроки лечения составили 19,6 $\pm$ 1,3 дня, летальность — 28,1%. Верификация возбудителей НП производилась общепринятыми микроскопическими и бактериологическими методами.

У больных с НП преобладала грамотрицательная флора (56%), в 32% случаев обнаружены грамположительные микроорганизмы, а у 12% обследованных выявлены микст-культуры бактерий, что соответствует результатам, полученным другими исследователями [1–3,5]. Среди грамотрицательных бактерий преобладали *Ps.aeruginosa*, а среди грамположительных — *S.aureus*. Они же чаще встречаются в микст-культурах. Нами не было обнаружено существенной разницы в частоте встречаемости выделенных возбудителей у больных НП среднетяжелого и тяжелого течения со спонтанным дыханием. Однако у лиц, находящихся на ИВЛ, отмечено значительное преобладание *Ps.aeruginosa* (78,6%) как в монокультуре, так и в сочетании с другими грамотрицательными (*E.coli*, *Acinetobacter spp.*) и грамположительными микроорганизмами (чаще *S.aureus*). Причем в отличие от двух первых анализируемых групп полимикробный характер возбудителей зарегистрирован практически у половины больных НП, находившихся на ИВЛ (48%).

Для исследования цитокинов у пациентов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН $\gamma$ ) кровь брали из локтевой вены в стерильные силиконовые пробирки с гепарином (150 IU/мл, "Venoject", "Terumo", Belgium), разбавляли (1:5) стерильной средой RPMI 1640 ("Flow Laboratories", США), содержащей 30 мг/мл глутамин и 50 мкг/мл гентамицина ("Gibco", США). Клетки крови инкубировали в течение 24 ч при 37°C при слабом покачивании с добавлением липополисахарида (ЛПС) *Escherichia coli* ("Sigma", ST Louis, MO", США, серотип 055:B5, 10 мкг/мл). Пробирки охлаждали, центрифугировали 10 мин при 800 g, супернатант отбирали в стрипповые плоскодонные микропланшеты и замораживали при -186°C. Количественное определение уровня синтеза цитокинов проводили через 6 и 24 ч от начала инкубации.

Определение цитокинов в сыворотке крови и супернатантах проводили специфическим ИФА с использованием реактивов "R&D Diagnostics Inc." (США), согласно прилагаемой инструкции на иммуноферментном анализаторе "Multiscan" (Финляндия). Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Индекс стимуляции высчитывали как соотношение показателей индуцированного ЛПС и спонтанного тестов (см. рисунок).

У пациентов с НП зарегистрирована гиперцитокинемия как за счет про-, так и противовоспалительных цитокинов с максимальной концентрацией ИЛ-6, 8, 10 и ФНО $\alpha$ . По мнению ряда авторов, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$  накапливаются в крови при интенсивных воспалительных процессах и адекватно отражают тяжесть их течения [7,11,14]. Установлено закономерное нарастание провоспалительного ИЛ-1 $\alpha$  во всех обследованных группах. В то же время увеличение концентрации ФНО $\alpha$  было статистически значимым только в 1-й и 2-й группах. Уровень ИЛ-6, ИЛ-8 у пациентов разных групп резко превышал аналогичные показатели контроля, а их количество особенно значительно нарастало при "вентиляторассоциированной" НП. Нами отмечены тенденция к снижению ИФН $\gamma$  уже в дебюте заболевания у больных 2-й группы по сравнению с 1-й и выраженный разброс индивидуальных уровней ИФН $\gamma$  вплоть до его полного отсутствия у пациентов с тяжелой "вентиляторассоциированной" НП (от 0 до 193,03 пг/мл, при среднем уровне 84,33 $\pm$ 26,73 пг/мл).

Нами зафиксировано, что при НП происходит увеличение ИЛ-4 в сыворотке крови в 7,5 раза, но еще резче (в 20 раз) возрастает уровень ИЛ-10, который является самым сильным ингибитором синтеза макрофагами ИЛ-1 и ФНО $\alpha$ , а также Th $_1$ -маркерного цитокина — ИФН $\gamma$ . Результатом его прямого и опосредованного действия в избыточных концентрациях является снижение экспрессии молекул HLA-DR-класса, подавление антигенпрезентирующей и цитотоксической функции макрофагов/моноцитов, натуральных киллеров и нейтрофилов, имеющих важное значение в антибактериальной защите [12,14].

Известно, что микроорганизмы и их токсины могут прямо и опосредованно влиять на цитокиновый каскад. Развитие инфекции, ассоциированной с *Ps.aeruginosa*, характеризуется значительным угнетением клеточного звена иммунитета [6,7]. При этом установлено, что *Ps.aeruginosa* способна подавлять фагоцитарную и бактерицидную активность макрофагов, угнетать продукцию ИФН $\gamma$ , и, вероятно, изменять способность иммунокомпетентных клеток продуцировать другие цитокины. В связи с этим нами изучен цитокиновый профиль пациентов с тяжелой НП, вызванной *Ps.aeruginosa*. В качестве групп сравнения были выбраны пациенты с тяжелой НП, возбудителем которой были *S.aureus* и микст-инфекция (*Ps.aeruginosa* и *S.aureus*) (табл.1).

Исследования позволили установить повышение ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови пациентов с тяжелой пневмонией, ассоциированной с *Ps.aeruginosa*, тогда как ИФН $\gamma$  при этом варианте легочной инфекции был снижен. Подобная закономерность зафиксирована и у больных с тяжелой НП, вызванной микст-формами. По-видимому, возбудители НП оказывали различное влияние на содержание ИЛ-4 и ИЛ-10. Так, если уровень ИЛ-4 не зависел от вида патогена, то ИЛ-10 был выше при синегнойной инфекции, чем при стафилококковой НП ( $p < 0,05$ ). Вероятно, это отражает способность *Ps.aeruginosa* оказывать прямое повреждающее действие на легочную ткань, что в определенной мере связано с высокими адгезивными свойствами этого грамотрицательного микроорганизма и его тропностью к эпителию трахеи и бронхов [3].

В динамике заболевания содержание провоспалительных цитокинов зависело от особенностей клинического течения НП (табл.2). Так, у больных 1-й и

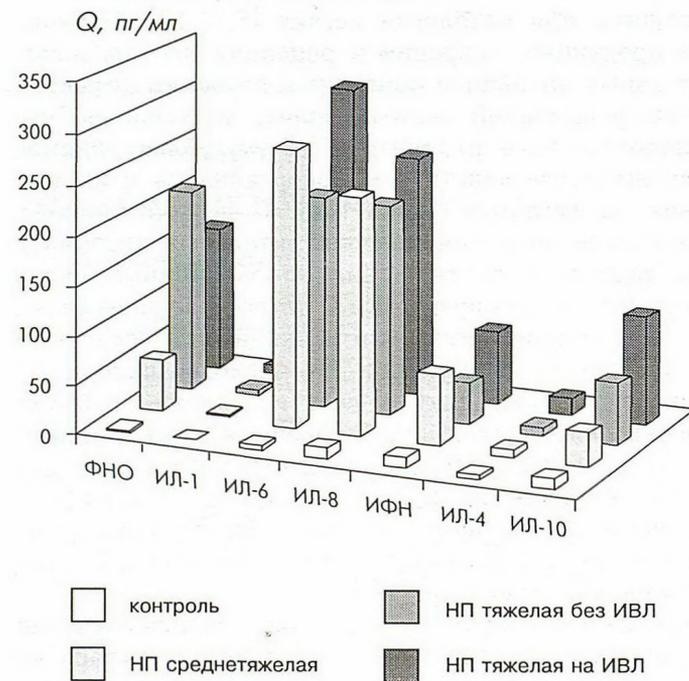


Рис. Уровень цитокинов в сыворотке крови больных НП.

Таблица 1

Провоспалительные цитокины (в пг/мл) в сыворотке крови больных тяжелой НП в зависимости от этиологии ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа	Возбудитель НП			$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
		<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S.aureus</i>	микстинфекция			
ИЛ-1 $\alpha$	0,53 $\pm$ 0,04	16,4 $\pm$ 1,5	7,1 $\pm$ 1,2	17,1 $\pm$ 2,4	<0,001	>0,05	<0,05
ФНО $\alpha$	4,27 $\pm$ 1,23	163,5 $\pm$ 70,9	198,7 $\pm$ 84,2	180,4 $\pm$ 80,2	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ-6	7,91 $\pm$ 0,8	362,7 $\pm$ 19,3	254,3 $\pm$ 30,1	360,5 $\pm$ 36,4	<0,01	>0,05	<0,05
ИЛ-8	14,14 $\pm$ 2,43	387,9 $\pm$ 40,3	188,7 $\pm$ 36,5	340,2 $\pm$ 50,0	<0,01	>0,05	<0,05
ИФН $\gamma$	12,74 $\pm$ 1,51	27,8 $\pm$ 9,0	65,7 $\pm$ 24,3	32,7 $\pm$ 10,1	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ-4	3,24 $\pm$ 0,44	8,0 $\pm$ 0,9	8,3 $\pm$ 1,2	8,4 $\pm$ 1,1	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ-10	13,86 $\pm$ 0,7	89,3 $\pm$ 12,7	54,2 $\pm$ 9,6	74,1 $\pm$ 11,6	<0,05	>0,05	>0,05

Примечание.  $p$  — достоверность различий между группами.

2-й групп зафиксирован фазный характер изменений уровня ИЛ-1 $\alpha$ : на 5-е сутки резко увеличивалась его концентрация в системном кровотоке с последующим снижением к 15-му дню. Причем у пациентов со среднетяжелой НП на 15-е сутки его уровень приближался к показателю здоровых людей ( $p < 0,05$ ). У больных с "вентиляторассоциированной" НП также установлено достоверное снижение ИЛ-1 $\alpha$  в динамике заболевания, но его содержание на 15-е сутки было существенно выше, чем у пациентов 1-й и 2-й групп.

Достаточно интересной и, на первый взгляд парадоксальной, оказалась динамика ФНО $\alpha$  у пациентов со среднетяжелой НП. Нами зарегистрирован его трехкратный рост на 5-е сутки заболевания с последующим резким снижением на 15-е сутки ( $p < 0,001$ ).

Учитывая, что ФНО $\alpha$  продуцируется моноцитами/макрофагами и Th<sub>1</sub>-лимфоцитами, кратковременное повышение его уровня, очевидно, активизирует клеточно-опосредованные иммунные реакции, дисфункция которых, как показано нами ранее, часто встречается у больных НП [4]. Это подтверждается динамикой ИФН $\gamma$  у данной категории больных: существенный рост иммунного интерферона наблюдался уже к 5-му дню заболевания с последующей тенденцией к увеличению на 15-е сутки болезни. При тяжелой НП динамика ИФН $\gamma$  была менее выражена. В то же время у большинства больных с тяжелой НП содержание ФНО $\alpha$  в системном кровотоке снижалось начиная с 5-го дня. Наиболее существенно в начале заболевания увеличилась концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8 — в 30 и 12 раз соответственно, при-

Таблица 2

Содержание цитокинов (в пг/мл) в периферической крови больных НП в динамике заболевания ( $M \pm m$ )

Показатель	Среднетяжелая НП (n=52)			Тяжелая НП без ИВЛ (n=71)			Тяжелая НП на ИВЛ (n=75)			Контрольная группа (n=50)
	1-е сутки	5-е сутки	15-е сутки	1-е сутки	5-е сутки	15-е сутки	1-е сутки	5-е сутки	15-е сутки	
ИЛ-1 $\alpha$	1,34 $\pm$ 0,12*	2,87 $\pm$ 0,42**	0,79 $\pm$ 0,06*	3,09 $\pm$ 0,7*	7,16 $\pm$ 1,23*	3,43 $\pm$ 0,54*	10,62 $\pm$ 2,25*	4,55 $\pm$ 0,35*	3,09 $\pm$ 0,20*	0,53 $\pm$ 0,04
ФНО $\alpha$	50,63 $\pm$ 10,18*	159,35 $\pm$ 37,93*	12,34 $\pm$ 1,57*	211,3 $\pm$ 57,9*	23,81 $\pm$ 4,16*	13,99 $\pm$ 2,61*	163,44 $\pm$ 56,47*	43,36 $\pm$ 14,46*	18,66 $\pm$ 3,24*	4,27 $\pm$ 1,23
ИЛ-6	280,46 $\pm$ 37,99*	61,44 $\pm$ 5,73*	31,16 $\pm$ 1,84*	217,65 $\pm$ 35,68*	95,85 $\pm$ 6,87*	85,7 $\pm$ 5,17*	310,77 $\pm$ 21,66*	205,55 $\pm$ 6,39*	71,21 $\pm$ 3,5*	7,91 $\pm$ 0,8
ИЛ-8	235,97 $\pm$ 40,34*	46,98 $\pm$ 5,68*	21,27 $\pm$ 4,76	212,99 $\pm$ 33,25*	396,45 $\pm$ 50,46*	82,49 $\pm$ 10,67*	246,88 $\pm$ 31,51*	155,07 $\pm$ 28,83*	121,53 $\pm$ 6,77*	14,14 $\pm$ 2,43
ИФН $\gamma$	70,92 $\pm$ 8,45*	121,84 $\pm$ 5,88*	165,77 $\pm$ 3,11*	45,22 $\pm$ 11,03**	77,45 $\pm$ 11,39*	33,15 $\pm$ 1,80*	84,33 $\pm$ 26,73*	101,3 $\pm$ 9,32*	30,79 $\pm$ 5,85*	12,74 $\pm$ 1,51
ИЛ-4	5,23 $\pm$ 0,35*	5,09 $\pm$ 0,25*	4,89 $\pm$ 0,10*	5,69 $\pm$ 0,52*	16,45 $\pm$ 3,48*	4,53 $\pm$ 0,26**	12,85 $\pm$ 2,41*	5,88 $\pm$ 0,45*	5,72 $\pm$ 0,36*	3,24 $\pm$ 0,44
ИЛ-10	34,47 $\pm$ 4,83*	28,42 $\pm$ 1,98*	24,9 $\pm$ 1,37*	55,56 $\pm$ 5,63*	33,99 $\pm$ 3,34*	40,52 $\pm$ 1,37*	105,03 $\pm$ 26,10*	54,69 $\pm$ 7,99*	41,16 $\pm$ 0,69*	13,86 $\pm$ 0,7

Примечание. Достоверность различий с группой здоровых доноров: \* —  $p < 0,001$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,05$ .

чем это увеличение было прямо пропорционально тяжести воспалительного процесса в легочной ткани. В динамике заболевания зарегистрировано снижение этих полипептидов. Более медленно этот процесс происходил у больных с тяжелой НП: к 15-му дню данные показатели все еще существенно превышали уровень контроля. Это, по нашему мнению, подчеркивает особую роль ИЛ-6 и ИЛ-8 в патогенезе НП. Вероятно, именно эти интерлейкины, и в меньшей степени ФНО $\alpha$ , вызывают цитокинопосредованное повреждение легочной ткани у больных НП.

Обращала на себя внимание динамика ИЛ-4 у больных тяжелой НП, находящихся на спонтанном дыхании, — резкое повышение ИЛ-4 на 5-й день заболевания с последующим столь же резким (более чем в 3 раза) снижением на 15-е сутки болезни; тогда как при НП средней тяжести уровень ИЛ-4 практически не изменялся в разные дни инфекционного процесса, а его среднее количество не превышало  $5,23 \pm 0,35$  пг/мл. Причем наиболее высокие его показатели зарегистрированы в первый день заболевания. Подобная, но более выраженная закономерность получена при анализе содержания ИЛ-4 в сыворотке крови больных с НП, находящихся на ИВЛ: количество ИЛ-4 было максимальным в 1-е сутки болезни, снижаясь к 5-му дню более чем в 2 раза, с последующим монотонным уровнем до 15-го дня ( $12,85 \pm 2,41$ ;  $5,88 \pm 0,45$ ;  $5,72 \pm 0,36$  пг/мл соответственно). Динамика ИЛ-10 во всех группах была одинакова: его пик определялся в разгаре заболевания с последующим снижением в 1,2–1,8 раза на 5-й день болезни с дальнейшим плавным уменьшением.

Для оценки прогностической ценности исследования цитокинового профиля у больных НП нами было изучено содержания ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-10 в сыворотке крови выживших и умерших пациентов. При этом мы сочли целесообразным провести частотный анализ показателей у больных с тяжелой НП (летальность 28,1%). Установлено, что для больных с тяжелой НП наиболее характерен рост ИЛ-6. При этом выявлена тесная прямая корреляционная зависимость ( $r=+0,87$ ,  $p<0,01$ ) ИЛ-6 с летальностью и ее обратная зависимость ( $r=-0,65$ ,  $p<0,05$ ) от ИФН $\gamma$ . Зарегистрировано также некоторое повышение ИЛ-10 при неблагоприятном прогнозе НП. Однако корреляционный анализ выявил лишь слабую прямую связь ( $r=+0,31$ ,  $p>0,05$ ) между этими показателями.

Представления о характере изменений цитокинового статуса у больных НП были существенно дополнены при изучении способности клеток крови обследуемых продуцировать цитокины в условиях *in vitro*. Нами исследована спонтанная и индуцированная ЛПС их продукция. Для максимального приближения эксперимента к условиям *in vivo* продукцию цитокинов изучали при культивировании цельной крови.

Учитывая, что скорость экспрессии, секреции и продукции различных цитокинов неодинакова, нами предварительно было проведено исследование опти-

мального времени взаимодействия крови с ЛПС. Как оказалось, для ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-8 оптимальным было культивирование клеток в течение 6 ч, тогда как для исследования ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10 и ИФН $\gamma$  — 24 ч.

В результате исследований установлено, что у пациентов с НП резко повышается спонтанная способность клеток периферической крови продуцировать большинство цитокинов, за исключением ИФН $\gamma$  и ИЛ-1 $\alpha$ , что является признаком их активации *in vivo* (табл.3).

При исследовании спонтанной продукции ИЛ-6 клетками крови больных с НП нами зафиксировано существенное (в десятки раз) его повышение по сравнению со здоровыми донорами. Установлены достоверные прямые корреляции между спонтанной продукцией и уровнем циркулирующего в крови ИЛ-6 ( $r=+0,77$ ;  $p<0,001$ ). Однако величина индуцированной продукции ИЛ-6 не зависела от степени тяжести НП.

При анализе спонтанной продукции другого воспалительного цитокина — ИЛ-8 установлены изменения, близкие с таковыми по уровню ИЛ-6: происходило достоверное повышение спонтанной продукции этого цитокина клетками крови больных. Индуцированная ЛПС продукция ИЛ-8 у пациентов с НП, напротив, была снижена. При утяжелении состояния больных с НП зафиксировано нарастание спонтанной секреции ИЛ-8 на фоне снижения способности клеток к его продукции под воздействием дополнительной антигенной стимуляции ЛПС.

Анализ спонтанной способности мононуклеаров периферической крови секретировать ИЛ-4 показал, что клеточная активность различна у больных НП и здоровых людей. Так, у пациентов с НП спонтанная продукция ИЛ-4 усиливалась ( $p<0,001$ ), а индуцированная не отличалась от показателей контроля ( $7,07 \pm 0,4$  пг/мл против  $7,86 \pm 0,2$  пг/мл,  $p<0,05$ ).

Мы обратили особое внимание на динамику ИЛ-10, который является продуктом Th<sub>2</sub>-лимфоцитов и макрофагов и мощно ингибирует клеточно-опосредованный иммунный ответ. У больных с НП зафиксировано повышение спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-10. Однако индекс ЛПС стимуляции продукции ИЛ-10 был более чем в 2 раза ниже, чем у здоровых людей ( $1,5 \pm 0,05$  против  $3,8 \pm 0,1$ ,  $p<0,01$ ). При этом оказалось, что у больных с НП разной степени тяжести индекс ЛПС стимуляции ИЛ-10 был практически одинаковым. Крайне низкой оказалась и способность клеток больных НП отвечать на дополнительный антигенный стимул продукцией иммунного интерферона ( $30,0 \pm 4,8$  пг/мл против  $295,0 \pm 24,1$  пг/мл у здоровых,  $p<0,001$ ). Выявлена прямая корреляционная связь между низкой продуцирующей способностью клеток крови и сывороточным уровнем ИФН $\gamma$  ( $r=+0,83$ ,  $p<0,01$ ).

Итак, усиление спонтанной продукции цитокинов и нарушение их соотношения у больных НП свидетельствует об активации Th<sub>2</sub>-клеток (увеличение продукции ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10) [14]. Это в свою очередь указывает на дисбаланс регуляторных процес-

Показатели продукции цитокинов (в пг/мл) *in vitro* клетками крови обследуемых ( $M \pm m$ )

Цитокины	Больные НП			Здоровые доноры		
	спонтанная	индуцированная ЛПС	индекс стимуляции	спонтанная	индуцированная ЛПС	индекс стимуляции
ИЛ-1 $\alpha$ <i>p</i>	2,81 $\pm$ 0,7 >0,05	3,94 $\pm$ 0,6 >0,05	1,4 $\pm$ 0,1 <0,01	1,69 $\pm$ 0,1	2,93 $\pm$ 0,2	1,73 $\pm$ 0,05
ИЛ-6 <i>p</i>	943,2 $\pm$ 16,8 <0,001	2543,0 $\pm$ 30,6 <0,001	2,7 $\pm$ 0,2 <0,001	38,5 $\pm$ 1,4	330,0 $\pm$ 10,6	8,5 $\pm$ 0,5
ИЛ-8 <i>p</i>	866,4 $\pm$ 26,8 <0,001	1255,2 $\pm$ 32,0 <0,01	1,5 $\pm$ 0,3 <0,001	337,1 $\pm$ 10,1	1359,5 $\pm$ 11,9	4,0 $\pm$ 0,3
ИФН $\gamma$ <i>p</i>	22,0 $\pm$ 2,5 <0,001	30,0 $\pm$ 4,8 <0,001	1,36 $\pm$ 0,4 <0,001	48,0 $\pm$ 4,9	295,0 $\pm$ 24,1	6,0 $\pm$ 0,2
ИЛ-4 <i>p</i>	6,3 $\pm$ 0,3 <0,001	7,1 $\pm$ 0,4 >0,05	1,2 $\pm$ 0,1 <0,001	2,3 $\pm$ 0,1	7,9 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,1
ИЛ-10 <i>p</i>	11,4 $\pm$ 0,3 <0,001	17,6 $\pm$ 0,4 <0,001	1,5 $\pm$ 0,05 <0,01	3,6 $\pm$ 0,1	13,9 $\pm$ 0,8	3,8 $\pm$ 0,1

Примечание. *p* — достоверность различий с группой здоровых.

сов, ответственных за поддержание оптимального уровня клеточной активности. Последний развивается на фоне снижения спонтанной продукции ИНФ $\gamma$ , что усугубляет иммунопатологические нарушения. Отсутствие адекватного ответа клеток на стимуляцию ЛПС позволяет судить об истощении их резервных возможностей и "иммунологическом парализисе". Указанные изменения являются основанием для использования в комплексном лечении тяжелых форм НП иммунокорректирующих препаратов с заместитель-иницирующим действием.

### Выводы

1. У больных НП регистрируется резко выраженная гиперцитокинемия с дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что способствует активации Th<sub>2</sub>-лимфоцитов. Указанные сдвиги свидетельствуют о развитии иммунодефицитного состояния клеточного типа у данной категории больных.
2. Прогностическими признаками неблагоприятного исхода заболевания служат увеличение в динамике патологического процесса уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 с резким снижением ИФН $\gamma$ .
3. При НП, вызванных *Ps.aeruginosa*, выявлены наиболее глубокие иммунные нарушения, которые проявились резким увеличением концентрации в крови ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8 на фоне недостаточности ИФН $\gamma$ , что предопределяло глубокий дефект клеточно-опосредованного иммунитета.
4. Исследования у больных НП спонтанной и индуцированной продукции цитокинов клетками крови показали, что на фоне активации лейкоцитов ЛПС

нарушается их способность к адекватному ответу на дополнительный антигенный стимул, что свидетельствует о развитии клеточной ареактивности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В.Б. Вентилятор — ассоциированная пневмония: диагностика, профилактика и лечение. *Consilium Medicum* 2000; 2 (10): 405–410.
2. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З. и др. Нозокомиальная пневмония в отделениях интенсивной терапии. *Анестезиол. и реаниматол.* 1999; 3: 38–46.
3. Зубков М.Н., Зубков М.М. Госпитальные пневмонии: этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение. *Consilium Medicum* 2000; 2 (1): 32–38.
4. Маркелова Е.В. Система цитокинов у больных с острыми повреждениями легких и клинико-иммунологическое обоснование терапии лейкоинтерфероном: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток; 2000.
5. Путов Н.В., Симбирцев С.А. Клинические и экспериментальные аспекты пульмонологии. *Вестн. РАМН.* 1998; 1: 34–38.
6. Смирнов В.С., Фрейдлин И.С. (ред.) Иммунодефицитные состояния. СПб: Фолиант; 2000.
7. Тоголян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб: Наука; 2000.
8. Чучалин А.Г. Пневмония — актуальная проблема медицины. *Тер. арх.* 1995; 3: 3–7.
9. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. *Пульмонология* 1998; 4: 6–22.
10. Яковлев С.В. Госпитальная пневмония: вопросы диагностики и антибактериальной терапии. *Consilium Medicum* 2000; 2 (10): 400–404.
11. Ярилин А.А. Основы иммунологии: Учебник. М.: Медицина; 1999.
12. Abbas A., Lichtman A., Roher J. Cellular and molecular immunology. New York: W.B. Saunder Company; 1991.
13. Bona C., Bonilla F. Textbook of immunology (2-nd ed.). Amsterdam: Harword Acad. Publ.; 1996.
14. Thomson A., ed. The cytokine handbook. London: Acad. Press.; 1992.

Поступила 04.05.01

*В.М.Провоторов, И.В.Шалагина, В.А.Демьяшкин*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЙРОСЕТЕВЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ВОПРОСОВ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЗАТЯЖНЫХ ПНЕВМОНИЯХ

Кафедра факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии

### USE OF NEURONE NET METHOD IN DIFFERENTIATED DIAGNOSIS OF PROTRACTED PNEUMONIA

*V.M.Provotorov, I.V.Shalagina, V.A.Demyashkin*

#### Summary

We offer a method of artificial neurone net to solve diagnostic problems. The neurone net contains 128 entrances (amount of signs of a disease) for 10 neurones (number of diseases). Work of this programme diagnostic complex includes 2 phases: training and recognition. Stastitcal material from 185 patients with protracted pneumonia, chronic obstructive bronchitis, different forms of lung tuberculosis and lung carcinoma, bronchiectasis, cystic fibrosis, subacute pulmonary artery thromboembolism was collected for creation the algorithm of the training with a teacher.

The programme was tried in a clinic after 67 patients had been trained with one-layer net variant. The results showed the opportunity to apply the artificial neurone net in medical diagnostic programmes.

#### Резюме

Для решения диагностических задач предлагается использовать метод искусственной нейронной сети. Созданная нами нейронная сеть содержит 128 входов (количество признаков) для 10 нейронов (число болезней). Работа данного программно-диагностического комплекса включает 2 фазы: обучение и распознавание. Для алгоритма обучения с учителем собран статистический материал о 185 больных с затяжной пневмонией, хроническим обструктивным бронхитом, различными формами туберкулеза и рака легких, бронхоэктатической болезнью, подострой тромбоэмболией легочной артерии, муковисцидозом.

Проведено обучение однослойного варианта сети на данных о 67 больных, после чего программа была апробирована в клинике. Полученные результаты позволяют сделать вывод о возможности применения искусственных нейронных сетей в медицине для создания диагностических программ.

Автоматизированным диагностическим системам в последние годы уделяется большое внимание. Они позволяют собирать информацию о заболеваниях с последующей статистической обработкой полученных результатов, что сокращает на основании разработанных алгоритмов количество лабораторных и инструментальных исследований, отобрав только те, которые отличаются большей информативностью.

Для решения диагностических задач в своей работе мы использовали метод искусственных нейронных сетей (ИНС).

В качестве научного предмета ИНС впервые заявили о себе в 40-е годы XX века. Стремясь воспроизвести функции человеческого мозга, исследователи создавали простые аппаратные, а позже программные модели биологического нейрона в системе его соединений. Схематически устройство искусственного нейрона (ИН) показано на рис.1.

На вход ИН поступает множество сигналов, каждый из которых является выходом другого нейрона.

Каждый вход умножается на соответствующий вес, аналогичный синаптической силе, и все производные

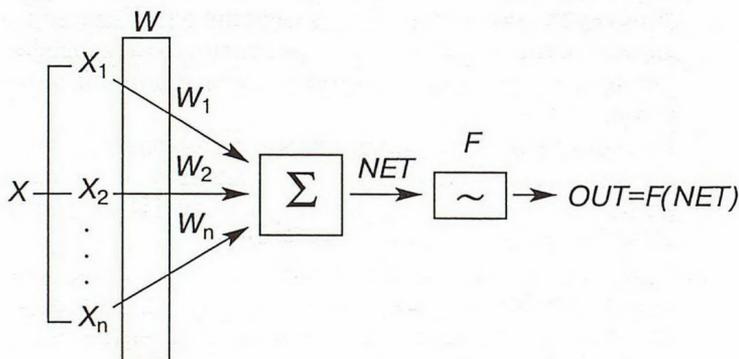


Рис.1. Искусственный нейрон.

$X$  — входные сигналы, поступающие на искусственный нейрон;  $W$  — вес;  $X$  — вектор  $X$ , обозначающий совокупность сигналов, приходящих на вектор;  $W$  — вектор  $W$ , обозначающий множество весов в совокупности;  $F$  — активационная функция;  $\Sigma$  — суммирующий блок;  $OUT$  — выходной нейронный сигнал;  $F$  — блок, принимающий сигнал  $NET$  и выдающий сигнал  $OUT$ .

суммируются, определяя уровень активации нейрона. Суммирующий блок, соответствующий телу биологического элемента, складывает взвешенные входы алгебраически, создавая выход, который условно обозначим  $NET$ .

$$NET = XW.$$

Сигнал  $NET$  далее, как правило, преобразуется активационной функцией и дает выходной нейронный сигнал  $OUT$ . Активационная функция может быть обозначена линейной функцией:

$$OUT = K(NET),$$

где  $K$  — постоянная пороговая функция,  $OUT=1$ , если  $NET > T$ ;  $OUT=0$  в остальных случаях, где  $T$  — некоторая постоянная пороговая величина или же функция, более точно моделирующая нелинейную передаточную характеристику биологического нейрона и предоставляющая нейронной сети большие возможности. Одна и та же сеть может обрабатывать как слабые, так и сильные сигналы.

Происходит это таким образом. Слабые сигналы нуждаются в большом сетевом усилении, чтобы дать пригодный к использованию выходной сигнал. Однако усиленные каскады с большими коэффициентами усиления могут привести к насыщению выхода шумами усилителей (случайными флуктуациями), которые присутствуют в любой физически реализованной сети. Сильные входные сигналы, в свою очередь, также будут приводить к насыщению усилительных каскадов, исключая возможность полезного использования выхода. Центральная область логистической функции, имеющая большой коэффициент усиления, решает проблему обработки слабых сигналов, в то время как области с падающим усилением на положительном и отрицательном концах подходят для больших возбуждений. Таким образом, нейрон функционирует с большим усилением в широком диапазоне уровня входного сигнала [9].

Системное изучение ИНС было предпринято Маккаллоком и Питтсом в 1943 г. Созданная ими система получила название "персептрон". Персептрон яв-

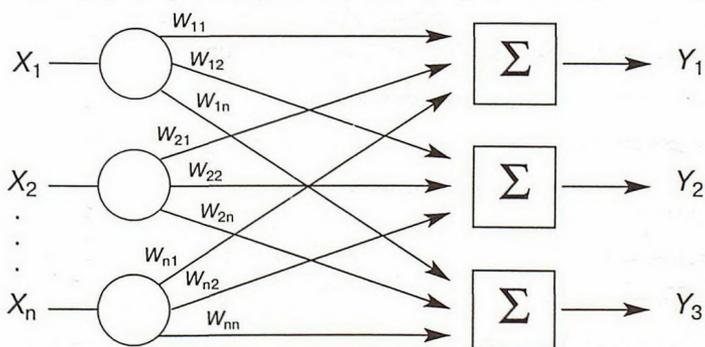


Рис.2. Однослойная нейронная сеть.

ляется 2-уровневой, нерекуррентной сетью, вид которой представлен на рис.2.

Теория персептронов является основой для многих других типов ИНС. В 60-е годы XX века Розенблатт разработал модель обучения персептронов, которая стала основой для многих современных наиболее сложных алгоритмов обучения с учителем [9]. Обучающая выборка состоит из множества выходных векторов, для каждого из которых указан свой требуемый вектор цели. Компоненты входного вектора представлены непрерывным диапазоном значений; компоненты вектора цели являются двоичными величинами (0 или 1). После обучения сеть получает на входе набор непрерывных входов и вырабатывает требуемый выход в виде вектора с бинарными компонентами.

Обучение осуществляется следующим образом: 1) рандомизируются все веса сети в малые величины; 2) на вход сети подается входной обучающий вектор  $X$  и вычисляется сигнал  $NET$  от каждого нейрона, используя стандартное выражение

$$NET_j = \sum_i x_i w_{ij};$$

3) вычисляется значение пороговой функции активации для сигнала  $NET$  от каждого нейрона следующим образом:  $OUT_j=1$ , если  $NET_j$  больше, чем порог  $O_j$ ,  $OUT_j=0$  в противном случае. Здесь  $O_j$  представляет собой порог, соответствующий нейрону  $j$  (в простейшем случае все нейроны имеют один и тот же порог); 4) вычисляется ошибка для каждого нейрона посредством вычитания полученного выхода из требуемого входа:

$$error_j = target_j - OUT_j;$$

5) каждый вес модифицируется следующим образом:

$$w_{ij}(t+1) = w_{ij}(t) + ax_j error_j;$$

6) повторяются шаги со 2-го по 5-й до тех пор, пока ошибка не станет достаточно малой.

Данный принцип работы ИНС мы положили в основу создания программы для дифференциальной диагностики (ДД).

В последнее время большое количество работ посвящено прогнозированию течения, ранней диагностике, основанной на построении иммунологических моделей заболевания, профилактике и лечению тяжелой пневмонии (ЗП) [3,4,6] и недостаточно внимания уделяется ДД. В своей работе мы сделали акцент на ДД ЗП с заболеваниями, которые чаще всего требуют проведения диагностических мероприятий, так как для них характерны сходные клинические, рентгенологические и лабораторные изменения.

ЗП является одной из актуальных проблем в пульмонологии. Уровень диагностических ошибок при пневмонии превышает 20% и не имеет тенденции к снижению, что вызывает большое беспокойство и объясняет повышенный интерес врачей к проблеме ЗП.

По данным исследований, проведенных в Москве и Санкт-Петербурге, гиподиагностика пневмонии составляет 37% [7]. При этом субъективные причины неправильной диагностики преобладают над объективными. Среди субъективных причин выделяют неправильную трактовку рентгенологических изменений. В 29% случаев рентгенография грудной клетки вовсе не проводилась, в 13% наблюдений выявлено недостаточное обследование больных. Неправильная трактовка клинической картины составляет 15%, это обусловлено тем, что при многих заболеваниях легких отмечается сходное клиническое течение. Применение математических методов для распознавания патологических процессов позволяет значительно улучшить медицинскую диагностику, сделать ее более своевременной и точной.

Целью работы было создание программы для ДД на основе автоматического учета параметров, используя метод ИНС. Опираясь на собственные наблюдения и знания, а также используя практический опыт других авторов [1,4,5,7,8,10], мы изучили особенности клиники и течения ЗП и других заболеваний легких, сопровождающихся сходными клиническими симптомами, и отобрали наиболее информативные признаки и диагностические критерии для ДД ЗП с хроническими неспецифическими и специфическими заболеваниями легких.

### Материалы и методы

Исследования проводились у больных ЗП, хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), различными формами туберкулеза и раком легких (РЛ), муковисцидозом (МВ), бронхоэктатической болезнью (БЭ), подострой тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Собран и обработан статистический материал о 185 больных, сведения представлены в табл.1. Полученные данные были объединены в группы: жалобы и

данные осмотра; анализ мокроты; анализ крови; рентгенологическое исследование; бронхография и бронхоскопия; ЭКГ-диагностика; спирография; дополнительные тесты. Признаки отбирались по принципам информативности и доступности обследования в поликлинике и стационаре. С учетом данных литературы [4] и собственного опыта для удобства работы с программой мы предложили оценивать степень выраженности признака по 4-балльной шкале (0–3 балла), где 0 — признак отсутствует, 1 — слабо выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — значительно выражен.

Созданный программный диагностический комплекс имеет следующую структуру:

- модуль диагностики, построенный на основе ИНС с программируемой структурой (от 1 до 6 слоев), заданным числом нейронов в слоях и константами обучения;
- базу данных (БД), включающую таблицы осмотра, результатов анализов крови и мокроты, ЭКГ и рентгенологического обследования, данных бронхографии и бронхоскопии;
- БД результатов — подтвержденных диагнозов.

Схема работы включает 2 фазы: обучение и распознавание. Подобная схема удобна своей адаптивностью к изменениям картины заболевания, так как внесение новых данных в процессе обучения изменяет вектор синаптических коэффициентов, модифицируя поведение модели. Для обучения сети выбран вариант алгоритма образного распознавания, как обеспечивающий стабильный результат.

Сеть содержит 10 нейронов с числом входов 128. Параметры и результирующая активность нейронов оцениваются по 4-балльной системе (как и степень выраженности признака). Коэффициент скорости обучения выбран 0,002. Такие недостатки алгоритма, как низкая скорость обучения, требования к предъявлению всего обучающего множества векторов, не имеют в данном случае существенной роли.

Таблица 1

**Распределение больных (n=185), вошедших в обследование, по нозологическим формам**

Диагноз	Число больных
Затяжная пневмония	59 (31,9)
Хронический обструктивный бронхит	38 (20,5)
Туберкулез легких	46 (24,8)
Центральный и периферический рак легких	27 (14,6)
Муковисцидоз	3 (1,6)
Бронхоэктатическая болезнь	7 (3,8)
Подострая тромбоэмболия легочной артерии	5 (2,8)

Примечание. В скобках — процент от числа.

Таблица 2

**Состав больных с бронхолегочной патологией, использованных для обучения и апробации программы**

Диагноз	Обучение	Апробация
Затяжная пневмония	18	14
Хронический обструктивный бронхит	14	8
Туберкулез легких	16	12
Центральный и периферический рак легких	10	7
Муковисцидоз	2	1
Бронхоэктатическая болезнь	4	3
Подострая тромбоэмболия легочной артерии	3	2

## Результаты

Было проведено обучение однослойного варианта сети на массиве из 67 (число больных) 128-мерных векторов. Принцип обучения ИНС в данном случае таков: на вход НС поступает 128 сигналов  $X$ , на выходе имеется 10 сигналов  $Y$  (см. рис.2),  $X$  — соответствуют количеству признаков заболевания,  $Y$  — числу заболеваний. Целью обучения сети является такая подстройка ее весов  $W$ , чтобы приложение некоторого множества входов приводило к требуемому множеству выходов  $Y=XW$ .

Если выход правильный, то ничего не меняется. Если выход неправильный, то веса, присоединенные к входам, усиливающим ошибочный результат, модифицируются, чтобы уменьшить ошибку [9].

После обучения программы проведена ее апробация, использованы данные обследования больных с верифицированными диагнозами (табл.2). Получены следующие результаты: ЗП диагностирована у 11 (78,7%) больных, ХОБ — у 6 (75%) больных, туберкулез легких (ТЛ) — у 8 (75%) больных, РЛ — у 5 (71,5%) больных, БЭ — у 2 из 3 (66%) больных, МВ и ТЭЛА правильно диагностированы у всех больных, т.е. в 100% случаев. Статистическая вероятность диагностики оценивалась с помощью 95% уровня доверия коэффициента Стьюдента. Для ЗП вероятность диагностики при использовании данной диагностической программы  $78,7 \pm 2,57\%$ , для ХОБ —  $75 \pm 5,53\%$ , для ТЛ —  $75 \pm 3,47\%$ , для РЛ —  $71,5 \pm 4,18\%$ , для БЭ —  $66 \pm 32,19\%$ . 100% вероятность диагностики для МВ и ТЭЛА можно объяснить как малым количеством больных, так и наличием специальных методов исследования (например, положительный потовый тест при МВ). Также следует сказать и об ошибках диагностики: у 2 (14,3%) больных ЗП диагностирован ХОБ, а у 1 (7%) больного ЗП — ТЛ, у 2 (25%) больных ХОБ ошибочно диагностирована ЗП, а у 1 (34%) больного БЭ — ЗП. Получены неоднородные данные диагностики в 28,5% (2 больных) РЛ и 25% (4 больных) ТЛ: полученный результат — 2 балла по ЗП и 1 балл по РЛ и ТЛ соответственно, по результатам диагностики данным больным рекомендовано дополнительное обследование для уточнения диагноза. Учитывая данные некоторых авторов [2] и предварительные результаты нашего исследования, можно сказать, что частота ошибок при диагностике с использованием вычислительной техники значительно меньше, чем во врачебной практике.

Приводим 2 клинических примера принципа работы программы.

Больной В., 32 года, поступил в стационар с жалобами на кашель с трудноотделяемой мокротой, чаще в ночное время, слабость, субфебрильную температуру. Из анамнеза: страдает хроническим обструктивным бронхитом в течение последних 5 лет. Настоящее ухудшение наступило 3 нед назад, когда усилился кашель, появилась мокрота, повысилась температура. Объективно: состояние средней тяжести. Периферические лимфатические

узлы не увеличены. ЧДД 18 в 1 мин. Перкуторный звук с коробочным оттенком. Аускультативно: дыхание жесткое, небольшое количество сухих свистящих хрипов в межлопаточной области. Общий анализ крови: л.  $14,2 \cdot 10^9/\text{мл}$ , СОЭ 35 мм/ч, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Анализ мокроты: лейкоциты 7–9 в поле зрения, эритроциты 1–2 в поле зрения, эпителий — единичные клетки. Рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок деформирован, усилен, больше в проекции верхнего легочного поля справа, корни легких не изменены. Клинический диагноз: хронический обструктивный бронхит, обострение; дыхательная недостаточность I степени.

Вышеуказанные жалобы и данные обследования могут быть представлены в следующем цифровом обозначении:

Больной В., 32 года, пол — мужской

Объективно:

температура — 37,8°C  
одышка экспираторная — 3  
кашель с мокротой — 3  
кашель периодический — 2  
мокрота скудная — 2  
мокрота слизисто-гнойная — 2  
перкуссия: коробочный — 3  
аускультация: жесткое дыхание — 3  
хрипы сухие — 2  
шум трения плевры — 2  
симметричность поражения — 3  
дыхательная недостаточность — 1

Анализ крови:

повышение СОЭ — 3  
лейкоцитоз — 2  
сдвиг лейкоцитарной формулы влево — 2

Анализ мокроты:

лейкоциты — 2  
эпителий — 2  
эритроциты — 1

Рентгенография:

деформация легочного рисунка — 2  
усиление легочного рисунка — 2  
диффузные изменения — 3.

По остальным признакам выставляется коэффициент 0, так как по этим признакам изменений нет или данные исследования не проводились.

После занесения полученных цифровых значений в компьютер и запуска обученной программы происходит подстройка полученных коэффициентов весов, и на выходе мы получаем результат, имеющий следующий вид:

- затяжная пневмония — 0,
- хронический обструктивный бронхит — 0,
- туберкулез инфильтративный — 0,
- туберкулез очаговый — 0,
- туберкулез диссеминированный — 0,
- рак центральный — 0,
- рак периферический — 0,
- муковисцидоз — 0,
- бронхоэктатическая болезнь — 0,
- подострая ТЭЛА — 0.

Соответственно этому клинический диагноз у данного больного: хронический обструктивный бронхит, дыхательная недостаточность I степени.

Второй пример

Больной Г., 60 лет. Заболел 4 нед назад, когда появились кашель с прожилками крови, субфебрильная температура, слабость,

боль в грудной клетке. Лечился амбулаторно без положительного эффекта. Поступил с жалобами на слабость, одышку при физической нагрузке, кашель сухой и с мокротой, боли в правой половине грудной клетки, усиливающиеся при глубоком вдохе, повышение температуры до 40°C, головную боль, тошноту. Объективно: состояние средней тяжести, кожные покровы обычной окраски, увеличенные периферические лимфатические узлы. Грудная клетка болезненна при пальпации, правая половина ее отстает при дыхании. ЧДД 24 в 1 мин. Перкуторно: притупление по передней поверхности грудной клетки на уровне III–IV ребер. Аускультативно: справа дыхание ослаблено, единичные сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы в межлопаточной области, парастернально на уровне III–IV ребер шум трения плевры. Анализ крови: л. 15,2 · 10<sup>9</sup>/мл, СОЭ 30 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевины 14 ммоль/л, креатинин 0,16 ммоль/л, фибриноген 6,2 г/л. Анализ мокроты: лейкоциты 1–2 в поле зрения, эритроциты 6–8 в поле зрения, эпителий единичный. Рентгенография органов грудной клетки: справа в S<sub>3</sub> затемнение с четкой нижней границей по междолевой плевре, нечеткой верхней, правый корень расширен, слева — без особенностей. ЭКГ: синусовый ритм 73 в 1 мин., блокада правой ножки пучка Гиса. Клинический диагноз: правосторонняя пневмония с локализацией в верхней доле, затяжное течение. Параневмонический экссудативный плеврит справа.

Больной Г., 60 лет, пол — мужской

Объективно:

- температура — 38,2°C
- одышка смешанная — 2
- кашель сухой — 3
- кашель с мокротой — 2
- кашель постоянный — 2
- мокрота слизистая — 2
- кровохарканье — 1
- перкуссия: притупление — 3
- auscultация: ослабленное дыхание — 3
- хрипы сухие — 2
- хрипы мелкопузырчатые — 2
- шум трения плевры — 3
- боль в грудной клетке — 2
- дыхательная недостаточность — 1
- увеличение лимфоузлов — 2
- симптомы интоксикации — 2
- плеврит экссудативный — 3

Анализ крови:

- лейкоцитоз — 2
- повышение СОЭ — 3
- лимфоцитоз — 2
- мочевина — 2
- креатинин — 2
- фибриноген — 2

Анализ мокроты:

- лейкоциты — 1
- эритроциты — 3
- эпителий — 1

Рентгенография:

- локальные изменения — 3

- расширение корня легкого — 3
- интенсивное затемнение — 3
- инфильтрация — 2

ЭКГ:

- блокада правой ножки пучка Гиса — 2

После обработки данных с помощью программы получаем результат:

- затяжная пневмония — 3,
- рак центральный — 1,

соответственно, по другим заболеваниям получаем 0 баллов.

У данного больного были получены 2 диагноза, что позволило целенаправленно назначить необходимые обследования. После проведения бронхоскопии и занесения новых данных в компьютер получен следующий результат: рак центральный — 3.

Диагноз центральный рак правого легкого был окончательно подтвержден после обследования в онкологическом диспансере.

## Выводы

Полученные результаты позволяют сделать вывод о возможности применения ИНС в медицине для создания диагностических программ. Кроме того, использование ИНС дает широкие диагностические возможности. В настоящее время продолжают работы по расширению БД больных и созданию многослойных вариантов ИНС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гембицкая Т.Е. Муковисцидоз: диагностика, лечение, организация помощи больным и их семьям. Врач 1993; 12: 38–41.
2. Дуков Л.Т., Борохов А.И. Диагностика и лечение болезней органов дыхания в аспектах диагностических и лечебно-тактических ошибок. Смоленск: Русич; 1996.
3. Иванникова Е.А., Доронина М.Н., Ткачева С.И. Прогнозирование затяжного течения острых пневмоний на ранних этапах заболевания. В кн.: Ландышев Ю.С., Пономаренко В.Н. (ред.) Актуальные проблемы клинической пульмонологии и фтизиатрии: Сб. науч. тр. Благовещенск; 1991. 54–56.
4. Марчук Г.И., Бербенцова Э.П. Острые пневмонии: иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение. М.: Наука; 1989.
5. Никонова Е.В., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Клинико-диагностические аспекты пневмоний. Пульмонология 1997; 1: 60–63.
6. Пилипчук В.Н., Ткачишин В.С., Зборомирский В.В. и др. Затяжное течение острых пневмоний и их профилактика. Врач. дело 1991; 6: 86–89.
7. Пневмония — актуальная проблема. Дискуссия за круглым столом. Пульмонология 1997; 1: 75–91.
8. Провоторов В.М., Должикова Т.П. Клиника затяжной пневмонии. Воронеж: ВГУ; 1980.
9. Уорссермен Ф. Нейрокомпьютерная техника. М.: Мир; 1992.
10. Щенников Э.Л., Сакунов В.А., Ри Хан Дин. Дорентгенологическая диагностика периферического рака легкого. Тер. арх. 1993; 65 (3): 43–45.

Поступила 15.05.2000

*Б.С.Кибрик, О.Г.Челнокова*

## ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАЗЕОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ

Кафедра туберкулеза Ярославской государственной медицинской академии

PROBLEMS OF DETECTION AND TREATMENT OF CASEOUS PNEUMONIA

*B.S.Kibrik, O.G.Chelnokova*

### Summary

Peculiarities of detection and treatment of caseous pneumonia depending on timely diagnostics were searched in 128 newly diagnosed patients. The primary detection of the disease in 86% of the patients was shown to be made mostly in therapeutic and pulmonological departments. The length of staying at general somatic hospitals exceeded 7 days in 56% of the patients. A correlation was studied between a delay of the detection of the caseous pneumonia in the general healthcare facilities and a high mortality rate which prevalently — in 63% of the cases — took place during first 2 months after the diagnosis was reached.

The study results demonstrated the necessity of the empirical (testing) anti-tuberculosis therapy in therapeutic departments under keeping the epidemiological requirements when continuing the signs suspected for acute progressive tuberculosis and caseous pneumonia in particular.

### Резюме

Исследованы особенности диагностики 128 впервые выявленных больных казеозной пневмонией и результаты лечения в зависимости от своевременности установления диагноза. Показано, что у 86% больных первичная диагностика казеозной пневмонии осуществлялась преимущественно в терапевтических и пульмонологических отделениях. Продолжительность пребывания в общесоматических стационарах у 56% больных превышала 7 дней. Рассмотрена корреляция между задержкой диагностики казеозной пневмонии в общей лечебной сети и высоким удельным весом летальных исходов, наиболее часто (в 63% случаев) наступающих в течение первых 2 мес после выявления заболевания.

Результаты исследования указывают на необходимость в условиях терапевтических отделений, при сохранении симптомов, подозрительных на острый прогрессирующий туберкулез и, в частности, казеозную пневмонию, ставить вопрос о начале эмпирической (пробной) противотуберкулезной терапии с соблюдением эпидемиологических требований.

Неуклонный рост заболеваемости казеозной пневмонией, наблюдаемый в течение последнего десятилетия, является одной из характерных особенностей эпидемиологической ситуации по туберкулезу [1,3,4,8]. Проведенное нами исследование в территориально-административной единице (Ярославль) показало, что за период с 1992 по 2000 г. число впервые выявленных больных казеозной пневмонией увеличилось в 3 раза [3]. По неполным данным за 2001 г. (10 мес) темпы роста казеозной пневмонии нарастают.

Согласно современным представлениям, казеозная пневмония характеризуется быстрым развитием и распространением казеозно-некротических изменений в легких как доминирующей морфологической реакции в условиях выраженного иммунодефицита и бурного размножения микобактерий туберкулеза (МБТ). Клинически она проявляется остро прогрессирующим течением с неуклонным усилением интоксикационного и бронхопульмонального синдромов,

альтеративной рентгенологической картиной с поражением 3 сегментов и более, лабораторными признаками глубокого иммунодефицита, эндотоксикоза и выраженными метаболическими нарушениями [3].

Высокая смертность больных казеозной пневмонией, достигающая 60–80% [1,3,7], определяется не только остро прогрессирующим характером течения заболевания, но также поздним началом противотуберкулезной терапии, обуславливающим неэффективность лечения вследствие значительного объема поражения легочной ткани и развития выраженных полиорганных нарушений [1,2,5]. Таким образом, решение вопросов наиболее ранней диагностики и раннего начала лечения казеозной пневмонии тесно связано с возможностью снижения смертности среди данной возрастной категории больных.

Исследование особенностей выявления у 128 больных казеозной пневмонии, госпитализированных в Ярославский областной противотуберкулезный диспансер, показало, что у 86% больных туберкулез

диагностирован в стационарах общей лечебной сети — в терапевтических и пульмонологических отделениях. Госпитализация больных казеозной пневмонией в общесоматические стационары определялась наличием "масок" заболевания и тяжелым состоянием больных при обращении за медицинской помощью. По нашим наблюдениям, 53% больных казеозной пневмонией первично обращались в поликлиническую службу, но туберкулез был выявлен на данном этапе диагностики всего у 7% больных. В остальных случаях больные казеозной пневмонией службой скорой медицинской помощи направлялись в общесоматические стационары.

"Маски" казеозной пневмонии у 71% больных были обусловлены основными проявлениями заболевания. Выраженные интоксикационный и бронхопульмональный синдромы в сочетании с инфильтративными изменениями в легких по данным рентгенологического обследования определяют наиболее часто встречающиеся "маски" казеозной пневмонии в виде крупозной или очаговой пневмонии, а также рака легкого и сепсиса. Доминирование в клинической картине явлений интоксикации у больных, страдающих алкоголизмом, приводило в 12% случаев к возникновению таких "масок" казеозной пневмонии, как острый алкогольный психоз, отравление алкоголем, хронический алкоголизм, токсическая полинейропатия. Наблюдались такие "маски" интоксикационного генеза, как грипп, инфекционно-токсический шок, ишемическая болезнь сердца (аритмия, стенокардия), вирусный гепатит — у 6% больных казеозной пневмонией. Выраженная сопутствующая патология в виде бронхиальной астмы, хронического обструктивного бронхита, в лечении которых применялись глюкокортикостероиды, явилась фоном для развития казеозной пневмонии и длительное время, до 1–2 мес, определяла "маски" данной тяжелой формы туберкулеза. Поражение туберкулезом других органов обусловило появление таких "масок" казеозной пневмонии, как ларингит, мезаденит — у 3% больных.

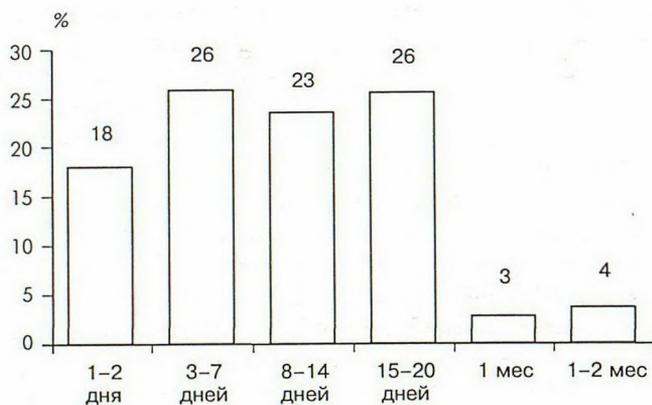


Рис. 1. Продолжительность пребывания больных казеозной пневмонией в общесоматических отделениях.

По оси абсцисс — сроки диагностики казеозной пневмонии в общесоматических отделениях; по оси ординат — удельный вес больных казеозной пневмонией, выявленных в указанные сроки от общего числа наблюдений.

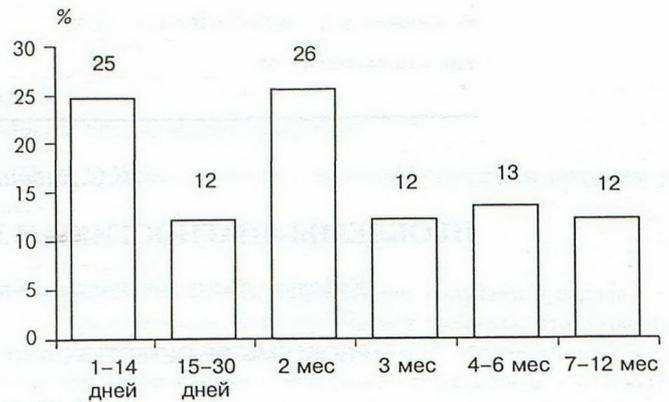


Рис. 2. Сроки наступления летальных исходов у больных казеозной пневмонией после выявления заболевания.

По оси абсцисс — сроки наступления летальных исходов у больных казеозной пневмонией после выявления заболевания; по оси ординат — удельный вес умерших больных казеозной пневмонией в указанные сроки наблюдения от общего числа умерших больных казеозной пневмонией.

Манифестация заболевания с развитием ДВС-синдрома, острым тромбозом крупных сосудов определила возникновение "маски" сосудистой патологии у 2% больных казеозной пневмонией.

Продолжительность пребывания больных казеозной пневмонией в общесоматических отделениях до выявления туберкулеза представлена на рис.1. Сроки диагностики туберкулеза превышали 7 дней в 56% случаев, 14 дней — в 33% случаев. Выявление специфической этиологии заболевания в 89% случаев происходило на основании клинко-рентгенологических данных, в том числе в 71% случаев при отсутствии эффекта от проводимой антибактериальной терапии. Бактериоскопическое исследование мокроты на МБТ было проведено всего у 13% больных казеозной пневмонией через 7–20 дней пребывания в общесоматических отделениях. Положительный результат был получен в 11% случаев. В то же время при поступлении в противотуберкулезный стационар массивное и умеренное бактериовыделение было обнаружено у 88% исследуемых больных. Множественные деструкции в легких по данным рентгенологического обследования определялись у 96% больных при выявлении казеозной пневмонии.

Обращает внимание недостаточное и несвоевременное использование бактериоскопического метода диагностики, который является высокоинформативным для выявления больных казеозной пневмонией. Отрицательные результаты исследования мокроты на МБТ у больных казеозной пневмонией, по нашим наблюдениям, в преобладающем большинстве случаев связаны с нарушением техники сбора мокроты.

Негативное влияние задержки диагностики казеозной пневмонии и как следствие позднее начало противотуберкулезной терапии наглядно отражают сроки наступления летальных исходов у исследуемых больных после выявления заболевания (рис.2). Летальный исход от прогрессирования туберкулеза наступил у 74% больных казеозной пневмонией. Наибольший удельный вес умерших наблюдался в тече-

ние первых 2 мес: он составил 63% от числа всех умерших больных казеозной пневмонией. Удельный вес умерших в течение 1-го месяца составил 36%, в том числе удельный вес умерших в течение первых 2 нед составил 25%.

Проведенное исследование показало, что успех лечения был возможен лишь при ранней диагностике казеозной пневмонии в условиях терапевтических и пульмонологических отделений, а также при выявлении заболевания на поликлиническом этапе. Неуклонное увеличение объема поражения легочной ткани, которое носит необратимый характер вследствие преобладания казеозно-некротических изменений, прогрессивное ухудшение состояния больных казеозной пневмонией определяют сроки диагностики в течение 1–2 нед как критические. Наши наблюдения показали, что по истечении данного периода времени в случае отсутствия эффекта от проводимой терапии, отрицательных результатах исследования мокроты на МБТ, при сохранении подозрения на развитие у больного казеозной пневмонии целесообразным является начало этапа комплексной противотуберкулезной терапии. Ориентирующими признаками для проведения пробного лечения являются:

- тяжелое или прогрессивно ухудшающееся состояние больных, обусловленное ярко выраженными интоксикационным и бронхопульмональным синдромами,
- активное выявление постепенного, в течение 3 нед — 6 мес нарастания интоксикации в виде снижения массы тела на 10 кг и более, усиления слабости, доходящее до выраженной адинамии, возможно появление профузных ночных потов, значительное ухудшение состояния, сопровождающееся фебрильной температурой в течение последних 1–2 нед, с суточными колебаниями температуры тела более 1,5–2°C,
- обнаружение при рентгенологическом исследовании интенсивного неоднородного затемнения, часто инфильтративно-ателектатического характера, с общим объемом поражения составляющим 3 сегмента и более, наличие или появление полостей распада в зоне высокой интенсивности тени, множественных крупных и средних размеров очагов, имеющих тенденцию к слиянию, нарастание рентгенологических изменений в течение 7–10 дней или стабильная картина на фоне лечения антибиотиками.

Дополнительными ориентирующими признаками для начала комплексной противотуберкулезной терапии казеозной пневмонии могут служить: социальная дезадаптация больных (алкоголизм, наркомания, отсутствие постоянного источника дохода, отсутствие постоянного места жительства, пребывание в местах лишения свободы), тяжелая фоновая патология, приводящая к значительному снижению резистентности организма (сахарный диабет, глюкокортикостероидозависимые заболевания, психические болезни), неблагоприятный эпидемиологический анамнез.

Высокая степень эпидемиологической опасности больных казеозной пневмонией диктует необходимость изоляции при проведении диагностических мероприятий в условиях общей лечебной сети или госпитализации в противотуберкулезный стационар. Учитывая диагностическую ценность обнаружения МБТ и возможное отсутствие бактериовыделения в начальный период заболевания, в случае подозрения на казеозную пневмонию оправдано многократное, ежедневное контролируемое бактериоскопическое исследование мокроты на МБТ на фоне лечения. Целесообразно проведение бронхоскопии с аспирационной и щеточной биопсией, поиск МБТ в промывных водах бронхов [2,5,6].

В комплексное лечение в условиях диагностики казеозной пневмонии необходимо включать противотуберкулезные препараты с учетом высокой вероятности химиорезистентности МБТ, а также антибиотики широкого спектра действия для подавления активности вторичной флоры. В период диагностики казеозной пневмонии, как при любом остром прогрессирующем процессе, показано активное проведение дезинтоксикации с использованием инфузионной терапии и экстракорпоральных методов детоксикации, иммунокорригирующие мероприятия, бронхолитическая терапия, коррекция метаболических нарушений.

Комплексное противотуберкулезное лечение казеозной пневмонии проводится на фоне частых повторных рентгенологических исследований, каждые 7–10 дней, и оценки динамики клинической картины до получения бактериологического подтверждения этиологии заболевания или первых положительных изменений общего состояния. Необходимо учитывать, что более чем у 30% больных казеозной пневмонией даже на фоне проводимой противотуберкулезной терапии наблюдается острейшее прогрессирующее течение. В этих условиях наиболее ранний диагноз будет определять возможность выполнения раннего оперативного вмешательства по жизненным показаниям.

### Заключение

Изучение особенностей диагностики казеозной пневмонии показало, что выявление 86% больных осуществлялось в стационарах общей лечебной сети, где они находились с различными "масками" заболевания. Сроки диагностики казеозной пневмонии в общесоматических отделениях в 56% случаев превышали 7 дней, в 33% случаев сроки диагностики превышали 14 дней. Одним из негативных факторов, определяющих длительные сроки диагностики, являлось отсутствие исследования мокроты на МБТ.

Быстрое прогрессирование процесса с увеличением объема необратимого поражения легочной ткани, корреляция длительного периода диагностики, несвоевременное начало противотуберкулезной терапии и высокая вероятность летальных исходов в течение 1-го месяца после выявления заболевания определяют необходимость раннего начала ком-

плексного лечения с использованием противотуберкулезных препаратов при подозрении на развитие казеозной пневмонии.

На уровне современных знаний о казеозной пневмонии и низкой эффективности консервативного лечения она должна быть отнесена к хирургическим формам, когда оперативное вмешательство проводится по жизненным показаниям. Поэтому ответственность терапевта и пульмонолога за каждый день пропуска диагностики казеозной пневмонии чрезвычайно, так как теряется возможность не только терапевтического, но, и как крайней меры хирургического лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г.С. Остро прогрессирующий туберкулез легких: диагностика, клиника, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2000.

2. Казеозная пневмония: диагностика, клиника и лечение: Метод. пособие для врачей / Мишин В.Ю., Ерохин В.В., Чуканов В.И. и др. М.; 2001.
3. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Казеозная пневмония (эпидемиология, диагностика, лечение). Ярославль; 2001.
4. Мишин В.Ю., Чуканов В.И. Диагностика и лечение остро прогрессирующих форм туберкулеза легких в современных эпидемиологических условиях. Рос. мед. вести 1998; 4: 22–25.
5. Мишин В.Ю. Диагностика казеозной пневмонии в стационарах общей лечебной сети. В кн.: Актуальные проблемы пульмонологии: Сборник трудов Всероссийского науч. о-ва пульмонологов. М; 2000. 439–448.
6. Мишин В.Ю. Казеозная пневмония: диагностика, клиника и лечение. Пробл. туб. 2001; 3: 22–29.
7. Упорова Е.Ф., Пислегова С.В., Козлова Т.П., Рязанова Г.В. Казеозная пневмония (лечение и исходы). В кн.: Химиотерапия туберкулеза: Сборник резюме. М.; 2000. 31.
8. Хоменко А.Г., Мишин В.Ю., Чуканов В.И. и др. Диагностика, клиника и тактика лечения остро прогрессирующих форм туберкулеза легких в современных эпидемиологических условиях. Пробл. туб. 1999; 1: 22–27.

Поступила 14.01.02

© АМИРОВ Н.Б., 2003

УДК 616.24–002–085.849.19

*Н.Б.Амиров*

### ДИНАМИКА МЕМБРАННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ ПНЕВМОНИИ

Казанский государственный медицинский университет,  
Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань

DYNAMICS OF ERYTHROCYTE MEMBRANE PERMEABILITY  
UNDER LASER THERAPY OF PNEUMONIA

*N.B.Amirov*

Summary

We studied influence of laser therapy on membrane permeability, serum microelement concentration and microcirculation in a complex treatment of pneumonia. One hundred and five pneumonia patients were observed. They were divided into two groups: a study group of 68 patients received medication and laser therapy and a comparative group of 37 patients received medication only. There were greater reduction in the membrane permeability, an increase in iron and chromium blood serum content, an improvement of the microcirculation due to the vascular component in the study group. These changes closely correlated with laboratory findings and lung function parameters.

Резюме

Изучено влияние лазерной терапии в комплексном лечении пневмонии на показатели проницаемости клеточных мембран. Обследовано 105 больных пневмонией. Больные были разделены на 2 группы: исследуемая группа — 68 человек, наряду с медикаментозной терапией получавших лазерную терапию, и контрольная группа — 37 человек, получавших только медикаментозное лечение.

В исследуемой группе по сравнению с контрольной установлено достоверно более значительное уменьшение проницаемости клеточных мембран, достоверное увеличение содержания железа и хрома в сыворотке крови, улучшение состояния микроциркуляции за счет сосудистого компонента. Указанные изменения имели высокую степень корреляции с лабораторными данными и показателями функции внешнего дыхания.

В последние годы лазеротерапия (ЛТ) получила признание как эффективный метод в комплексе лечения пневмонии как у нас в стране, так и за рубежом. Многочисленные публикации освещают бесспорный эффект ЛТ, внедренной в терапевтическую практику с конца 70-х годов XX века [5]. Как показал анализ материалов конгрессов, материалы по ЛТ пневмонии представили 26 авторских групп [10].

Разработка, исследование и внедрение в практику немедикаментозных методов терапии становятся особенно актуальными в условиях резкого возрастания стоимости лечения в связи с засильем современного рынка дорогостоящими импортными препаратами. Исследования показали уникальные возможности низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) при воздействии на клетки, органеллы, генный аппарат и др. [3]. ЛТ основана на регистрируемости эффекта НИЛИ, эффекта его взаимодействия с биологическими тканями на основе поглощения и трансформации им лазерного луча, за счет чего ускоряются репаративные процессы, возникает болеутоляющий эффект, уменьшается экссудация. При малых дозах облучения когерентный монохроматический свет действует как биологический стимулятор [9], происходит активация ядерно-цитоплазматических структур, в частности увеличение поверхности ядерной мембраны, количества рибосом и полисом в приядерной зоне цитоплазмы [1]. Изменяется структура цитоплазматических и внутриклеточных мембран, что выражается в повышении их проницаемости и приводит к потере клетками некоторых биохимических субстанций [3,5,6]. Отчетливо выявлены морфологические признаки стимулирующего влияния на метаболические и транспортные процессы в клеточных элементах сосудистой стенки. Повышение энергетической активности биологических мембран приводит к увеличению активности транспорта вещества через мембрану, идущего в направлении, противоположном градиенту химического или электрохимического потенциала, усиливаются основные биоэнергетические процессы. Под воздействием НИЛИ меняется форма двойного липидного слоя клеточной мембраны, что приводит к переориентировке головок липидов, а так как этот слой находится в очень неустойчивом состоянии, то происходит инициализация фазового перехода клеточной мембраны [12].

В результате действия лазерного излучения (ЛИ) достигается улучшение микроциркуляции, раскрытие коллатералей, активация трофики и нормализация нервной возбудимости [6,11]. При облучении НИЛИ рано и значительно увеличивается активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты, способствуя активации стресс-реализующих механизмов, а также оптимизации стресс-лимитирующих систем. ЛИ положительно влияет на кислородный баланс, усиливая поглощение тканями кислорода, процессы окислительного фосфорилирования. При облучении ЛИ патологического очага отмечается укорочение

фаз воспалительного процесса с подавлением экссудативной и инфильтративной реакций.

Изученные механизмы позволили использовать ЛИ в качестве анальгезирующего и противовоспалительного средства [1], в том числе и в пульмонологии, в частности при лечении пневмоний [2,7].

Пневмонии — одно из самых распространенных заболеваний как в нашей стране, так и во всем мире. Потери дней нетрудоспособности при данном заболевании в 2 раза больше, чем при болезнях сердца и сосудов, и в 3 раза при заболеваниях органов пищеварения, несчастных случаях и травмах [7,11]. Медикаментозные методы лечения больных пневмониями обладают множеством побочных эффектов, что на фоне прогрессирующей аллергизации населения существенно сужает диапазон лечебных воздействий на больного. Применение ЛТ позволяет значительно снизить дозировки медикаментозных средств.

Целью работы явилось изучение эффективности применения ЛТ в комплексе лечения больных пневмониями по различным клиническим и лабораторным показателям. В задачи входило сравнение изменений лабораторных показателей у больных пневмонией, получавших комплекс медикаментозной ЛТ и не получавших ее.

Всего было обследовано 105 больных пневмонией (73 мужчины и 32 женщины) в возрасте от 16 до 60 лет (средний возраст составил  $39,34 \pm 1,69$  года). Все больные были разделены на 2 группы; в основной — в комплекс лечения больных пневмонией была добавлена ЛТ. Больные пневмонией контрольной группы получали стандартное комплексное лечение, включающее антибактериальную, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию.

НИЛИ было включено в схему лечения 68 больным (основная группа), из них 49 мужчин в возрасте от 16 до 57 лет (средний возраст  $37,41 \pm 2,18$  года), 19 женщин в возрасте от 16 до 59 лет (средний возраст  $28,01 \pm 4,34$  года).

37 больных контрольной группы не получали ЛТ: 24 мужчины в возрасте от 16 до 60 лет (средний возраст  $39,34 \pm 1,69$  года), 13 женщин в возрасте от 23 до 58 лет (средний возраст  $42,21 \pm 2,35$  года).

В основной группе больных, получавших ЛТ, применялся инфракрасный лазер с длиной волны  $\lambda = 0,89$ , получаемый на аппарате полупроводникового лазера — АЛТП. Мощность на выходе составляла  $20 \pm 4$  мВт в непрерывном режиме генерации. Плотность мощности составляла от 1 до 5 мВт/см<sup>2</sup>. ЛТ проводилась по контактному методу с компрессией по следующим точкам: проекция пневмонического очага, межлопаточная область и области надпочечников. Данная методика проводилась по следующей схеме: первые 5 сеансов ежедневно утром, а остальные через день. Общее число сеансов доходило до 15.

Для локализации пневмонического очага использовали компьютерный томограф *Xpeed* фирмы "Toshiba". КТ-снимки позволяют выявить наименьшее расстояние очага от поверхности грудной клет-

ки, межреберные промежутки, наиболее подходящие для установки излучателя лазерного аппарата, а также угол его наклона. КТ-исследование проводилось при поступлении больного в стационар и после проведенного лечения.

Проницаемость клеточных мембран оценивалась при определении максимальной скорости Na-Li-противотранспорта в эритроцитах методом атомной абсорбционной спектрофотометрии в эмиссионном режиме на спектрофотометре СА-455 (ПО КОМЗ, Казань) [8].

Содержание микроэлементов в сыворотке крови определялось методом абсорбционной спектрофотометрии (ААС) на приборе СА10МП. Метод основан на измерении величины поглощения резонансной линии определенного элемента при прохождении света через облако паров (свободных атомов) данного элемента согласно закону Ламберта-Бугера-Бера.

Микроциркуляцию и состояние сосудов конъюнктивы глазного яблока исследовали с помощью фотошелевой лампы "Карл-Цейсс, Йена" (Германия) и ЩЛ-56. Оценку состояния микроциркуляции проводили методом Книзели-Блоха-Дитцеля в нашей модификации.

Полученные результаты обработаны статистически в Excel 97, включающий пакет статистической обработки с оценкой достоверности различий с помощью *t*-критерия Стьюдента и определением корреляционной связи.

При сравнении лабораторных и инструментальных показателей обеих групп больных установлено, что в группе больных, в лечение которых к медикаментозной терапии была добавлена лазерная терапия, выявлены достоверно лучшие результаты следующих показателей: более значительное уменьшение СОЭ ( $p<0,000,1$ ), снижение лейкоцитоза ( $p<0,000,1$ ) которые коррелировали с МОС<sub>25</sub> ( $r=-0,74$ ) и ( $r=-0,63$ ) соответственно, уменьшение концентрации общего билирубина, увеличение ПОС.

В группе больных с включением в комплекс лечения ЛТ уменьшение лейкоцитоза было в основном за счет уменьшения процентного содержания грануло-

мкмоль Li на 1 л клеток в час

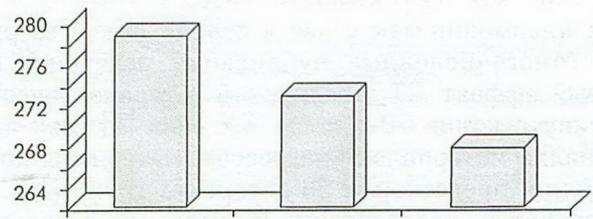


Рис. 1. Динамика проницаемости клеточных мембран при включении в комплекс лечения пневмонии лазерной терапии.

Группы больных: 1 — до лечения; 2 — при традиционном лечении; 3 — при включении в комплекс лечения лазерной терапии.

цитов (сегментоядерных с  $64,74\pm 0,6$  до  $61\pm 0,9\%$  ( $p<0,001$ ) и палочкоядерных с  $4,09\pm 0,36$  до  $2,16\pm 0,2\%$  ( $p<0,001$ ), при некотором увеличении процентного содержания лимфоцитов с  $23,63\pm 0,7$  до  $28\pm 1,1\%$  ( $p<0,001$ ). В биохимических показателях выявлено уменьшение показателей тромботеста с  $4,67\pm 0,1$  до  $4\pm 0,1$  ( $p<0,02$ ), фибриногена с  $4,91\pm 0,2$  до  $3,87\pm 0,3$  ( $p<0,001$ ), содержания *b*-глобулинов с  $15,18\pm 0,3$  до  $11,88\pm 0,2$  ( $p<0,05$ ), увеличение концентрации сывороточного железа, которое коррелировало с ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,86$ ) и содержанием эозинофилов ( $r=-0,65$ ), и снижение концентрации хрома в сыворотке крови. Достоверно увеличились показатели функции внешнего дыхания: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОВФ<sub>1</sub>, ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>, СОС<sub>25-75</sub>. При динамическом РКТ-исследовании отмечается полное разрешение пневмонического процесса.

В группе больных, получавших только традиционную медикаментозную терапию, снижение лейкоцитоза происходило за счет уменьшения процентного содержания палочкоядерных гранулоцитов с  $6,06\pm 1,2$  до  $2,64\pm 0,2$  ( $p<0,005$ ), при несущественном уменьшении сегментоядерных с  $61,18\pm 0,9$  до  $61,04\pm 0,4\%$  ( $p<0,47$ ). Отмечено существенное увеличение процентного содержания лимфоцитов с  $26,11\pm 0,7\%$  до  $29,43\pm 0,4\%$  ( $p<0,001$ ) и моноцитов с  $4,44\pm 0,2\%$  до  $4,96\pm 0,1\%$  ( $p<0,01$ ). В биохимических показателях крови достоверной динамики не выявлено. Показате-

Таблица 1

Распределение больных ( $n=50$ ) пневмонией по квартилям скоростей Na-Li-противотранспорта (в мкмоль Li на 1 л клеток в час)

Квартили	Пациенты	До лечения	После традиционного лечения	После традиционного лечения + ЛТ	<i>t, p</i> 1:2	<i>t, p</i> 1:3	<i>t, p</i> 2:3
1-й	30%	165,51±12,10	160,35±13,11	158,60±16,93			
2-й	18%	246,11±2,34	242,83±9,19	239,66±16,04			
3-й	42%	339,42±3,31	322,23±6,44	299,04±9,57	2,37*	3,99**	2,01*
4-й	10%	372,33±13,37	376,78±16,79	381,18±20,5			

Примечание. \* —  $p<0,05$ ; \*\* —  $p<0,001$ .

ли функции внешнего дыхания изменились менее значительно: отмечено увеличение МОС<sub>25</sub> и СОС<sub>25-75</sub>. Однако при проведении РКТ установлено, что пневмония полностью не разрешилась.

При изучении показателей проницаемости клеточных мембран нами установлено, что скорость Na-Li-противотранспорта до лечения составила  $280,84 \pm 7,78$ , после традиционного лечения —  $274,79 \pm 11,38$  и при включении в комплекс лечения лазерной терапии —  $269,62 \pm 15,76$  мкмоль Li на 1 л клеток в час. Уменьшение проницаемости мембран более значительно в группе больных, в комплекс лечения которых включена ЛТ (рис.1).

Учитывая данные В.Н.Ослопова [8], мы распределили пациентов в соответствии с показателями популяционного распределения скорости Na-Li-противотранспорта по квартилям. При этом установлено, что наибольшее число (42%) больных пневмонией относится к 3-му квартилю (276–347 мкмоль Li на 1 л клеток в час), 30% — к 1-му квартилю (38–206), 18% — ко 2-му (207–275) и 10% — к 4-му (348–644). Данные поквартильного распределения больных пневмонией представлены в табл.1.

При анализе показателей Na-Li-противотранспорта в мембране эритроцита в группе больных пневмонией нами установлено, что под воздействием лазерного излучения происходит изменение проницаемости мембран в сторону понижения. Однако при изучении Na-Li-противотранспорта при разделении больных на квартили установлено, что в каждом квартиле изменения проницаемости имеют свои особенности. Колебания могут быть как в сторону понижения, так и увеличения, причем отмечено, что при лечении больных пневмонией с включением в комплекс лечения ЛТ в 6 случаях происходят изменения проницаемости, связанные с переходом скоростных показателей Na-Li-противотранспорта из квартиля в квартиль. При этом 4 пациента из 6 до лечения находились в 3-м квартиле (3 мужчин и 1 женщина) и по одному во 2-м (женщина) и 4-м (мужчина), а после лечения из 3-го квартиля двое мужчин были отнесены ко 2-му квартилю и два пациента (мужчина и женщина) к 4-му. Пациентка из 2-го квартиля перенесена в 1-й, а пациент из 4-го перенесен в 3-й.



Рис.2. Динамика проницаемости клеточных мембран при включении в комплекс лечения пневмонии лазерной терапии (поквартильное распределение).

При изучении распределения больных по квартилям скорости Na-Li-противотранспорта и ее изменения до, после традиционного лечения и при включении в комплекс лечения пневмонии ЛТ обнаружено, что наиболее существенные, статистически значимые ( $p < 0,05$ ) изменения проницаемости клеточных мембран в сторону ее понижения наблюдаются у больных, находящихся в 3-м квартиле (табл.2). Так, скорость NLC до лечения составила  $339,42 \pm 3,31$  мкмоль Li на 1 л клеток в час, после традиционного лечения отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) ее снижение на 5% — до  $322,23 \pm 6,44$  мкмоль Li на 1 л клеток в час, а при включении в комплекс лечения ЛТ отмечено более значительное ( $p < 0,001$ ) снижение скорости до  $299,04 \pm 9,57$  мкмоль Li на 1 л клеток в час, что составило 11,8% от исходной. При сравнении скоростных показателей NLC двух групп больных, получавших традиционное лечение и с включением в комплекс лечения ЛТ, выявлена существенная ( $p < 0,05$ ) разница, которая свидетельствует о влиянии ЛИ на клеточную проницаемость.

Учитывая, что большинство пациентов с пневмонией по признаку мембранной проницаемости располагаются в 3-м квартиле, а также наибольшую динамику клеточной проницаемости под влиянием ЛТ вблизи диапазона 3-го квартиля, мы считаем наиболее целесообразным включение ее в этой группе больных.

Таблица 2

**Установленные переходы скоростных показателей мембранной проницаемости**

В сторону понижения проницаемости	В сторону повышения проницаемости
Из 2-го квартиля (до ЛТ) в 1-й квартиль (после ЛТ) — одна женщина	Из 3-го квартиля (до ЛТ) в 4-й квартиль (после ЛТ) — 1 женщина и 1 мужчина
Из 3-го квартиля (до ЛТ) в 2-й квартиль (после ЛТ) — двое мужчин	
Из 4-го квартиля (до ЛТ) в 3-й квартиль (после ЛТ) — один мужчина	

## Выводы

1. Результаты проведенного исследования показывают, что больные, получившие в комплексе с медикаментозной лазерную терапию, имеют лучшие показатели одних и тех же лабораторных анализов, а также и большее количество достоверных, положительных в динамике показателей, чем больные, получившие только медикаментозную терапию. Это позволяет говорить о том, что лазерная терапия является эффективным методом лечения данной патологии (пневмонии) и должна быть включена в комплекс ее лечения.
2. С целью выявления лиц, которые лучше отвечают на терапию лазерным излучением, мы рекомендуем проводить исследование скорости натрий-литиевого противотранспорта для выяснения принадлежности к той или иной группе квартильного распределения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров М.Т. Основы лазерной клинической биофотометрии. Сочи: Интермед; 1991.

2. Амиров Н.Б., Пигалова С.А., Камалов И.И. и др. Сравнительная оценка различных методов лазеротерапии при неспецифических заболеваниях легких. В кн.: Тезисы докладов 1-й Региональной конф. "Лазеры в Поволжье". Казань; 1997. 49–50.
3. Гамалея Н.Ф., Шишко Е.Д., Яниш Ю.В. и др. К механизму биостимуляции. В кн.: Лазерная и магнитолазерная терапия в медицине. М.; 1987. 57–60.
4. Елисеев В.И., Баскин В.Д., Балух Н.В. Низкоэнергетические лазеры в механизме стимуляции неспецифического иммунитета. В кн.: Материалы IV Международного конгресса "Проблемы лазерной медицины". М.; Видное; 1997. 251–153.
5. Илларионов В.Е. Основы лазерной терапии. М.: Инотех-пресс; 1992.
6. Козлов В.И., Буйлин В.А. Лазеротерапия. М.; 1993.
7. Корочкин И.М., Капустина Г.М., Наминов В.Л. Неинвазивное применение излучения низкоинтенсивного гелий-неонового лазера для лечения острых пневмоний. Метод. рекомендации. М.; 1989.
8. Ослопов В.Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни: Дис. ... д-ра. мед. наук. Казань; 1995.
9. Плетнев С.Д. Лазеры в клинической медицине. М.: Медицина; 1996.
10. Щегольков А.М., Клячкин Л.М., Ярошенко В.П., Клячкин И.Л. Лазеротерапия в пульмонологии. Пульмонология 2000; 4: 11–17.
11. Keptesz I., Fenyő M., Mester E., Bathory I. Hypothetical physical model for laser biostimulation. Optics Laser Technol. 1982; 1: 31–32.

Поступила 03.05.01

© АЛЯВИ А.Л., КАРИМОВ М.М., 2003

УДК 616.24–002–036.17–085.324+616.24–092:612.017.1

*А.Л.Аляви, М.М.Каримов*

### ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКТА СОЛОДКИ ГОЛОЙ ПРИ КОРРЕКЦИИ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕСТНОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С ЗАТЯЖНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

НИИ медицинской реабилитации и физической терапии  
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

GLYCERRHIZA GLABRA EXTRACT IN CORRECTION OF CERTAIN PARAMETERS  
OF LOCAL NONSPECIFIC LUNG DEFENSE IN PROTRACTED PNEUMONIA PATIENTS

*A.L.Alyavi, M.M.Karimov*

#### Summary

This article showed study results of local nonspecific defense in patients with protracted pneumonia treated with a traditional therapy, T-activin and Glycerrhiza glabra extract. The study demonstrated that the traditional treatment did not normalize cell content of bronchoalveolar lavage fluid (BALF). The use of the T-activin decreased the segmented neutrophil number and enhanced the humoral protection. Compared with it the Glycerrhiza glabra extract reduced BALF neutrophil account and increased macrophages number, rise lysozyme and IgA levels and had antiphospholipase effect. These facts destined best effectiveness of the Glycerrhiza glabra with regard to the lung local protection system in protracted pneumonia patients.

#### Резюме

В статье представлены результаты исследования местной неспецифической защиты у больных с затяжными пневмониями в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) при применении курса традиционной терапии с включением Т-активина и экстракта солодки голой. Показано, что при курсе

традиционной терапии значительной нормализации цитоза в клеточном осадке ЖБАЛ, увеличения содержания лизоцима и IgA не отмечается. Применение Т-активина способствует снижению содержания сегменто-ядерных нейтрофилов и увеличению гуморальных факторов защиты. Экстракт солодки в большей степени по сравнению с Т-активином способствует снижению количества нейтрофилов, увеличению макрофагов в ЖБАЛ, лизоцима, IgA, оказывает антифосфолипазный эффект, что в сумме предопределяет более выраженную эффективность препарата в отношении местной системы защиты легких у больных с затяжными пневмониями.

Затяжное течение острых пневмоний на сегодняшний день является одной из актуальных проблем практической пульмонологии. Частота затяжных пневмоний, по данным литературы, различна, а острые пневмонии, по данным ряда авторов, переходят в затяжные формы от 27,5 до 65% [1]. В патогенезе затяжных пневмоний существенная роль отводится иммунологической реактивности организма, в том числе и состоянию местной неспецифической защиты легких, являющейся в фило- и онтогенетическом плане более ранними системами защиты, которые и в значительной мере обуславливают и исход острых пневмоний в затяжные формы [3].

Целью наших исследований явились изучение некоторых параметров клеточного и гуморального звеньев местной защиты у больных затяжными пневмониями и оценка эффективности применения препаратов солодки голой (*Clicerriza glabra*) на вышеуказанные системы. В течение длительного времени известно, что препараты солодки обладают уникальными свойствами воздействовать на процессы воспаления [4]. Исследования последних лет позволили выявить ряд новых мембранопротективных, иммуностимулирующих и другие свойства препарата. Исходя из этого, мы в сравнительном аспекте попытались оценить эффективность солодки голой при лечении больных с затяжными пневмониями по сравнению с известным классическим иммуностимулятором Т-активином.

## Материал и методы исследования

Обследовали 41 больного в возрасте от 20 до 54 лет с верифицированным диагнозом затяжной пневмонии (23 мужчины и 18 женщин). Больные были разделены на 3 группы сопоставимые по полу, возрасту и особенностям течения заболевания. Больным 1-й группы назначали комплекс общепринятой терапии с использованием антибиотиков, противовоспалительных, муколитических препаратов, репаративных физиопроцедур (ЛФК, массаж грудной клетки, ингаляции). Больным 2-й группы в комплексе вышеуказанных лечебных мероприятий назначали Т-активин в дозе 1 мл подкожно в течение 5 дней. Больным 3-й группы дополнительно был назначен экстракт солодки сухой с содержанием глицерразиновой кислоты до 27%, из расчета 1,5 мг/кг глицерразиновой кислоты в сутки, перорально в течение 10 дней.

Материалом для исследований служила жидкость бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), полученная при эндоназальной фибробронхоскопии [5]. Получен-

ную жидкость после фильтрования и центрифугирования разделяли на клеточную и надосадочную фракции. В клеточном осадке после ее ресуспендирования проводили подсчет клеточных элементов на счетной камере Горяева. В надосадочной фракции ЖБАЛ проводили определение содержания лизоцима и IgA методом радиальной иммунодиффузии и лизоцима [2]. В ЖБАЛ проводили определение активности фосфолипазы A<sub>2</sub> [6].

Все полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики с использованием критерия достоверности по Стьюденту.

## Результаты и обсуждение

Как видно из табл.1, в 1-й группе больных достоверного увеличения количества альвеолярных макрофагов (АМ) и снижения содержания сегменто-ядерных нейтрофилов (СЯН) в результате проведенного курса лечения не отмечено. Уместно заметить, что в цитогамме клеточного осадка ЖБАЛ у больных с затяжными пневмониями, кроме АМ и СЯН, присутствовали лимфоциты, клетки бронхиального эпителия и другие клеточные элементы. Однако ввиду того, что их относительное количество было относительно небольшим и в динамике лечения их содержание существенно не изменялось, отдельного их подсчета не проводили. В гуморальном звене местной защиты у больных данной группы увеличение

Таблица 1

### Клеточное содержимое жидкости БАС больных затяжными пневмониями до и после лечения

Группа больных	Общее количество клеток, ·10/мл	АМ	СЯН
До лечения	1,40±0,20	$\frac{0,84±0,06}{0,46±0,05}$	$\frac{60,20±4,40}{32,60±3,80}$
1-я группа	1,30±0,20	$\frac{0,89±0,07}{0,28±0,05}$	$\frac{68,80±5,80}{21,30±4,20}$
2-я группа	1,40±0,30	$\frac{1,01±0,08}{0,25±0,04^*}$	$\frac{72,30±6,60}{18,80±3,60^*}$
3-я группа	1,30±0,30	$\frac{1,04±0,06^*}{0,17±0,04^*}$	$\frac{80,00±5,60^*}{13,30±3,80^*}$

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: \* — достоверно по отношению к группе больных до лечения ( $p<0,05$ ); в числителе АМ в 10<sup>6</sup>/м, в знаменателе в %.

секреции таких факторов, как лизоцима и sIgA, также были статистически незначимыми (табл.2). Аналогичным образом воспалительный потенциал тканей по фосфолипазной активности продолжал оставаться в этот период в пределах статистически незначимых. Включение в комплекс лечебных мероприятий Т-активина у больных во 2-й группе способствовало лишь достоверному снижению как абсолютного, так и относительного содержания СЯН в бронхолегочном пространстве без существенного увеличения количества АМ. В гуморальном звене местной защиты наблюдались достоверные изменения в сторону увеличения количества лизоцима и sIgA. Вместе с тем нужно отметить, что величина фосфолипазной активности в ЖБАЛ в данной группе больных практически не отличалась от тех же показателей в 1-й группе (табл.3), а в 3-й группе больных, принимавших экстракт солодки, отмечались достоверно значимые сдвиги в виде увеличения количества АМ и снижения содержания СЯН как в абсолютных, так и относительных значениях. В гуморальном звене, подобно 2-й группе больных, наблюдали достоверные увеличения количества лизоцима и sIgA в ЖБАЛ. Вместе с тем в отличие от предыдущих групп больных снижение активности липолитического фермента — фосфолипазы А<sub>2</sub> было достоверно сниженным.

Проведенные исследования позволяют заключить, что при фармакотерапии затяжной пневмонии не отмечается реабилитация нарушенных показателей клеточного и гуморального звена местной неспецифической защиты, что, несомненно, снижает эффективность проведенного лечения. Включение в комплекс лечения Т-активина способствует снижению нейтрофильной инфильтрации бронхолегочного пространства и увеличению секреции некоторых факторов гуморальной защиты легких, однако пополнения пула АМ не отмечается. В наличие от последнего экстракт солодки голой не только снижает величину нейтрофильной инфильтрации легких, но и способствует миграции в бронхолегочное пространство дополнительного количества АМ. Снижение величины нейтрофильной инфильтрации, а также пополнение пула зрелыми, прошедшими в интерстиции легочной

Таблица 2  
Содержание лизоцима и sIgA в жидкости БАС у больных с затяжными пневмониями до и после лечения

Группа больных	Лизоцим, мг/л · 10 <sup>6</sup> АМ	sIgA, г/л
До лечения	4,10±0,67	5,00±0,7
1-я группа (n=10)	4,60±0,72	5,40±0,60
2-я группа (n=10)	8,20±1,10*	7,80±0,40*
3-я группа (n=11)	7,90±0,80*	7,40±0,30*

Таблица 3  
Активность фосфолипазы А<sub>2</sub> в жидкости БАС у больных затяжными пневмониями до и после лечения

Группа больных	Фосфолипаза А <sub>2</sub> , нмоль/мин · 10 <sup>6</sup> АМ
До лечения	66,20±2,60
1-я группа (n=10)	51,20±4,40
2-я группа (n=10)	51,30±3,20
3-я группа (n=11)	43,20±2,40

ткани, макрофагами способствует снижению воспалительного потенциала тканей и свидетельствует о наличии в диапазоне фармакодинамического спектра действия и мембранопротективных свойств. Эти свойства препарата в сумме с положительными воздействиями солодки, не уступающими Т-активину в отношении гуморальных факторов защиты, делают препарат эффективным в фармакотерапии больных с затяжными пневмониями.

Таким образом, исследования показали, что включение в комплекс лечебных мероприятий экстракта солодки в дозах фармакологически значимых по содержанию глицерразиновой кислоты по степени воздействия на некоторые показатели местной неспецифической защиты не уступает, а по ряду показателей и превосходит эффекты применения Т-активина, что в конечном итоге позволило быстрой инволюции основных проявлений заболевания больных с затяжной пневмонией.

### Выводы

1. Применение традиционной терапии больным с затяжными пневмониями не способствует адекватному восстановлению нормального клеточного состава, некоторых факторов гуморальной защиты (лизоцим, sIgA) и фосфолипазной активности в ЖБАЛ.
2. Включение в комплекс лечения больных с затяжными пневмониями Т-активина способствует снижению величины нейтрофильной инфильтрации легких и увеличению секреции лизоцима и sIgA в ЖБАЛ.
3. Экстракт солодки голой в комплексе лечебных мероприятий у больных с затяжными пневмониями не уступает по степени воздействия на показатели гуморальной местной защиты, на нормализацию клеточных популяций и воспалительного потенциала, а по фосфолипазной активности имеет преимущества перед Т-активинном.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Данциг И.И., Скипский И.М., Смутьская Г.П. Затяжная пневмония: факторы риска и лечебная тактика. Тер. арх. 1999; 3: 32-35.

2. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж. / Полосухин В.В., Ечупова С.М., Чувашин С.Г. и др. Новосибирск; 1995.
3. Каграманов К.А. В кн.: Антибиотики, бактериальные полисахариды и интерферон. М.; 1968. 197–201.
4. Ландышев С.Ю. Факторы риска и молекулярно-клеточные механизмы затяжного течения пневмонии. Тер. арх. 1998; 3: 41–44.
5. Муравьев И.А., Старокожко Л.Е., Колесникова О.П. Изучение иммуномодулирующих свойств препаратов глицерама и густого экстракта солодкового корня. Хим.-фарм. журн. 1995; 26 (9-10): 39–40.
6. Мураны У.З. Выделение и исследование функциональных свойств фосфолипазы A<sub>2</sub> из митохондрий нейтрофилов. Биохимия 1994; 59 (7): 33.

Поступила 06.02.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.131-091

*Л.В.Капилевич, А.В.Носарев, Е.Ю.Дьякова, В.Н.Фролов, И.В.Ковалев,  
М.Б.Баскаков, Я.Д.Анфиногенова, М.А.Медведев*

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА СТЕНКИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

MORPHOLOGICAL FEATURES AND MECHANISMS OF REGULATION  
OF PULMONARY ARTERY WALL TONE

*L.V.Kapilevich, A.V.Nosarev, E.Yu.Diakova, V.N.Frolov, I.V.Kovalev,  
M.B.Baskakov, Ya.D.Anfinogenova, M.A.Medvedev*

### Summary

Morphological features of pulmonary artery (PA) wall in rabbits and mechanisms of its cholinergic, histaminergic and adrenergic regulation were investigated. The PA structure in its upper part is of a blended type with light predominance of elastic elements and while branching it transforms to a muscular type.

A two-component dose dependent character is a peculiarity of the segment PA cholinergic regulation. A low-threshold component of relaxing action of pilocarpine has the endothelium-dependent origin. An important feature of PA histaminergic regulation is a direct contractile effect of histamine that is not inherent to the systemic circulation. The endothelium inhibits histamin-induced contraction of PA smooth muscles (SM). The basic feature of the PA adrenergic regulation are beta-adrenergic contractile effects on SM of the vascular wall. Activation of the cAMP-dependent signalling system in PA SM is able to cause constriction. So, the determined features of the PA tone regulation can be of great clinical and physiological significance.

### Резюме

Изучены морфологические особенности стенки легочных артерий (ЛА) кроликов и механизмы холинергической, гистаминергической и адренергической регуляции ее тонуса. В верхних отделах ЛА кроликов имеет смешанный тип строения с небольшим преобладанием эластических элементов, а по мере ветвления превращается в сосуд мышечного типа.

Особенностью холинергической регуляции сегментов ЛА является двухкомпонентный характер дозовой зависимости. При этом низкопороговый компонент расслабляющего действия пилокарпина имеет эндотелийзависимую природу. Важной особенностью гистаминергической регуляции тонуса ЛА является прямой сократительный эффект гистамина, что не присуще сосудам большого круга. Эндотелий оказывает угнетающее действие на гистаминергическое сокращение гладких мышц (ГМ) стенки ЛА. Принципиальной особенностью адренергической регуляции тонуса ЛА являются β-адренергические контрактильные эффекты на ГМ сосудистой стенки. Активация цАМФ-зависимой сигнальной системы в ГМ ЛА способна оказывать констрикторный эффект. Выявленные особенности регуляции тонуса ЛА могут иметь существенное клинико-физиологическое значение.

В настоящее время весьма актуальным является исследование механизмов регуляции тонуса сосудов малого круга кровообращения [5,9]. Гладкие мышцы

(ГМ) ветвей легочной артерии (ЛА) участвуют в обеспечении адекватных перфузионно-вентиляционных отношений, нарушение которых является одним

из ведущих симптомов бронхиальной астмы и других заболеваний аппарата внешнего дыхания [9,10]. Все большее внимание в клинических исследованиях уделяется проблеме первичной легочной гипертензии [10]. В литературе есть ряд указаний на существенные различия в механизмах регуляции тонуса кровеносных сосудов малого и большого круга кровообращения [9,12,13].

Среди механизмов локальной, т.е. короткодистантной, регуляции тонуса сосудистой стенки важное значение имеет эндотелиально-гладкомышечное взаимодействие. Сосудистый эндотелий продуцирует целый комплекс констрикторных и релаксирующих факторов и модулирует сократительные ответы ГМ при воздействии многих биологически активных веществ [5,9,14]. Важное место в механизмах эндотелийзависимой регуляции занимает оксид азота (NO), исследованию физиологической роли которого в регуляции тонуса сосудов посвящено множество исследований [6,15].

В связи с этим целью нашего исследования было изучение морфологических особенностей сосудистой стенки ЛА кроликов и механизмов холинергической, гистаминергической и адренергической регуляции сосудистого тонуса.

### Методика исследования

Объектом исследования служили изолированные сегменты долевых и сегментарных ветвей ЛА кроликов. Животных забивали дислокацией шейных позвонков без применения наркоза. После выделения сердца и легких отпрепаровывали ЛА и ее ветви и готовили кольцевые сосудистые сегменты длиной 2–3 мм. При необходимости эндотелий удаляли механически.

Для морфологического исследования сегменты ЛА фиксировали в 10–12% растворе формалина. Затем промывали их водопроводной водой, споласкивали дистиллированной. После этого обезживали материал в спиртах восходящей концентрации (от 50% до абсолютного спирта). Далее заливали сосуды в парафин. Парафиновые блоки резали на ротационном микротоме МПС-2, толщина срезов 6–8 мкм. Препараты депарафинировали в ксилоле. Полученные срезы окрашивали гематоксилин-эозином [2,7], на эластические волокна — орсеином по Тенцеру-Унна [7]. Мышечные и коллагеновые ткани окрашивали пикриновой кислотой — тиразиновым красным по Домагу и пикрофуксином по Ван-Гизону [7].

Микроскопирование легочных сосудов проводили при помощи микроскопа МБИ-6. Микрофотографирование препаратов осуществляли цифровым фотоаппаратом (*LDC Digital camera QV-100* фирмы "Casio"). Гистоморфометрический анализ препаратов проводили по общепринятой методике. При этом измеряли диаметр сосудов, толщину их стенки, оценивали количество слоев эластических элементов и ГМ сосуда [2].

Для исследования сократительной активности сегменты термостатировали при 37°C в условиях посто-

янной перфузии аэрируемым раствором Кребса (в мМ): NaCl — 120,4, KCl — 5,9, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 1,2, MgCl<sub>2</sub> — 1,2, CaCl<sub>2</sub> — 2,5, NaHCO<sub>3</sub> — 15,5, глюкоза — 11,5, pH 7,3 — 7,35. На основе раствора Кребса готовили предсокращающий — KCl (40 мМ) и тестирующие (адреналина гидрохлорид (1 нМ — 100 мкМ); норадреналина гидротартрат (1 нМ — 100 мкМ), мезатон (1 нМ — 100 мкМ), изадрин (1 нМ — 100 мкМ), обзидан (1 нМ — 100 мкМ), гистамин (1 нМ — 100 мкМ), пилокарпин (1 нМ — 100 мкМ), ацетилхолин (1 нМ — 100 мкМ), димедрол (1 нМ — 100 мкМ), нитропруссид натрия (1 нМ — 100 мкМ), *N(G)-nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME)* (1 нМ — 100 мкМ)) растворы. Механическое напряжение (МН) сегментов регистрировали в режиме, близком к изометрическому, с помощью механоэлектрических преобразователей 6МХ1Б.

Эффект тестирующих препаратов на механическое напряжение гладкомышечных сегментов оценивали в процентах от амплитуды предсокращения гиперкалиевым раствором Кребса (40 мМ KCl), последняя принималась за 100%. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики.

### Результаты исследования

#### *Морфологические особенности сосудистой стенки ЛА кролика*

Диаметр долевых ветвей ЛА кролика составляет  $2,86 \pm 0,05$  мм. Толщина стенки ЛА равна  $127,5 \pm 14,43$  мкм. Эндотелий состоит из клеток различной формы и величины. Ядра эндотелиоцитов овальной формы. Подэндотелиальный слой состоит из рыхлой тонкофибриллярной соединительной ткани, богатой клетками отростчатой формы. В этом слое встречаются отдельные продольно направленные гладкие мышечные клетки (ГМК). Внутренняя эластическая мембрана четко выражена (рис.1).

В средней оболочке насчитывается  $6 \pm 1,12$  слоя ГМК спирально направленных и  $7,25 \pm 0,79$  слоев эластических мембран (ЭМ). Соотношение между ГМК и ЭМ равно 1:1,2. Наружная ЭМ представлена большим количеством плотнорасположенных эластических волокон. Адвентиция состоит из рыхлой волокни-



Рис.1. Стенка долевой ветви ЛА кролика, проксимальный отдел. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 500$ .

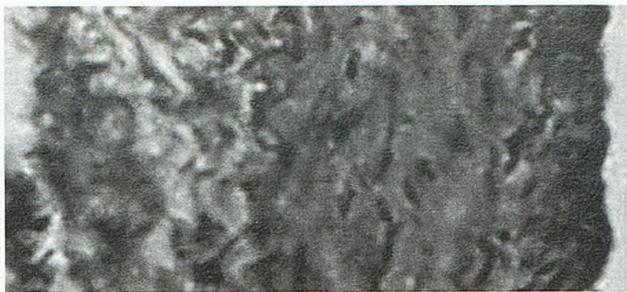


Рис.2. Стенка долевой ветви ЛА кролика, дистальный отдел.

Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 500$ .

стой соединительной ткани, содержит большое количество продольно направленных эластических волокон.

Строение стенки ЛА 2–3-го порядка соответствует классическому смешанному типу с небольшим преобладанием эластических компонентов. Диаметр среза уменьшается в 0,3 раза ( $2,59 \pm 0,9$  мм,  $p < 0,01$ ) по сравнению с диаметром долевых ЛА. Что касается толщины стенки ЛА, то она составила  $102 \pm 19,45$  мкм ( $p < 0,01$ ). Содержание слоев ЭМ уменьшается в 0,75 раза по сравнению со срезом № 1 ( $5,49 \pm 0,61$ ,  $p < 0,01$ ). Количество слоев ГМК в меди уменьшилось в 0,74 раза ( $4,45 \pm 0,69$ ,  $p < 0,01$ ). Соотношение количества слоев ГМК к ЭМ составляет 1:1,2.

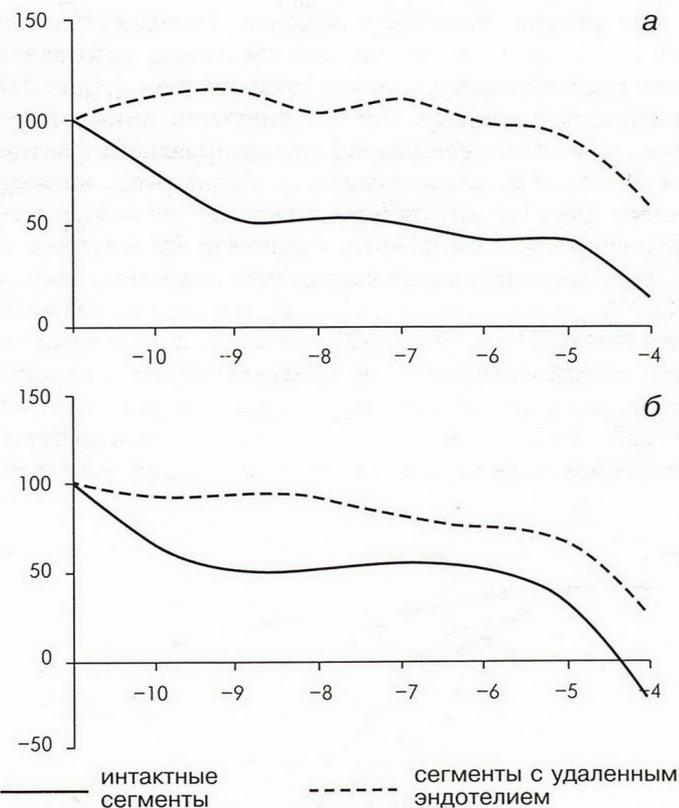


Рис.3. Зависимость механического напряжения сегментов долевых ветвей ЛА от концентрации пилокарпина.

Здесь и на рис.4: по оси абсцисс — десятичный логарифм концентрации пилокарпина, по оси ординат — механическое напряжение в процентах от амплитуды предсокращения. а — предсокращение гиперкалиевым раствором (40 мМ КСl), б — предсокращение мезатоном (1 мкМ).

Ветви ЛА 3–4-го порядка представляют собой сосуды мышечно-эластического типа (рис.2). Их диаметр равен  $1,9 \pm 0,03$  мм ( $p < 0,05$ ), а толщина стенки —  $98,6 \pm 9,2$  мкм ( $p < 0,05$ ). Что касается содержания слоев ЭМ, то оно равно  $4,35 \pm 1,04$  ( $p < 0,05$ ). Количество слоев ГМК в средней оболочке равно  $3,95 \pm 0,89$  ( $p < 0,05$ ). Соотношение слоев ГМК к ЭМ меди равно 1:1.

#### Механизмы холинергической регуляции тонуса ЛА

В первой серии экспериментов изучалось влияние пилокарпина на тонус интактных сегментов долевых ветвей ЛА, предсокращенных гиперкалиевым раствором Кребса (КСl, 40 мМ) или мезатоном (1 мкМ). Эффект пилокарпина оценивали в процентах от амплитуды предсокращения. Было показано, что под действием пилокарпина (0,1 нМ — 100 мкМ) расслаблялись все сегменты с интактным эндотелием (рис.3). Механическое напряжение после максимального расслабления составило  $50,9 \pm 2,5\%$  от амплитуды предсокращения гиперкалиевым раствором и  $51,9 \pm 3,3\%$  от величины предсокращения мезатоном.

Расслабление под действием пилокарпина носило 2-компонентный характер: независимо от природы предсокращающего воздействия выявлялись низко- и высокопороговые компоненты релаксации. Концентрации пилокарпина, вызывающие полумаксимальное расслабление ( $EC_{50}$ ), для низкпорогового компонента составили  $3,2 \pm 0,3$  нМ при предсокращении гиперкалиевым раствором и  $4,0 \pm 0,2$  нМ в случае предсокращения мезатоном. Высокопороговое расслабление интактных сегментов под действием пилокарпина характеризовалось  $EC_{50}$   $2,5 \pm 0,3$  и  $6,3 \pm 0,4$  мкМ при предсокращении гиперкалиевым раствором и мезатоном соответственно.

В следующей серии экспериментов исследовалось участие эндотелия в реализации расслабляющего действия пилокарпина. Контролем служили сегменты с интактным эндотелием. Независимо от природы предсокращения механическое удаление эндотелия полностью блокировало низкпороговый компонент пилокарпининдуцированного расслабления. При этом сохранялась релаксация под действием высоких концентраций пилокарпина (от 10 до 100 мкМ).

Аналогичная картина наблюдалась после предобработки сегментов с сохраненным эндотелием блокатором NO-синтазы *N(G)-nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME, 100 мкМ)*. Предобработку начинали за 15 мин до предсокращения гиперкалиевым раствором Кребса или мезатоном, после чего оценивали эффект пилокарпина на механическое напряжение сегментов. Было установлено, что предобработка сегментов с сохраненным эндотелием блокатором NO-синтазы *L-NAME* блокирует эндотелийзависимый низкпороговый расслабляющий эффект пилокарпина ( $p > 0,05$ ). При этом сохраняется высокопороговый компонент расслабления независимо от природы предсокращающего воздействия (рис.4).

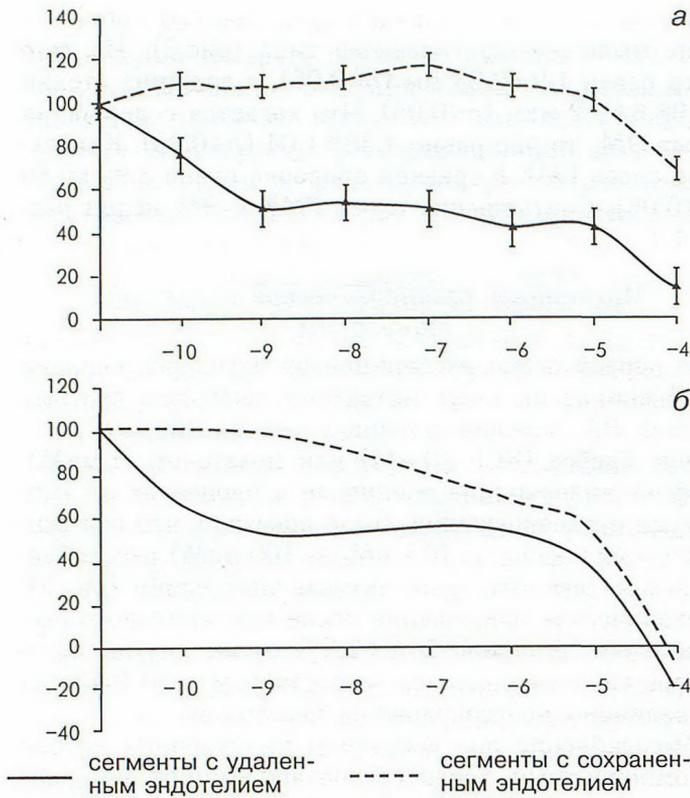


Рис.4. Зависимость механического напряжения сегментов долевых ветвей ЛА от концентрации пилокарпина.

При сравнении этих данных с результатами, полученными на деэндотелизированных сегментах, оказалось, что предобработка сегментов с сохраненным эндотелием блокатором NO-синтазы полностью моделировала удаление эндотелия. При этом эффект пилокарпина (от 0,1 до 10 нМ) на механическое напряжение деэндотелизированных сегментов и сегментов с интактным эндотелием, но предобработанных *L-NAME*, не имел достоверных отличий.

Зарегистрированный 2-компонентный характер расслабления интактных сегментов ветвей ЛА под действием пилокарпина отличался от данных, отражающих влияние активации холинорецепторов на тонус сосудов большого круга кровообращения. Так, пилокарпин вызывал расслабление сегментов аорты крыс, характеризующееся  $EC_{50}$   $1,1 \pm 0,2$  мкМ [3,6]. Это расслабление носило однофазный характер и полностью угнеталось после механического удаления эндотелия аорты.

Чтобы установить, связан ли 2-компонентный расслабляющий эффект пилокарпина на тонус сегментов ветвей ЛА с активацией именно М-холинорецепторов, мы исследовали действие пилокарпина на фоне предобработки сегментов блокатором М-холинорецепторов атропином.

Предобработка сегментов атропином (10 мкМ) полностью блокировала низкопороговый и не влияла на высокопороговый эффекты пилокарпина. В связи с этим можно утверждать, что механизмы высокодозового действия пилокарпина по всей видимости не являются специфичными и не связаны с активацией

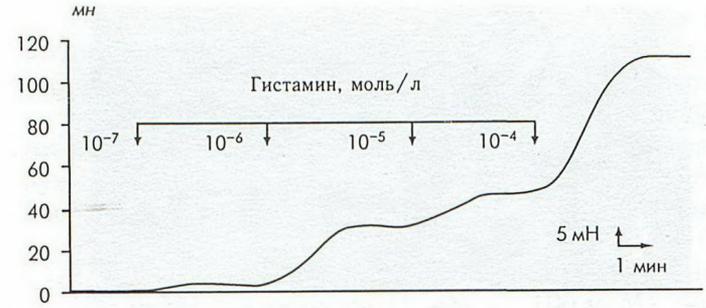


Рис.5. Влияние гистамина на механическое напряжение (МН) гладкомышечных сегментов ЛА кроликов (эндотелий удален).

По оси абсцисс — действующие концентрации гистамина.

М-холинорецепторов. Они могут быть связаны с перекрестными реакциями агониста в высоких концентрациях с другими типами рецепторов [3,5,11].

### Механизмы гистаминергической регуляции тонуса ЛА

В первой серии экспериментов исследовалось влияние гистамина на механическое напряжение (МН) деэндотелизированных сегментов долевых ветвей ЛА. Сегменты отвечали на воздействие гистамина (10 нМ — 0,1 мкМ) дозозависимым сокращением (рис.5). Данный эффект гистамина блокировался предобработкой сегментов блокатором гистаминовых рецепторов димедролом (10 мкМ).

Как упоминалось выше, сегменты сосудов большого круга отвечают на воздействие гистамина дозозависимым расслаблением, причем эта реакция полностью опосредована эндотелием — гистамин стимулирует продукцию эндотелиального релаксирующего фактора [4]. Поэтому во второй серии экспериментов исследовалось влияние эндотелия на гистаминергическое сокращение гладкомышечных сегментов ЛА кролика.

Амплитуда максимального ответа интактных сегментов ЛА кроликов на воздействие гистамина (10 мкМ) составила  $65,2 \pm 2,9\%$  ( $n=21$ ) от величины гиперкалиевой (40 мМ КСl) контрактуры. После удаления эндотелия максимальная амплитуда сокращения возрастала до  $109,3 \pm 3,8\%$  ( $n=24$ ,  $p < 0,05$ ). Было отмечено также изменение величины  $EC_{50}$ : после удаления эндотелия

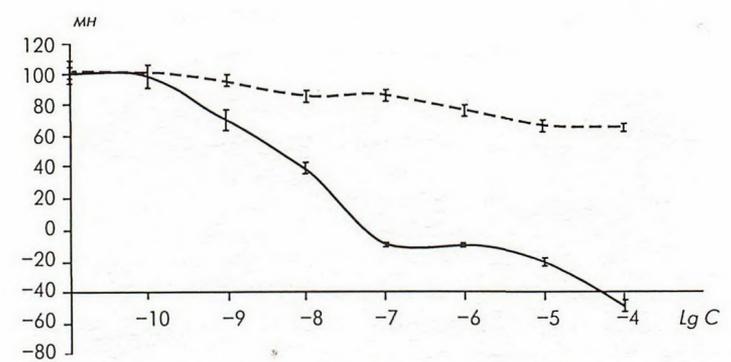


Рис.6. Зависимость механического напряжения (МН) гладкомышечных сегментов ЛА кроликов от концентрации нитропрусида натрия.

По оси ординат — МН в % от амплитуды предсокращения, по оси абсцисс — десятичный логарифм концентрации нитропрусида натрия (lg C).

она снижалась от 13,4 до 7,58 мкМ ( $p < 0,05$ ). По всей видимости в сосудах малого круга также наблюдается стимуляция гистамином продукции эндотелиального релаксирующего фактора (оксида азота), однако в отличие от сосудов большого круга здесь превалирует прямой контрактильный эффект на ГМК.

Эффекты эндотелиального релаксирующего фактора можно имитировать воздействием NO-продуцирующих соединений, активирующих цитоплазматическую фракцию гуанилатциклазы (ГЦ) [8]. Одним из таких соединений является нитропруссид натрия. В следующей серии экспериментов исследовалось воздействие нитропруссида натрия на механическое напряжение сегментов ЛА кроликов, предсокращенных гиперкалиевым раствором Кребса (40 мМ KCl) и гистамином 50 мкМ.

Как видно из рис.6, релаксирующий эффект нитропруссида натрия на деэндотелизированные сегменты ЛА кроликов значительно более выражен в том случае, если в качестве предсокращающего фактора использовался гистамин, нежели гиперкалиевый раствор Кребса. По-видимому, гистамин способен потенцировать релаксирующее действие нитросоединений на гладкие мышцы сосудов малого круга. Это может быть связано с модулирующим воздействием гистамина на систему гуанилатциклаза — циклический гуанозинмонофосфат [16].

#### Механизмы адренергической регуляции тонуса ЛА

В первой серии экспериментов было изучено влияние адреналина в концентрациях 0,001–100 мкМ на базальный тонус деэндотелизированных сегментов долевых ветвей ЛА. Было показано, что адреналин (0,1–100 мкМ) вызывал дозозависимое сокращение всех сегментов (рис.7).

Для изучения роли эндотелия в реализации адренергического сократительного ответа мы исследовали влияние адреналина (0,001–100 мкМ) на базальный тонус сегментов ЛА с сохраненным эндотелием.

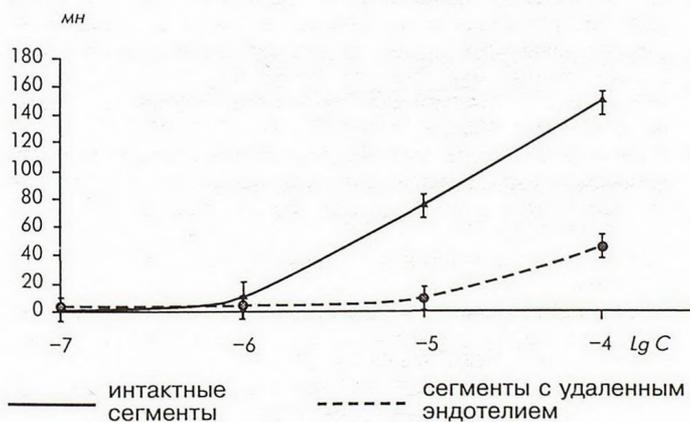


Рис.7. Зависимость механического напряжения (МН) гладкомышечных сегментов ЛА кроликов от концентрации адреналина.

Здесь и на рис.8: по оси абсцисс — десятичный логарифм концентрации действующего вещества, по оси ординат — МН в процентах от амплитуды ответа на гиперкалиевый (40 мМ KCl) раствор Кребса.

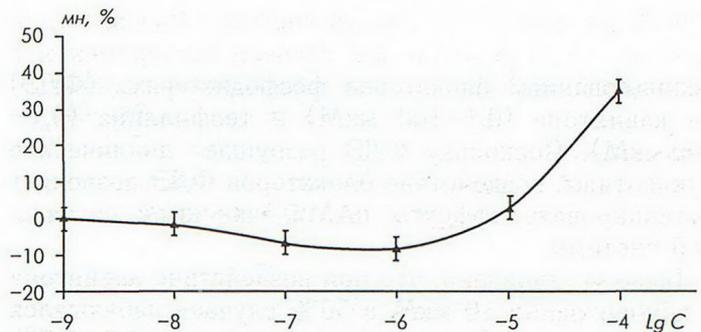


Рис.8. Зависимость механического напряжения (МН) деэндотелизированных гладкомышечных сегментов ЛА кроликов от концентрации изадрина.

Все сегменты при воздействии адреналина в концентрациях 0,1–100 мкМ отвечали сокращением, но амплитуда сокращения была ниже по сравнению с деэндотелизированными сегментами (см. рис.7). Очевидно, что в стенке ЛА, как и в сосудах большого круга, эндотелиальные клетки угнетают сократительную активность ГМ, продуцируя эндотелиальный релаксирующий фактор, природу которого связывают с метаболизмом оксида азота.

Аналогичные результаты были получены в экспериментах с использованием норадреналина и агониста  $\alpha$ -адренорецепторов мезатона (в присутствии 10 мкМ блокатора  $\beta$ -рецепторов обзидана) в качестве сокращающих агентов. Доза  $EC_{50}$  на воздействие норадреналина для деэндотелизированных сегментов составила 1,2 мкМ, для интактных — 0,6 мкМ. Мезатон в концентрациях 0,01–100 мкМ вызывал сокращение всех сегментов как деэндотелизированных, так и интактных. Эндотелий в обоих случаях также угнетал сократительные реакции сегментов.

Результаты, полученные в описанных выше экспериментах, свидетельствуют, что  $\alpha$ -адренергическая регуляция тонуса легочных артерий принципиально не отличается от таковой в стенке сосудов большого круга [9,11]. Принципиально иные результаты были получены во второй серии экспериментов, где исследовались эффекты агониста  $\beta$ -адренорецепторов изадрина.

Изадрин в концентрациях 0,1–1 мкМ вызывал расслабление всех сегментов, но на воздействие препарата в концентрации от 10 до 100 мкМ все сегменты отвечали сокращением (рис.8). Амплитуда этого сокращения достигала  $150,2 \pm 4,8\%$  ( $n=12$ ,  $p < 0,05$ ). В доступной литературе мы не обнаружили сообщений о  $\beta$ -адренергических контрактильных эффектах ГМ стенки кровеносных сосудов.

В гладких мышцах стенки сосудов большого круга кровообращения активация  $\beta$ -адренорецепторов стимулирует аденилатциклазу, которая обеспечивает наработку циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Последний активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу, которая за счет фосфорилирования киназы легких цепей миозина потенцирует расслабление ГМК [1,5,16].

Возможно, что в ГМ стенки ЛА имеют место особенности оперирования и регуляторного воздействия

цАМФ-зависимой сигнальной системы. Для проверки данного предположения мы провели эксперименты с использованием блокаторов фосфодистеразы (ФДЭ) — кавинтона (0,1–100 мкМ) и теофиллина (0,1–100 мкМ). Поскольку ФДЭ разрушает циклические нуклеотиды, воздействие блокаторов ФДЭ позволяет потенцировать эффекты цАМФ-зависимой сигнальной системы.

Было установлено, что при воздействии кавинтона в концентрации 10 мкМ в 50% случаев наблюдался прирост механического напряжения до  $132,5 \pm 3,7\%$  ( $n=10$ ,  $p<0,05$ ). Сократительная реакция продолжалась до 5 мин, после чего сегменты самопроизвольно расслаблялись. На воздействие теофиллина в концентрациях 0,1–10 мкМ также в 50% случаев наблюдалось сокращение сегментов, самопроизвольно расслабления в данном случае не наблюдалось.

### Обсуждение результатов

В верхних отделах ЛА кроликов имеет смешанный тип строения с небольшим преобладанием эластических элементов, а по мере ветвления превращается в сосуд мышечного типа. От верхних отделов ЛА к нижним у кроликов отмечается снижение количества слоев ЭМ в большей степени, чем гладкомышечных элементов, уменьшение толщины стенки и сужение просвета сосуда. Выявлена прямая корреляционная зависимость между величиной сократительных ответов сегментов ЛА кролика и количеством гладкомышечных компонентов в стенке сосуда на разных уровнях.

Особенностью холинергической регуляции тонуса ЛА кроликов является 2-компонентный характер дозовой зависимости. При этом низкопороговый компонент расслабляющего действия пилокарпина имеет эндотелийзависимую природу. Механизм его обусловлен выработкой эндотелиального релаксирующего фактора, продукция которого эндотелиоцитами носит  $Ca^{2+}$ -зависимый характер и может инициироваться при активации  $M_1$ -холинорецепторов [3,11]. Влияние ингибиторов NO-синтазы на данный процесс свидетельствует, что по своей природе данный фактор связан с метаболизмом оксида азота. Высокопороговый компонент имеет миогенную природу и связан с активацией рецепторов ГМ, не чувствительных к атропину.

Важной особенностью гистаминергической регуляции тонуса стенки ЛА кролика является прямой сократительный эффект гистамина, что не присуще сосудам большого круга. Эндотелий оказывает угнетающее действие на гистаминергическое сокращение ГМ ЛА кролика. При этом гистаминергическое сокращение потенцирует чувствительность сосудистой стенки к нитросоединениям.

Принципиальной особенностью адренергической регуляции тонуса ЛА являются зарегистрированные  $\beta$ -адренергические контрактильные эффекты. Активация цАМФ-зависимой сигнальной системы в гладких мышцах ЛА способна оказывать констрикторный

эффект. Возможно (по аналогии с миокардиоцитами), здесь играет роль цАМФ-зависимое фосфорилирование белка кальциевых каналов кальцидуктина (*calciuductin*), что приводит к активации кальциевой проводимости мембраны [1,5]. Можно предположить, что в ГМ сосудов малого круга кровообращения при определенных условиях этот эффект становится превалирующим.

Выявленные особенности регуляции тонуса сосудов малого круга могут иметь существенное клинико-физиологическое значение. Так, например, гистамин, вызывая бронхоконстрикцию, одновременно способен повышать тонус стенки легочных сосудов, обеспечивая тем самым поддержку вентиляционно-перфузионного отношения [4,9]. Но существенное повышение выработки оксида азота в тяжелых случаях бронхиальной астмы может в разной степени влиять на тонус сосудов и бронхов [4,12]. Подобный регуляторный дисбаланс способен усугублять течение заболевания. Агонисты  $\beta$ -адренорецепторов, используемые в качестве бронхолитических препаратов, способны одновременно спровоцировать сужение ЛА, что приведет к возрастанию давления в малом круге кровообращения и может осложнить течение заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баскаков М.Б., Медведев М.А., Ковалев И.В., Капилевич Л.В. Роль натрий-протонного обмена в регуляции электрической и сократительной активности гладких мышц. Рос. физиол. журн. им. Сеченова И.М. 2000; 86 (1): 68–75.
2. Гибрадзе Т.А., Антипчук Ю.П. К сравнительной морфологии кровеносных сосудов легких. Тбилиси: Мецниереба; 1973.
3. Капилевич Л.В., Баскаков М.Б., Анфиногенова Я.Д. и др. Особенности зависимых от эпителия сократительных реакций гладких мышц в различных отделах респираторного тракта. Бюл. exper. биол. 1998; 12: 618–620.
4. Капилевич Л.В., Анфиногенова Я.Д., Носарев А.В. и др. Особенности холинергической регуляции гладких мышц легочных артерий кролика. Бюлл. эксперим. биол. и медицины, 2000, № 8, С.134–137.
5. Капилевич Л.В., Носарев А.В., Дьякова Е.Ю. и др. Особенности гистаминергической регуляции гладких мышц легочных артерий кролика. Там же 2001; 152 (8): 142–144.
6. Капилевич Л.В., Ковалев И.В., Баскаков М.Б., Медведев М.А. Внутриклеточные сигнальные системы в эпителий- и эндотелий зависимых процессах расслабления гладких мышц. Успехи физиол. наук. 2001; 32 (2): 88–98.
7. Меркулов Г.А. Краткий курс патологистологической техники. Л.: Медгиз; 1961.
8. Реутов В.П., Орлов С.Н. Физиологическое значение гуанилатциклазы и роль окиси азота и нитросоединений в регуляции активности этого фермента. Физиология человека 1993; 19 (1): 24–137.
9. Ривс У. Дж. Физиология и патофизиология легочных сосудов. М.; 1995.
10. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Применение ингаляций оксида азота при первичной легочной гипертензии. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 35–37.
11. Шуба М.Ф., Кочемасова Н.Г. Физиология сосудистых гладких мышц. Киев: Наукова думка; 1988.
12. Braer Swenda, Emery Cilia. Endothelial control of the pulmonary circulation in normal and chronically hypoxic rats. Am. J. Physiol. 1994; 266 (4, pt 2): 1–16.
13. Dumas M., Dumas J.P., Bardou M. Influence of beta-adrenoreceptor agonist of the pulmonary circulation. Eur. J. Physiol. 1998; 348 (2–3): 223–228.

14. *Kuchan M.J., Frangos J.A.* Role of calcium and calmodulin in flow-induced nitric oxide production in endothelial cells. *Am. J. Physiol.* 1994; 266 (3, pt 1): c628–c636.
15. *Schemeck J., Koch T.* The significance of endothelin for physiologic and pathophysiologic processes of the lung. *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 1997; 32 (7): 401–408.
16. *Toyoshima H., Nasa Y., Hashizume Y.* Modulation of cAMP-mediated vasorelaxation by endothelial nitric oxide and basal cGMP in vascular smooth muscle. *Thromb. Rec.* 1998; 92 (2): 183–189.

Поступила 14.01.02

© КОНОВАЛОВ В.К., ШОЙХЕТ Я.Н., 2003

УДК 617.542–073.756.8:681.3

*В.К.Коновалов, Я.Н.Шойхет*

## МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

MAGNETIC-RESONANCE TOMOGRAPHY AT SOME DISEASES OF BODIES OF A THORACAL CAVITY

*V.K.Konvalov, Ya.N.Shoihet*

### Summary

In work the results of a magnetic-resonance tomography (MRT) of bodies of a thoracal cavity at 58 patients and computer tomography (CT) at 52 patients are submitted. The diseases of lungs were shown radiological by sets of syndomes of a cavity, shadows and dissimulation. The resolving power of two methods, their sensitiviti and accuracy of diagnostics were estimated. The resolving power MRT was comparable to those CT in visualization of cavities and shadows posed in the central departments lungs, conceding it in recognition of the specified sets of syndromes localized in peripheric departments. MRT defined the sizes, form of shadow, presence lobules of a structure, intersections and fabric detritis much more precisely. In diagnostics of disseminated processes in lungs, in an estimation of a condition of a bronchial tree distal VII generation MRT considerably conceded CT.

MRT defined a germination tumours of a diaphragm, pericardium, esophagus, large bronchuses and vessels more precisely, had advantages before CT in diagnostics of the peribronchial forms of a cancer of large bronchuses. It is more effective in diagnostics of tumours of a mediastinum, celomic of cysts pericardium and paracardiac lipomas, it is better visualizes of change of a pleura and small quantities of a liquid in pleural of a cavity.

MRT had no specific attributes allowing to establish the true reason of diseases, to define fabric substratum of pathological formations. The sensitivity MRT was 93.0%, accuracy — 91.4%.

### Резюме

В работе представлены результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов грудной полости у 58 больных и компьютерной томографии (КТ) у 52 больных. Заболевания легких проявлялись рентгенологическими синдромами полости, затемнения и диссеминации. Оценивалась разрешающая способность двух методов, их чувствительность и точность диагностики. Разрешающая способность МРТ была сравнима с таковой КТ в визуализации полостей и затемнений, расположенных в центральных отделах легких, уступая ей в распознавании указанных синдромов, локализовавшихся в периферических отделах. МРТ значительно точнее определяла размеры, форму затемнений, наличие дольчатого строения, перемычек и тканевого детрита. В диагностике диссеминированных процессов в легких, в оценке состояния бронхиального дерева дистальнее VII генерации МРТ значительно уступала КТ.

МРТ точнее определяла прорастание опухолями диафрагмы, перикарда, пищевода, крупных бронхов и сосудов, имела преимущества перед КТ в диагностике перибронхиальных форм рака крупных бронхов, более эффективна в диагностике опухолей средостения, целомических кист перикарда и паракардиальных липом, лучше визуализировала изменения плевры и небольшие количества жидкости в плевральной полости.

МРТ не имела специфических признаков, позволяющих устанавливать истинную причину заболеваний, определять тканевый субстрат патологических образований. Чувствительность МРТ составила 93,0%, точность — 91,4%.

Магнитно-резонансная томография (МРТ), основанная на резонансном поглощении и последующем испускании радиоволн ядрами вещества, помещенного в стабильное магнитное поле, впервые была использована в клинической практике в 1981 г. и за короткое время заняла важное место в ряду методов медицинской диагностики. На сегодняшний день она, безусловно, является методом выбора в диагностике заболеваний головного и спинного мозга, паренхиматозных органов, опорно-двигательного аппарата и органов малого таза [13].

Наиболее значимым преимуществом МРТ в визуализации заболеваний являются широкий динамический диапазон контрастирования изображения мягких тканей, связанный с их различными сигнальными характеристиками, а также полная безвредность исследования для пациента. Возможность получения изображения не только в трансверсальной плоскости, как при компьютерной томографии, но и в сагиттальной, и фронтальной, определяет более высокую разрешающую способность МРТ по сравнению с другими методами медицинской интроскопии [8,10,12].

Использование МРТ при обследовании пациентов с опухолевыми поражениями средостения выявило ее определенные преимущества: во-первых, это способность определять распространенность процесса в мягких тканях, во-вторых, возможность выявления опухолей на ранних стадиях развития [9].

Применение МРТ в диагностике заболеваний паренхимы легких отображено в литературе крайне ограничено, тем не менее *D.H.Carr и соавт.* [7] описали неспецифические изменения в легких при муковисцидозе у детей.

Цель исследования — выявление ранних признаков заболеваний легких, оценка преимуществ и недостатков МРТ в сравнении с компьютерной томографией (КТ), определение показаний к проведению МРТ, определение разрешающей способности методов.

Было обследовано 110 больных (69 мужчин и 41 женщина) в возрасте от 18 до 60 лет (средний воз-

Таблица 1  
Распределение больных по формам заболеваний

Форма заболевания	Основная группа (n=58)		Группа сравнения (n=52)		p
	абс.	%	абс.	%	
Пневмония	10	17,2	9	17,3	>0,05
Пневмосклероз	4	6,9	4	7,7	>0,05
Туберкулез:					
диссеминированный	1	1,7	1	1,9	>0,05
очаговый	1	1,7	1	1,9	>0,05
инфильтративный	4	6,9	4	7,7	>0,05
кавернозный	3	5,2	3	5,8	>0,05
Саркоидоз	1	1,7	1	1,9	>0,05
Первичный рак:					
центральный	9	15,5	9	17,3	>0,05
периферический	8	13,8	8	15,4	>0,05
Метастазы опухолей	2	3,4	2	3,8	>0,05
Эксудативный плеврит	1	1,7	1	>0,05	
Мезотелиома	2	3,4	2	3,8	>0,05
Опухоль средостения	9	15,5	6	11,5	>0,05
Киста перикарда	1	1,7	-	0,0	>0,05
Паракардиальная липома	2	3,4	1	0,05	

раст 39 лет). Всем им накануне была произведена КТ. В основную группу вошло 58 больных, у которых осуществлена МРТ. Группа сравнения была образована из 52 пациентов. Давность заболеваний у пациентов обеих групп была сопоставима. Наибольшее число обследованных составили больные раком легких, туберкулезом, острыми и хроническими заболеваниями легких (табл.1).

Технические условия МРТ органов грудной полости (размер матрицы: 256x256 пиксел)

Показатель	Исследуемая область									
	легкие					средостение				
Название программы	Survey	T1W/RC	T2W/CT+RC	T1W/RC	T2W/CT+RC	Survey	T1W/CT	T2W/CT	T1W/CT	PDW/CT
Проекция	COR	TRA	TRA	COR	TRA	COR	TRA	TRA	COR	TRA
Последовательность импульсов	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	FFE
TR, мс	233	580	857	550	1714	175	857	2000	857	857
TE, мс	25	20	25,80	20	25,80	20	20	30,90	30	20
Угол наклона спинов	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90

Заболевания проявлялись рентгенологическими синдромами полости, затемнения и диссеминации.

МРТ выполнялась на аппарате *Gyrosan T5 II* с напряженностью магнитного поля 0,5 Т.

Исследование проводилось в коронарной (фронтальной) и трансверзальной проекциях. Укладка пациента была следующая: больной лежал на спине с вытянутыми вдоль туловища руками, центрация производилась по уровню зоны патологического процесса. Для исследования использовалась гибкая плоская поверхностная радиочастотная катушка E1 размером 40×30 см, которой обматывалась грудная клетка. При томографии использовались следующие программы: обзорная программа *SURVEY*, затем основные программы *T1W/RC*, *T2W/Ct+RC*, *T1W/RC*, *T1W/CT*, *T2W/CT*, которые выполнялись в двух взаимно перпендикулярных проекциях (табл.2). Для уменьшения артефактов применяли синхронизаторы пульсаций сердца (*ECG-triggering*) и дыхательных движений (*PPU*) с работой измерительных каналов установки.

Применялась апостериорная обработка изображений (увеличение изображения, выделение области интереса, изменение контраста, линейные измерения, раскрашивание в псевдоцветное изображение и др.) как на мониторе аппарата, так и на независимой консоли оператора "*Gyrovew*" с прямой выборкой сканов из памяти томографа.

У 3 пациентов была осуществлена методика динамической МРТ, при которой выполнялись сканы на одном и том же уровне в разные фазы пульсации сердца и крупных сосудов. При этом использовались градиентные последовательности с уменьшенным углом вектора намагниченности с коротким периодом построения импульсов (*TR*). Это позволило проследить ток жидкого содержимого при паракардиальных кистах.

КТ выполнялась на аппарате *Tomoscan LX/Q*; осуществляли поперечные срезы при толщине томографического слоя 10 мм. Экспозиция: напряжение — 120 кВ, ток — 175 мА; шаг сканирования — 5–10 мм.

При оценке разрешающей способности методов пользовались экспертным мнением 6 рентгенологов, прошедших специализацию по КТ и МРТ и имевших большой опыт в рентгенологической диагностике заболеваний органов грудной полости.

Под разрешающей способностью изображения на экране монитора (или твердой копии) подразумевалась его диагностическая содержательность, способность составить целостное представление о получаемом изображении анатомического образования (нормального или патологического). При этом опускалась другая составляющая качества — техническая оценка (контрастность, резкость, отношение сигнал — шум, частотный спектр и др.), при которой применяют объективные методы и используют тест-объекты и измерительные приборы.

При этом под высокой разрешающей способностью имеется в виду уверенное распознавание, средней — недостаточно уверенное, низкой — неуверен-

ное. В первом случае имелась избыточность признаков, информационно согласованных с нозологической формой, что было благоприятно для успешного распознавания. Распознавание таких образований длится 3–10 с с момента обнаружения по типу "мгновенного узнавания". Изображения 3-го типа характеризуются информационной неопределенностью, противоречивостью признаков [2,4].

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке. Для оценки достоверности различий использовали *t*-критерий Стьюдента.

**Синдром полости.** Полости крупного и среднего калибров, располагавшиеся в центральных отделах легкого, выявлялись с одинаковой частотой КТ и МРТ (табл.3).

Полости этих же калибров, но локализовавшиеся в кардиодиафрагмальных углах и верхушках легких, лучше выявлялись на КТ. Мелкие полости различ-

Таблица 3

**Разрешающая способность КТ и МРТ в определении характеристик полостей**

Характеристика полостей	Степень разрешающей способности					
	низкая		средняя		высокая	
	КТ	МРТ	КТ	МРТ	КТ	МРТ
Калибр:						
крупный					+	+
средний		+			+	
мелкий		+			+	
Локализация:						
обычная					+	+
"трудная"		+			+	
Толщина стенок:						
толстые				+	+	
тонкие		+			+	
Форма		+			+	
Внутриполостные перемычки				+	+	
Детрит					+	+
Секвестры					+	+
Жидкое содержимое					+	+
Перикавитарные изменения:						
инфильтрация					+	+
склероз		+			+	
Кальцинаты в стенках				-		+
Дренирующие бронхи					+	+
Количество		+			+	
Точность измерений		+			+	

Примечание. Здесь и в табл.4–6: + высокая разрешающая способность, — полная неспособность метода в определении характеристик синдрома.

ных локализаций, полости с тонкими стенками, а также буллезно-дистрофические полости методом МРТ не визуализировались. При обнаружении полостей и определении их размеров, формы, толщины стенок, наличия внутриполостных перепонок и тканевого детрита возможности МРТ и КТ были практически одинаковы. Жидкое содержимое полостей определялось одинаково успешно обоими методами. При МРТ значительно лучше выявлялись перикавитарные инфильтративные изменения. Склеротические изменения определялись лучше методом КТ. В стенках полостей КТ лучше выявляла кальцинаты. Микровключения для МРТ были не доступны. Дренирующие полости бронхи на МРТ видны неотчетливо, интерпретировать их не представлялось возможным. Изменения плевры и небольшие количества жидкости в плевральной полости лучше визуализировались на МРТ.

**Синдром затемнения.** Затемнения, располагавшиеся в центральных отделах, выявлялись с одинаковой частотой на МРТ и КТ (табл.4). Затемнения таких же размеров, но локализовавшиеся в кардио- и реберно-диафрагмальных углах (местах наибольших дыхательных экскурсий легких), при МРТ были видны менее отчетливо. Затемнения в верхушках легких

и паракостально одинаково отчетливо выявлялись МРТ и КТ. Мелкие (от 10 до 15 мм) затемнения различных локализаций лучше выявлялись на КТ. Возможности МРТ и КТ в определении размеров, формы затемнений, наличия в них перегородок, присутствия капсулы были одинаковы. Визуализация кальцинатов в структуре затемнений методом МРТ была невозможна.

Мелкие участки деструкции (1–3 мм) оказывались не доступными для визуализации методом МРТ, на КТ отчетливо выявлялись такие участки в затемнениях [15]. Участки деструкции более 5 мм выглядели на МР-томограммах как очаги отсутствия сигнала. Так как МРТ позволяла осуществлять исследования в трех плоскостях, при ней значительно точнее определялись размеры и форма затемнений, наличие дольчатого строения, перепонок и тканевого детрита. Мультициклический характер роста, проявлявшийся бугристостью контуров, узловато-дольчатое строение опухолей выявлялись при МРТ значительно отчетливее [3,5].

Получение изображений затемнений в T2-взвешенном режиме позволило изменить клинический диагноз у 2 пациентов: визуализировать паракардиальные липомы, дававшие характерный гиперинтенсивный сигнал, исключив тем самым опухоли переднеднежного средостения. При исследовании окружающей патологическое образование легочной ткани с помощью МРТ удалось выявить дополнительно ее инфильтрацию в 3 случаях, дорожку к корню в 6 случаях, изменения во внутригрудных лимфатических узлах у 5 больных, что явилось дополнительными данными, подтвердившими предполагаемый диагноз активного туберкулеза легких.

При раке в стадии T<sub>3</sub> распространенность инфильтрации главного бронха определялась при МРТ в виде утолщения его стенок, неровности контуров, наличия эндобронхиального компонента опухоли [6]. При инвазии висцеральной плевры на КТ выявлялось ее утолщение и втяжение в месте контакта с опухолью. Сложнее было определить вовлечение париетальной плевры и прорастание грудной стенки. Очевидные симптомы опухолевой инвазии — экстра-торакальный компонент опухоли и деструкция ребра в зоне поражения — лучше определялись при МРТ.

При разграничении стадий рака T<sub>2</sub> и T<sub>3</sub> оценивали взаимоотношение опухоли с медиастинальной плеврой, диафрагмой и перикардом. При КТ было сложно выявить прорастание горизонтальной части диафрагмы [11]. Кроме того, в этой зоне часто встречались артефакты от дыхательных движений. На КТ также трудно было определить инвазию медиастинальной жировой ткани, прорастание перикарда. Лучше это выявлялось с помощью МРТ. При этом признаками медиастинальной инфильтрации были мягкотканые разрастания в средостении, неровность контуров опухоли на границе со средостением, прорастание медиастинальной жировой ткани, пищевода, крупных сосудов.

Таблица 4

**Разрешающая способность КТ и МРТ в определении характеристик затемнений**

Характеристика затемнений	Степень разрешающей способности					
	низкая		средняя		высокая	
	КТ	МРТ	КТ	МРТ	КТ	МРТ
Локализация						
обычная					+	+
"трудная"				+	+	
Форма					+	+
Структура:						
микровключения		-			+	
капсула					+	+
перегородки					+	+
Участки деструкции:						
мелкие		-			+	
средние		+			+	
крупные				+	+	
Детрит					+	+
Состояние контуров:						
"лучистость"					+	+
инфильтрация					+	+
бугристость					+	+
Количество				+	+	
Точность измерений					+	+

Для КТ имелись большие трудности в оценке поражения пищевода, МРТ давала более надежную информацию. МРТ позволяла более точно оценить распространенность опухолевого процесса на соседние органы, а также степень заинтересованности магистральных сосудов.

МРТ в диагностике периферического рака легкого давала возможность оценить состояние контуров, размеров, формы фокуса, инфильтрацию легочной ткани, наличие или отсутствие полости распада в нем; при субплеврально расположенных фокусах инфильтрации результативность МРТ в получении данных о степени вовлеченности в патологический процесс плевры превосходила возможность КТ.

Весьма эффективной оказалась МРТ в диагностике целомических кист перикарда и паракардиальных липом, проявляющих себя при традиционных рентгенологических методах исследования синдромом затемнения [14].

Уточняющая диагностика данной патологии важна ввиду встречающихся осложнений: воспалительных изменений, разрывов, внутренних кровотечений, озлокачествления. Известное значение в уточняющей диагностике имеет пневмомедиастинография. При этом образования могут окаймляться газом, смещаться и четко отделяться от сердца, диафрагмы и

Таблица 5  
Разрешающая способность КТ и МРТ в определении характеристик диссеминаций

Характеристика очагов	Степень разрешающей способности					
	низкая		средняя		высокая	
	КТ	МРТ	КТ	МРТ	КТ	МРТ
Калибр:						
крупный			+		+	
средний		+				+
мелкий		-				+
Локализация:						
обычная			+		+	
"трудная"		-				+
Форма			+		+	
Наличие микродеструкции		-				+
Состояние контуров:						
"лучистость"			+		+	
инфильтрация					+	+
Перинодулярные изменения:						
инфильтрация					+	+
склероз		-			+	
Количество		-			+	
Точность измерений			+		+	

Таблица 6

Разрешающая способность МРТ и КТ в определении состояния бронхиального дерева

Характеристика бронхов	Степень разрешающей способности					
	низкая		средняя		высокая	
	КТ	МРТ	КТ	МРТ	КТ	МРТ
Калибр:						
I—IV					+	+
V—VII					+	+
VIII—XI			-	+		
XII—XIX	+	-				
XX—XXIV			-	-		
Бронхоэктазы:						
мешотчатые	+	-				
цилиндрические		-				+
Сегментарная принадлежность:						
I—V					+	+
V—VII					+	+
VIII—XI			+	+		
XX—XXIV	-	-				
Деформация стенок					+	+
Наличие аденоэктазов	+	-				
Точность измерений					+	+

легкого. Однако такие методы инвазивного исследования чреваты осложнениями.

**Синдром диссеминации.** При диссеминированных процессах на МРТ не удавалось с большой точностью определять локализацию патологического процесса, степень вовлечения в процесс различных слоев легочной ткани (табл.5), а также визуализировать мелкие (до 1–2 мм) кальцинированные очаги. Это было связано с особенностями метода: низкой плотностью протонов в легочной ткани (особенно в паренхиме) и отсутствием МР-сигнала от кальцинированных очаговых теней. Невозможно было выявление мелких участков распада в очагах от 4 мм и более. В то же время "свежие" очаговые тени визуализировались достаточно отчетливо.

При визуализации увеличенных внутригрудных лимфоузлов всех групп МРТ позволила значительно точнее дифференцировать их от сосудистых образований: в T1-взвешенном режиме они выглядели гомогенными образованиями со средним уровнем МР-сигнала, в то время как кровь в сосудах визуализировалась в виде неоднородного сигнала низкой интенсивности.

**Состояние бронхиального дерева.** На МРТ не удавалось более точно, чем при КТ-исследовании, изучать пространственное расположение бронхиальных

Таблица 7

## Результаты МРТ и КТ

Форма заболевания	Основная группа (n=58)		Группа сравнения (n=52)		p
	абс.	%	абс.	%	
Истинноположительные	53	91,4	44	84,6	>0,05
Ложноположительные	1	1,7	3	5,8	>0,05
Ложноотрицательные	4	6,9	5	9,6	>0,05

ветвей, смещение их в различных плоскостях, неравномерность изменений просветов бронхов (табл.6).

МРТ приобретала преимущества при перибронхиальном раке легкого: более отчетливо выявляла утолщение стенок пораженного опухолью бронха и сужение его просвета на этом уровне.

Для оценки эффективности методов МРТ и КТ в диагностике заболеваний проведен сравнительный анализ их результатов [1] (табл.7).

Анализ ложноположительных и ложноотрицательных результатов, полученных при МРТ, показал, что наибольшие сложности в правильной интерпретации возникали при синдроме затемнения. У 1 (1,7%) больного был ложноположительный результат при пневмонии полидолькового объема (был поставлен диагноз периферического рака). При этом контуры затемнений были бугристыми, определялась "лучистость" контуров. Ложноотрицательные результаты при синдроме затемнения встретились при центральном раке (2 случая, 3,4%) и периферическом раке (2 случая, 3,4%), когда структура затемнений была гомогенной, наружные контуры четкими, не отмечалось увеличения регионарных лимфоузлов (были поставлены диагнозы туберкулемы и пневмонии).

Различия в чувствительности и точности диагностики между КТ и МРТ статистически недостоверны (табл.8).

## Выводы

1. Разрешающая способность МРТ сравнима с таковой КТ в визуализации полостей и затемнений, расположенных в центральных отделах легких; уступая ей в распознавании указанных синдромов, локализовавшихся в периферических отделах. МРТ значительно точнее определяет размеры, форму затемнений, наличие дольчатого строения, перемычек и тканевого детрита за счет возможности исследования в трех плоскостях. Паракардиальные липомы дают характерный гиперинтенсивный сигнал при получении их изображений в T2-взвешенном режиме.
2. В диагностике диссеминированных процессов в легких, в оценке состояния бронхиального дерева

Таблица 8

## Эффективность (в %) МРТ и КТ

Метод исследования	Результат	
	чувствительность	точность
Магнитно-резонансная томография	93,0	91,4
Компьютерная томография	89,8	84,6

дистальнее VII генерации МРТ значительно уступает КТ.

3. МРТ точнее определяет прорастание опухолями диафрагмы, перикарда, пищевода, крупных бронхов и сосудов, имеет преимущества перед КТ в диагностике перибронхиальных форм рака крупных бронхов. Она более эффективна в диагностике опухолей средостения, целомических кист перикарда и паракардиальных липом. МРТ лучше визуализирует изменения плевры и небольшие количества жидкости в плевральной полости.
4. МРТ не имеет специфических признаков, позволяющих устанавливать истинную причину заболеваний, определять тканевый субстрат патологических образований, так как сигнальные характеристики тканей неспецифичны: это не позволяет проводить корреляцию с формой патологического процесса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Королюк И.П.* Информативность лучевой диагностики. Мед. радиол. 1993; 10: 37-40.
2. *Найдич Б.Г.* Проблема нестабильности восприятия и интерпретации рентгеновских изображений шаровидных образований легких. Вестн. рентгенол. 1989; 3: 69-74.
3. *Розенштраух Л.С.* Психосоциологические факторы в рентгенодиагностике. Вестн. рентгенол. 1994; 4: 57-59.
4. *Трахтенберг А.Х.* Рак легкого. М.; 1987.
5. *Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х.* (ред.) Ошибки в клинической онкологии. М.; 1993.
6. *Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф.* Рак легкого в Алтайском крае и некоторые вопросы взаимосвязи его с испытаниями ядерных зарядов в атмосфере на Семипалатинском полигоне. Пульмонология 1993; 4: 85-89.
7. *Carr D.H., Keegan J., Bush A.* Magnetic resonance imaging in children with cystic fibrosis. In: 8-th European congress of radiology: scientific programme and abstracts. 1993. 193.
8. *Frija J.* MRI of the mediastinum, lungs and pleura. In: MR: State of the art. 1991. 104-109.
9. *Hacking J.C., Dixon A.K.* Spiral versus conventional CT in soft tissue diagnosis. Eur. J. Radiol. 1992; 15: 224-229.
10. *Higgins C.B., Pettersson H., eds.* Chest and cardiac radiology. London; 1991.
11. *Kundel H.L., Nodine C.F., Krupinski E.A.* Searching for lung nodules. Visual dwell indicates locations of false-positive and false-negative decisions. Invest. Radiol. 1990; 24 (6): 472-478.
12. *Lizler J.* ESDIR: MR imaging and spectroscopy. Eur. Radiol. 1994; 4 (5): 504-507.
13. *Rinck P.A., ed.* Magnetic resonance in medicine. Wien; 1993.
14. *Schild H.H.* MRI. Berlin; 1990.
15. *Zerhouni E.* Computed tomography of the pulmonary parenchyma. An overview. Chest 1989; 95 (4): 901-907.

Поступила 24.04.01

*Н.Р.Палеев, Н.К.Черейская, С.И.Федорова, И.А.Афонасьева*

## **БИФУНКЦИОНАЛЬНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ**

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

BIFUNCTIONAL MONITORING IN PATIENTS WITH COMBINED PATHOLOGY  
OF BRONCHOPULMONARY AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS

*N.R.Paleev, N.K.Chereiskaya, S.I.Fedorova, I.A.Afanasieva*

### Summary

The article discusses problems of diagnosis and treatment of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive bronchitis (COB) combined with ischaemic heart disease (IHD). A bifunctional monitoring method was offered which allowed evaluation of myocardial bioelectric activity under bronchial obstruction. It was shown that worsening of bronchial obstruction is accompanied by rising of myocardial ectopic activity in BA and COB patients irrespective of IHD. Besides that, the ischaemic myocardial disorders were enhanced in BA and COB when combined with IHD.

### Резюме

В статье обсуждаются вопросы диагностики и лечения БА и ХОБ в сочетании с ИБС. Предложен метод бифункционального мониторинга, позволяющий оценить биоэлектрическую активность миокарда при нарушении бронхиальной проходимости. Показано, что у больных БА и ХОБ независимо от наличия или отсутствия ИБС ухудшение бронхиальной проходимости сопровождается повышением эктопической активности миокарда, а при сочетании БА и ХОБ с ИБС помимо этого усугубляются уже имеющиеся ишемические изменения в миокарде.

Для большинства больных в клинике внутренних болезней характерно наличие нескольких сопутствующих или конкурирующих заболеваний, что создает определенные трудности в установлении диагноза, разработке программ медикаментозного лечения [6, 13, 18]. В последнее время многие авторы отмечают рост сочетания хронических болезней бронхолегочной системы и ишемической болезни сердца (ИБС) [12, 17].

В некоторых исследованиях установлено, что у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) чаще (от 57,2 до 66,7%), чем в общей популяции (от 35 до 40%), наблюдаются малосимптомные, в том числе безболевые, варианты ИБС [16, 18]. Кроме того, изменения на ЭКГ конечной части желудочкового комплекса не являются специфическими и могут быть обусловлены как метаболическими сдвигами в миокарде вследствие гипоксии, гипоксемии, изменений кислотно-основного состояния, что свойственно тяжелым формам хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), так и истинной ишемией коронарогенной природы [8].

Как известно, основным клиническим проявлением ХОБЛ является одышка, которая, однако, может быть и признаком ИБС. Поэтому существуют нема-

лые трудности в клинической интерпретации одышки у больных с длительным течением хронических заболеваний бронхолегочной системы, сочетающихся с ИБС [1]. Патогенез бронхообструктивного синдрома в подобных случаях сложен, так как, помимо первичной обструктивной болезни легких, в его генезе могут принимать участие и другие механизмы: нарушение легочной гемодинамики вследствие левожелудочковой недостаточности с отеком легочного интерстиция, стенки бронхов и т. д.

Лечение больных с сочетанной патологией всегда представляет определенные трудности, что может быть связано с возрастающим риском ятрогенного воздействия [7, 15, 19]. В частности, известно, что кортикостероиды, являясь базовыми препаратами при лечении бронхиальной астмы (БА), изменяют метаболизм липидов в сторону повышения холестерина липопротеидов низкой плотности, способствуя тем самым прогрессированию атеросклероза [9, 14]. Известен ряд негативных побочных действий теофиллина, в частности на сердечно-сосудистую систему [6, 11].

В последние годы препаратами выбора в качестве бронходилататоров стали  $\beta_2$ -агонисты. В литературе приводятся противоречивые данные о их воздействии

на миокард при изолированных ХОБЛ [20,22], а также при сочетании их с ИБС [1,18,23]. В практической работе предпочтение отдается препаратам с наибольшей селективностью, в частности сальбутамолу.

Вместе с тем, по мнению большинства исследователей, селективность  $\beta_2$ -агонистов носит дозозависимый характер [3,15,20]. При увеличении дозы препарата стимулируются и  $\beta_1$ -рецепторы сердца, что в свою очередь вызывает увеличение силы и ЧСС, ударного и минутного объемов сердца, закономерно повышается потребность миокарда в кислороде [4]. Кроме того, стимуляция  $\beta_1$ -рецепторов миокарда вызывает повышение проводимости, автоматизма и возбудимости, т.е. возбуждение эктопической активности сердца [10].

Еще одним механизмом, способствующим нарушению ритма сердца при использовании  $\beta_2$ -агонистов, может быть гипокалиемия, так как биохимическая помпа, обеспечивающая поступление калия в клетку, активируется агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов [4].

В ряде исследований показано, что систематическое бесконтрольное применение этих препаратов повышает смертность при ХОБЛ, особенно у лиц пожилого возраста ввиду наличия сопутствующей ИБС [2,13,7]. Бесконтрольное применение  $\beta_2$ -агонистов особенно опасно при тяжелых формах ХОБЛ, осложненных гипоксемией, на фоне которой их кардиотоксическое действие возрастает, увеличивая риск смерти [5,21].

Вместе с тем  $\beta_2$ -агонисты остаются наиболее мощными бронхоспазмолитиками, являясь важнейшими препаратами для лечения ХОЗЛ; многие авторы полагают, что при правильном режиме дозирования они не вызывают аритмогенного эффекта и не усугубляют уже имеющиеся нарушения сердечного ритма [3].

Целью настоящего исследования было изучение связи между функциональным состоянием дыхательной и сердечно-сосудистой систем при изолированных формах БА и хронического обструктивного бронхита (ХОБ), а также при их сочетании с ИБС методом бифункционального мониторингирования на фоне приема сальбутамола.

### Материалы и методы исследования

С целью одновременного контроля бронхиальной проходимости и биоэлектрической активности миокарда при назначении бронхоспазмолитиков нами предложен метод бифункционального мониторингирования, включающий параллельное ЭКГ-мониторирование по Холтеру и пикфлоуметрию. Обследовано 25 больных в возрасте от 42 до 62 лет, из которых 14 страдали БА средней тяжести, 8 — тяжелого течения, а 3 — ХОБ. Всем пациентам выполнено полное клинико-инструментальное обследование (ЭКГ, ЭхоКГ, велоэргометрическая проба, холтеровское мониторирование, у ряда больных коронарография), по результатам которого у 10 пациентов, составивших

1-ю группу, была верифицирована ИБС. 15 больных БА и ХОБ без ИБС составили 2-ю группу. Группы были идентичны по полу и возрасту.

Пикфлоуметрия выполнялась с помощью пикфлоуметра фирмы "Clement Clarke" (Англия) по общепринятой методике.

ЭКГ-мониторирование по Холтеру проводили на приборах "SCHILLER" MT-7 Holter (Швейцария) и "Икар", версия "AICARK" АО "Медиком" (Россия) в 2- и 3-канальном режиме в течение 24 ч.

Исследование начиналось в 15 ч, за 8 ч до этого отменялись все  $\beta_2$ -агонисты. В 7 ч следующего дня обследуемый ингалировал 200 мкг сальбутамола и в последующем фиксировал изменения в самочувствии и показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ) на графике.

При анализе полученных результатов оценивались динамика бронхиальной проходимости, пик эффективности сальбутамола по пикфлоуметрии, изменения сегмента ST, нарушения автоматизма, возбудимости и электрического проведения импульса в миокарде по ЭКГ.

### Результаты и обсуждения

При анализе бронхиальной проходимости после ингаляции сальбутамола (через 30, 60, 120, 240 мин) были получены следующие данные: у 1 больного наблюдался прирост показателей ПСВ на 15%, у 20 (80%) прирост был ниже 15%, а у 4 (16%) отсутствовал. Среднее увеличение ПСВ в обеих группах после ингаляции сальбутамола составило 10%.

Следует отметить, что у 15 (71,4%) из 21 пациента улучшение бронхиальной проходимости отмечалось сразу же после ингаляции сальбутамола, а у 6 (28,6%) — через 2 ч, т.е. на пике концентрации препарата в сыворотке крови.

При анализе исходного состояния биоэлектрической активности миокарда до ингаляции сальбутамола у больных БА и ХОБ в сочетании с верифицированной ИБС (1-я группа) достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) регистрировались единичные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) и желудочковые парасистолы (ЖП), желудочковые нарушения ритма высоких градаций (3–4-й класс по классификации Lown-Wolff). У больных БА и ХОБ (2-я группа) достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) отмечалась предсердная эктопическая активность в виде предсердных экстрасистол (ПЭ) и предсердных парасистол (ПП), а также пароксизмов предсердной тахикардии (ПТ).

При непрерывном ЭКГ-наблюдении (рис. 1, 2) в течение первых 30 мин после ингаляции сальбутамола в обеих группах отмечено уменьшение числа больных с единичными ПЭ и ПП почти вдвое. У больных 1-й группы групповая ПЭ и ПП исчезли полностью, а во 2-й группе сохранялись у 1 пациента, что составило 6,7% от числа обследованных лиц. Желудочковая эктопическая активность полностью исчезла у больных 2-й группы, у больных 1-й группы прекрати-

# Беротек® Н

## дозированный аэрозоль



### Беротек® :

- один из наиболее часто применяемых бронхолитиков в России
- быстрое и мощное бронхолитическое действие
- выраженный бронхолитический эффект

### Новая форма – Беротек® Н:

- бесфреоновый дозированный ингалятор
- не разрушает озоновый слой Земли
- безопасен для окружающей среды

### Беротек® Н:

полностью идентичен Беротеку® по

- действующему веществу
- по мощности и скорости наступления эффекта



Беротек® Н (Berotec®N) фенотерол, бронходилататор из группы селективных  $\beta_2$ -адреномиметиков.

**Показания:** симптоматическое лечение бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита. **Режим дозирования:** одна-две ингаляционные дозы на прием, но не более 8 доз в день. **Форма выпуска:** дозированный аэрозоль, баллон 10 мл (200 доз), 100 мкг/доза. **Противопоказания:** гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардия. Гиперчувствительность к фенотерола гидробромиду или неактивным компонентам дозированного аэрозоля. **Побочные эффекты:** наиболее часто – мелкий тремор скелетных мышц, нервозность, тахикардия, головокружение, головная боль и сердцебиение.

Более подробная информация приведена в инструкции к препарату.

Регистрационное удостоверение П№ 011310/01-1999. Дата регистрации: 10.08.1999.

Представительство Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ  
117049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1  
Тел. (095) 788 61 40, факс (095) 788 61 41



Boehringer  
Ingelheim

Таблица 1

Динамика показателей биоэлектрической активности миокарда у больных БА и ХОБ в сочетании с ИБС после ингаляции сальбутамола ( $M \pm m$ )

Параметр	До ингаляции	Через 5 мин после ингаляции	Через 2 ч после ингаляции
$R-R$ , с	$0,702 \pm 0,131$	$0,805 \pm 0,152$	$0,835 \pm 0,117$
$PQ$ , с	$0,148 \pm 0,011$	$0,150 \pm 0,019$	$0,152 \pm 0,012$
$QRS$ , с	$0,087 \pm 0,003$	$0,082 \pm 0,004$	$0,084 \pm 0,004$
$QT$ , с	$0,342 \pm 0,023$	$0,351 \pm 0,010$	$0,364 \pm 0,015$
$ST-1$ , мВ	$-0,118 \pm 0,010$	$-0,084 \pm 0,008$	$-0,054 \pm 0,013$
$ST-2$ , мВ	$-0,120 \pm 0,004$	$-0,080 \pm 0,003$	$-0,032 \pm 0,017$

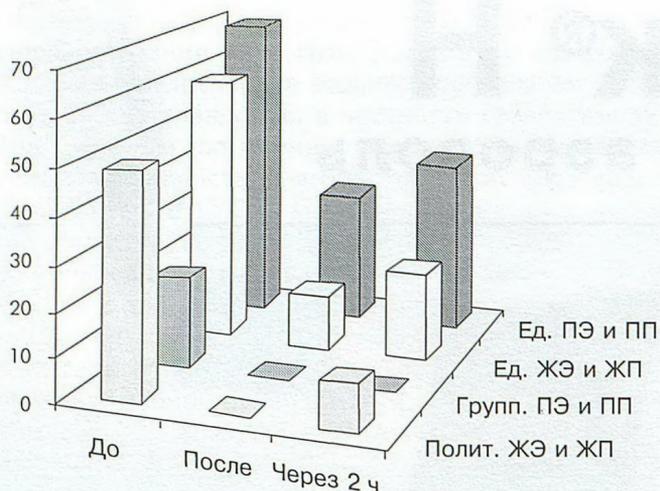


Рис.1. Частота нарушений сердечного ритма у больных 1-й группы до, после и через 2 ч после ингаляции сальбутамола.

Здесь и на рис.2: ПЭ — предсердная экстрасистолия, ПП — предсердная парасистолия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ЖП — желудочковая парасистолия.

лась регистрация нарушений ритма высоких градаций и снизилась частота встречаемости единичных ЖЭ и ЖП с 60 до 10%.

Через 2 ч после ингаляции сальбутамола при анализе 30-минутного фрагмента ЭКГ в 1-й группе отмечалось недостоверное увеличение числа больных с единичными ПЭ, ПП, ЖЭ, ЖП и политопными ЖЭ и ЖП. У больных 2-й группы сохранялся достигнутый уровень снижения единичных ПЭ, ПП, полностью прекратилась регистрация групповых ПЭ, ПП и пароксизмов ПТ, не возобновлялась желудочковая эктопическая активность.

Наблюдалась однонаправленность изменений ЧСС в обеих группах обследованных. Достоверных различий временных интервалов  $R-R$ ,  $PQ$ ,  $QRS$ ,  $QT$  между группами больных не получено (табл.1).

У больных 1-й группы ингаляция сальбутамола вызывала замедление синусового ритма на 16,7% от

исходной величины. Средняя ЧСС до ингаляции сальбутамола составила 85,7 в 1 мин, через 5 мин после ингаляции — 74,5 в 1 мин, через 2 ч — 71,4 в 1 мин. Во 2-й группе отмечено замедление синусового ритма на 14,3%. Средняя ЧСС до ингаляции составила 83,3 в 1 мин, после ингаляции: через 5 мин ЧСС 75,9 в 1 мин, через 2 ч ЧСС 71,4 в 1 мин. Динамика временных интервалов  $PQ$ ,  $QRS$ ,  $QT$  после ингаляции сальбутамола соответствовала динамике ЧСС.

Анализ параметров сегмента  $ST$  для выявления возможных изменений ишемического типа проводился путем определения положения на ЭКГ трех точек: точки  $ST-0$  — точки изоэлектричности на сегменте  $PQ$ ; точки  $ST-1$  — точки  $J$  на расстоянии 45 мс от вершины зубца  $R$ ; точки  $ST-2$  — на расстоянии 60 мс от точки  $ST-1$ . Для оценки степени смещения сегмента  $ST$  использовался сравнительный компьютерный анализ взаимного положения точек  $ST-1$ ,  $ST-2$  с точкой  $ST-0$ . Для оценки формы сегмента  $ST$  по уровню его наклона проведено сравнение взаимного положения точек  $ST-1$  и  $ST-2$  (табл.2).

Таблица 2

Динамика показателей биоэлектрической активности миокарда у больных БА и ХОБ ( $M \pm m$ )

Параметр	До ингаляции	Через 5 мин после ингаляции	Через 2 ч после ингаляции
$R-R$ , с	$0,721 \pm 0,201$	$0,790 \pm 0,103$	$0,844 \pm 0,122$
$PQ$ , с	$0,152 \pm 0,021$	$0,153 \pm 0,008$	$0,154 \pm 0,011$
$QRS$ , с	$0,082 \pm 0,005$	$0,084 \pm 0,003$	$0,083 \pm 0,005$
$QT$ , с	$0,359 \pm 0,021$	$0,361 \pm 0,016$	$0,366 \pm 0,022$
$ST-1$ , мВ	$-0,034 \pm 0,011$	$-0,011 \pm 0,008$	$-0,005 \pm 0,005$
$ST-2$ , мВ	$-0,021 \pm 0,009$	$-0,006 \pm 0,007$	$-0,000 \pm 0,000$

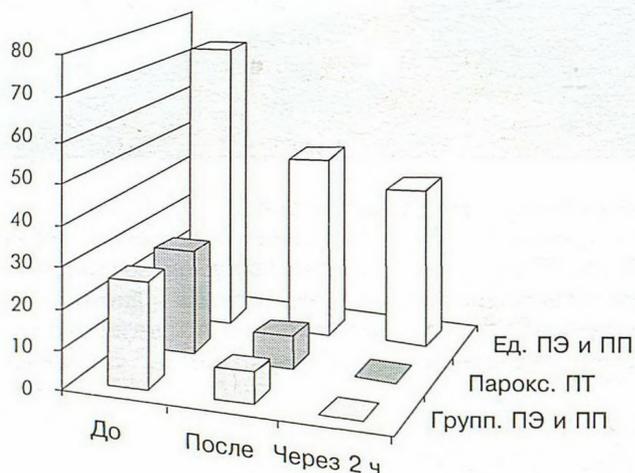


Рис.2. Частота нарушений сердечного ритма у больных 2-й группы до, после и через 2 ч после ингаляции сальбутамола.

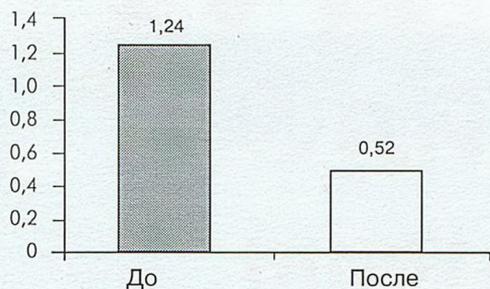


Рис.3. Выраженность депрессии сегмента ST у больных 1-й группы до и после ингаляции сальбутамола.

У 6 (60%) больных 1-й группы изменения сегмента ST были признаны "ишемическими", при этом в 2 случаях наблюдался косонисходящий и в 4 — горизонтальный тип смещения с депрессией более 0,10 мВ. У 4 больных этой группы глубина смещения ST составила менее 0,10 мВ (от 0,05 до 0,09 мВ), однако форма смещения ST по косонисходящему типу, продолжительность эпизодов более 60 с и динамика формы смещения после ингаляции сальбутамола позволили отнести ее в группу "диагностически значимых смещений ST".

Во 2-й группе у 11 (73,3%) больных отмечены изменения сегмента ST, признанные смещениями "не ишемического типа", так как глубина смещения не превышала 0,05 мВ, а форма смещения соответствовала типу плавного наклона косовосходящей депрессии ST.

После ингаляции сальбутамола у больных 1-й группы уменьшилась степень выраженности смещения сегмента ST (рис.3), однако уровень депрессии составил более 0,05 мВ. Форма смещения во всех случаях приблизилась к горизонтальной, при этом более манифестные изменения претерпела точка SR-2. Через 2 ч после ингаляции сальбутамола отмечена дальнейшая положительная динамика сегмента ST — приближение точек ST-1 и ST-2 к изолинии. Обращало на себя внимание изменение горизонтальной формы смещения ST на косовосходящий тип смещения.

У больных 2-й группы через 5 мин и через 2 ч после ингаляции сальбутамола отмечено приближение точек ST-1 и ST-2 к изолинии, при этом форма смещения сегмента ST на всех этапах наблюдения соответствовала типу плавного наклона косовосходящей депрессии ST.

Таким образом, у больных БА и ХОБ в сочетании с верифицированной ИБС наблюдается специфика динамики сегмента ST после ингаляции сальбутамола. Эволюция сегмента ST сразу после ингаляции сальбутамола происходит через горизонтальный тип депрессии, который сохраняется на протяжении 30 мин после ингаляции. Такая динамика формы ST в 1-й группе отмечалась как у больных с исходной депрессией ST более 0,10 мВ, так и больных со смещением ST от 0,05 до 0,09 мВ, что позволило нам отнести 4 больных с косонисходящим типом смещения ST 0,05–0,09 мВ в группу "диагностически значимых смещений ST".

## Заключение

Предложенный нами метод бифункционального мониторинга (параллельное ЭКГ-мониторирование по Холтеру и пикфлоуметрия) позволяет получить важную информацию о взаимном влиянии дыхательной и сердечнососудистой систем, особенностях ответа этих систем на различные фармакологические средства, используемые для лечения как болезней органов дыхания, так и сердечно-сосудистой системы. В частности, данный метод позволяет оценить биоэлектрическую активность миокарда при нарушении бронхиальной проходимости и эффект от бронхолитиков. У больных БА и ХОБ, независимо от наличия или отсутствия ИБС, ухудшение бронхиальной проходимости способствует повышению эктопической активности миокарда, а при сочетании БА и ХОБ с ИБС, помимо этого, усугубляет уже имеющиеся ишемические изменения миокарда.

Применение метода бифункционального мониторинга особенно важно для больных, которым по определенным показаниям (обострение болезни) назначаются максимальные дозы  $\beta_2$ -агонистов. В то же время наши исследования указывают на то, что сальбутамол в терапевтической дозе оказывает не только бронхоспазмолитический эффект, но и приводит к уменьшению признаков повышенной эктопической активности миокарда, имевшейся до этого.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев З.К. Особенности клинического течения и диагностики ИБС на фоне хронических обструктивных заболеваний легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Днепропетровск; 1991.
2. Аля Хусейн Мади Аль-Салами. Клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы больных в пожилом и старческом возрасте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 1992.
3. Кажновский И.М., Маринин В.Ф., Сорокина Л.А., Маркова З.С. Кардиомониторирование у больных бронхиальной астмой на фоне приема сальбена. Тер. арх. 1996; 68 (3): 50–52.
4. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. М.: Медицина; 1993; т.2: 285–332.
5. Beasley R. Beta-agonists and New Zealand asthma mortality. Lancet 1991; 337 (9747): 982–983.
6. Costa R., Marino A. Recent acquisitions on the pharmacology and therapeutic uses of theophylline with special reference to cardiovascular effects. Clin. Ter. 1991; 136 (4): 233–244.
7. Dijkman J.H., Leiden M. The use of beta-agonists and the risk of death from asthma. Eur. Respir. Topic 1994; 1 (1): 18.
8. Droste C., Roskamm H. Silent myocardial ischemia. Am. Heart J. 1989; 118 (5): 1087–1092.
9. Ernst P., Spitzer W., Suissa S. et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. J.A.M.A. 1992; 268: 3462–3464.
10. Hall I.P., Woodhead M. Johnston D.A. Effect of nebulised salbutamol on cardiac arrhythmias in subjects with severe chronic airflow obstruction - a controlled study. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141 (4, pt 2): 752.
11. Katz A., Buskila D., Sukenik S. Oral mexiletine-theophylline interaction. Int. J. Cardiol. 1987; 17 (2): 227–228.
12. Lewczuk J., Piszko P. Chronic obstructive lung disease and ischemic heart disease. Pneumonol. Pol. 1989; 57 (6): 377–380.
13. Mikhail M.S., Hunsinger S.Y., Goodwin S.R., Loughlin G.M. Myocardial ischemia complicating therapy of status asthmaticus. Clin. Pediatr. 1987; 26 (8): 419–421.

Только  
**Флуимуцил®**  
(N-ацетилцистеин)  
выдержал экзамен...



**Единственный муколитик  
с доказанными  
антиоксидантными  
свойствами**

  
**Zambon Group**

Россия, 119002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17  
Тел.: (095) 933-3830, 933-38-32  
Тел./факс: (095) 933-3831  
<http://www.zambon.ru>

# 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**

14. *Milton J.* Complications of corticosteroids. *Br. J. Hosp. Med.* 1996; 55 (3): 147.
15. *Myers K.E., Bogden P.E.* Bronchodilators for patients with ischemic heart disease. How to avoid complications? *Postgrad. Med.* 1989; 86 (5): 324–326.
16. *Petrov D.* The clinico-diagnostic and therapeutic problems of patients with bronchial asthma combined with ischemic heart disease. *Vntr. Boles.* 1989; 28 (6): 21–25.
17. *Rawson N.S., Malcolm E.* Validity of the recording of ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease in the Saskatchewan health care datafiles. *Stat. Med.* 1995; 14 (24): 2627–2643.
18. *Rudoff G.* Clinical problem solving: the appropriate degree of diagnostic certainty? *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (8): 538.
19. *Schaner J., Harksel B., Harksel K.* Effect of secondary bronchopulmonary disease on the performance and course of rehabilitation of patients with myocardial infarct. *Z. Ges. Inn. Med.* 1987; 42 (7): 182–187.
20. *Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G. et al.* Regular inhaled  $\beta$ -agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391–1396.
21. *Sears V.R.* Exacerbations of asthma in patients on salmeterol. *Ibid.* 1991; 337 (8746): 234.
22. *Spitzer W.O., Suissa S., Ernst P. et al.* The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 501–506.
23. *Toren K., Lindholm N.B.* Do patients with severe asthma run an increased risk from ischemic heart disease? *Int. J. Epidemiol.* 1996; 25 (3): 617–620.

Поступила 19.04.01

© ГУЗИКОВ А.Л., ЧУЧАЛИН А.Г., 2003

УДК 616.24:007

*А.Л.Гузи́ков, А.Г.Чучалин*

## ИНФОРМАЦИОННО-КОНСУЛЬТАТИВНАЯ СИСТЕМА ПО ПУЛЬМОНОЛОГИИ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

INFORMATIVE-AND-CONSULTATIVE SYSTEM IN PULMONOLOGY

*A.L.Guzikov, A.G.Chuchalin*

### Summary

The article discusses a model of informative-and-consultative system (ICS) in pulmonology developed in Pulmonology Research Institute and intended for practitioners and medical students.

Modern medicine involves great knowledge. Pulmonology integrates a lot of specialties in such fields as respiratory failure, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, etc. It is a problem for a medical student, a rising pulmonologist, a general practitioner and a specialist of another field of medicine to acquire constantly growing pulmonologic knowledge. The aim of this study was to develop a ICS structure adapted for the permanently enlarging and changing knowledge in pulmonology and handling it according to the evidence-based medicine.

### Резюме

В статье рассматривается модель информационно-консультативной системы (ИКС) по пульмонологии для врачей и студентов, созданной в НИИ пульмонологии Минздрава РФ.

Известно, что в настоящее время медицина располагает большим количеством знаний. Только в пульмонологии можно насчитать множество узких специалистов, например в таких областях, как дыхательная недостаточность, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких т.д. Несложно представить, что студенту, начинающему врачу-пульмонологу, врачу общей практики и специалистам в других областях медицины трудно проследить постоянно возрастающий поток знаний в области пульмонологии. Целью работы явилось создание структуры ИКС, которая была бы адаптирована к постоянно возрастающим и изменяющимся знаниям в области пульмонологии и трактовала знания с позиции медицины доказательств.

В последние годы во всем мире наблюдается стремительное развитие электронных информационных технологий. В XXI веке человечество открывает

новый вид представления информации — электронную информацию. Компьютерные информационные технологии все быстрее и глубже охватывают чело-

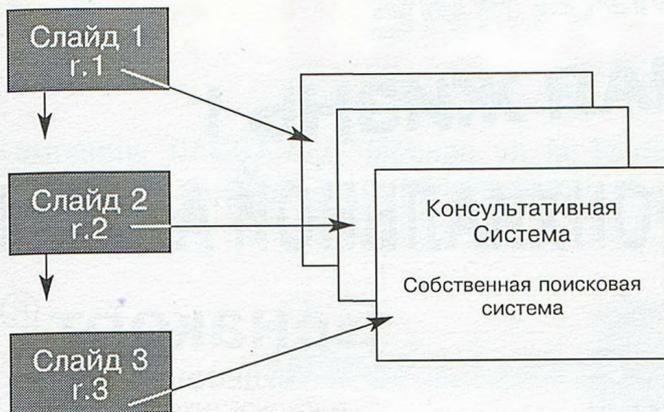


Рис.1. Схема.

г.1, г.2, г.3 — гиперссылки 1, 2, 3, которые ведут на определенные документы консультативной системы.

веческие умы и ставят новые задачи в развитии современных наук. Структура электронных информационных технологий открывает для медицины поистине огромные возможности быстрого, эффективного развития.

### Гипермедиа системы

Информационно-консультативная система (ИКС) по пульмонологии относится к гипермедиа системам. Мультимедиа сегодня понимается как интегрированная компьютерная среда, позволяющая использовать наряду с традиционными средствами взаимодействия человека и ЭВМ (алфавитно-цифровой и/или графический дисплей, принтер, клавиатура и т.д.) новые возможности: звук (живой человеческий голос, музыку и др.), видеоролики, озвученную мультипликацию и т.д. Когда элементы мультимедиа определены на основе сети гипертекста, можно говорить о гипермедиа. В настоящее время не существует единой методологии, а тем более технологии разработки гипермедиа (ГМ)-систем. Такое состояние характеризуется как *no science, rather art*, т.е. не наука, а искусство. Однако первые подступы к созданию технологии уже сделаны (Кирмайкл, 1994; Рейсман, 1991), и разработки в этой области продолжают активно развиваться [1].

Традиционно процесс разработки ГМ-систем включает: фаза 1 — проектирование и разработка структуры и отдельных фрагментов ГМ-приложения, включая звуковые и видеоролики, программное окружение. Фаза 1 — наиболее трудоемкий по времени и человеческим ресурсам период. Эту фазу, как правило, осуществляет команда, состоящая из менеджера, специалиста по системам обучения, эксперта предметной области, дизайнера, системного аналитика, сценариста, программиста.

Фаза 2 включает разработку ГМ-приложения специальными программными средствами (*Delphi, C++* и т.д.).

Фаза 3 — тестирование ГМ-приложения.

Фаза 4 — это производство готовых компакт-дисков [1].

### Основной сценарий ИКС по пульмонологии

Понятно, что сценарии представления знаний в гипермедиа- и мультимедиа системах, а также программные сценарии различны (далее "сценарий" означает совокупное понятие — сценарий представления знаний и программный сценарий). Ниже приведены две медицинские иностранные организации (в России данных о разработке подобных систем нет), которые разрабатывают информационные системы близкие к сценарию, разработанному в ИКС по пульмонологии. Американским торакальным обществом (*American Thoracic Society*) разработаны информационные системы: *ATS, The 7th Clinical State of the Art Review Course*. Европейским институтом



Рис.2. Общие принципы отбора информации в ИКС по пульмонологии.

Инженер по знаниям (аналитик) — специалист в области искусственного интеллекта, выступающий в роли промежуточного буфера между экспертом и базой знаний [1].

# СВОБОДНОЕ ДЫХАНИЕ - ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ!

## КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ



### Бенакорт®

БУДЕСОНИД  
глюкокортикостероид  
для базисной терапии  
бронхиальной астмы

### Сальбен®

САЛЬБУТАМОЛ  
высокоэффективный  
стимулятор  
 $\beta_2$ -адренергических  
рецепторов

### Сальгим®

САЛЬБУТАМОЛ  
высокоэффективный  
стимулятор  
 $\beta_2$ -адренергических  
рецепторов

### Сальтос®

САЛЬБУТАМОЛ  
селективный стимулятор  
 $\beta_2$ -адренергических рецепторов  
с пролонгированной  
бронхолитической активностью

### Биастен®

высокоэффективная  
комбинация  
глюкокортикостероида  
и  $\beta_2$ -агониста

### Пульмотест®

ОПРЕДЕЛИТЕЛЬ ОБЪЕМНОЙ СКОРОСТИ  
ПОТОКА ВОЗДУХА ПРИ ВЫДОХЕ

### Небулайзер ВОЯЖ

КОМПРЕССОРНЫЙ АЭРОЗОЛЬНЫЙ ИНГАЛЯТОР

ДОСТУПНЫЕ ЦЕНЫ  
ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО

ГЛУБОКИЙ СОН БЕЗ ПРИСТУПОВ  
ЛЕГКОЕ УТРЕННЕЕ ДЫХАНИЕ  
РЕГУЛЯРНАЯ АКТИВНАЯ РАБОТА  
ПОЛНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ С НОРМАЛЬНЫМ КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ,  
БЕЗ ЭКСТРЕННЫХ ВЫЗОВОВ ВРАЧА  
ОТСУТСТВИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ



**ПУЛЬМОМЕД**

Производство лекарственных препаратов  
для базисной терапии бронхиальной астмы

119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, корп. 3, этаж 3. Тел/факс (095) 954-6550.

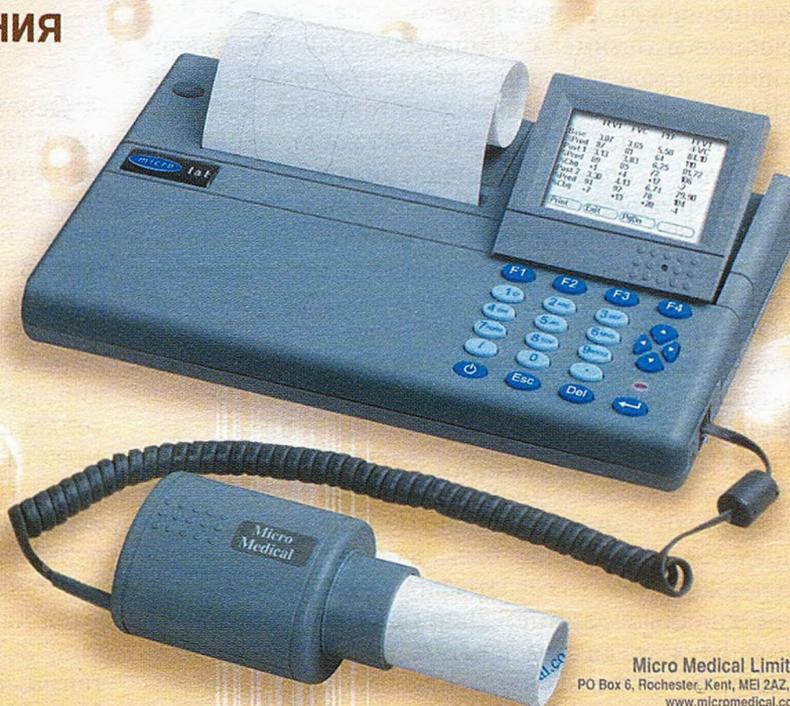
# Lassamed

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

ПРЕДСТАВЛЯЕТ

## Новый MICRO LAB

- Ввод буквенно-цифровых значений
- Экран высокого разрешения
- Тесты ЖЕЛ и ФЖЕЛ  
на вдохе и выдохе
- 38 показателей
- Программа для детей  
в режиме игры
- Оценка бронхиального  
сопротивления
- Память на 1000 тестов



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

Micro  
Medical

## Золотой стандарт спирометрии

А также:

- Турбинный датчик, не требующий калибровки
- Кривые поток/объем, объем/время
- Динамика до- и после приема бронхолитиков
- Должные значения для детей и взрослых
- Возможность подключения к ПК



Гарантийное и постгарантийное сервисное  
обслуживание, обучение, ремонт

10 ЛЕТ  
МЫ ЛЕТАЕМ  
СТАВИМ ТОЧНЫЙ ДИАГНОЗ

здоровья (*European institute of Healthcare*) в области респираторной медицины разработаны информационные системы: *Respiratory Infections, Early Detection, Academic Year 2000–2001*. Схожесть в сценарии заключается в следующем: основа — лекционный материал, структурная единица лекции — слайд, лекция поделена на отрезки времени, каждому отрезку времени соответствует определенный слайд.

Такой сценарий построения информационных систем предполагает следующие возможности для изучения материала лекции:

- изучение только необходимых данных лекционного материала, без прослушивания лекции от начала до конца,
- повторное изучение лекции или ее части,
- отсутствие строгих временных рамок для изучения лекции или ее части.

Подобные мультимедиа (гипермедиа)-системы являются новым средством для эффективного внедрения в обучение врача актуальных материалов конгрессов, семинаров, лекций [3]. Исследование, проведенное *K.Gawad и соавт.* [4], показывает, что мультимедиа (гипермедиа)-системы с подобным сценарием положительно оценивает 81% врачей. Внимательный читатель, скорее всего, заметил, что вышеуказанные системы были определены как информационные. Отличием представления знаний в ИКС по пульмонологии является введение сценария "Консультативная система".

### Консультативная система

Консультативная система в ИКС по пульмонологии представлена в виде базы данных, которая может содержать текстовые, графические, аудио, видео и анимационные данные. Данные консультативной системы служат для раскрытия тех моментов лекции, которые не освещаются или освещаются в лекции неполно, однако необходимы для более полного погружения слушателя в лекционный материал. В частности, если лектор (эксперт) дает ссылку на какой-либо симптом или приводит данные Американского торакального общества (АТО), то в консультативной системе содержится описание этого симптома и краткое описание АТО с электронным адресом в интернете. Каждому отрезку времени лекции, которая связана со структурной единицей лекции (слайд), соответствуют определенные документы консультативной системы. Таким образом, переход к необходимому документу в консультативной системе может осуществляться не только с помощью поиска необходимого документа, но и из лекции по гиперссылке (рис.1).

### Принципы отбора информации в ИКС по пульмонологии

Данные в ИКС по пульмонологии отбирались по следующему принципу: включение строго выверен-

ных данных с позиции медицины доказательств, отражение состояния проблемы на сегодняшний день, отражение общей мировой тенденции развития, включение глубокого исторического анализа развития.

С точки зрения современных компьютерных технологий ИКС по пульмонологии должна содержать: 1) базу данных для внесения материалов — текста, изображений, звука и видео; 2) организацию справочных материалов по медицинским терминам, которые встречаются в ИКС по пульмонологии; 3) систему для реализации логических гиперссылок между мультимедийными данными; 4) поисковую систему; 5) интуитивно-понятную логическую модель для конечного пользователя и должна соответствовать современным требованиям к гипермедиа-приложениям.

### Описание ИКС по пульмонологии

Основой первой ИКС по пульмонологии (Пульмонология, 2001) явились современные знания по диагностике, дифференциальной диагностике и лечению таких заболеваний, как пневмония, бронхиальная астма и ХОБЛ, которые представлены в виде лекций. Знания лекционного материала дополнены консультативной системой. Лекции освещают современные проблемы пульмонологии как в России, так и в мире в целом, в них проведен глубокий исторический анализ развития пульмонологии и отражены тенденции развития с позиции медицины доказательств. Лекции основаны на строгих научных данных, что соответствует основным положениям и строгому подходу для обработки знаний в ИКС по пульмонологии.

Знания в первой ИКС по пульмонологии базируются на 5 лекциях: 1. Исторические аспекты пневмонии; 2. Инфекция нижних отделов дыхательных путей; 3. Новые методы лечения бронхита; 4. Тяжелая бронхиальная астма; 5. Дифференциальная диагностика БА и ХОБЛ.

#### Описание раздела ИКС по пульмонологии — "Исторические аспекты пневмонии"

В наше время, к сожалению, не уделяется достаточного внимания историческим сведениям о той или иной болезни. Большая часть врачей не знакомы с историческими моментами диагностики и лечения того или иного заболевания. Данный факт может послужить основой для постановки ошибочного диагноза или не правильно подобранного лечения, так как, не зная успехов и заблуждений медицины прошлого, не уделяя внимание общей ситуации по заболеванию в настоящее время, как правило, трудно правильно оценить и трактовать заболевание. Задача раздела ИКС по пульмонологии "Исторические аспекты пневмонии" состоит в том, чтобы привлечь внимание медицинского общества к актуальнейшей проблеме российского здравоохранения — пневмонии. Данные раздела ИКС по пульмонологии "Исто-

рические аспекты пневмонии" разделены на 4 части: 1. Трактовка и диагностика пневмонии в добактериальный период, до открытий Луи Пастера и внедрения в клиническую практику; 2. Значительное улучшение качества диагностики и мониторингования больных с пневмонией при внедрении в медицинскую практику рентгенографии; 3. В периоды военных кампаний происходит резкое обострение медицинских проблем. В этой части проведен анализ трактовки пневмонии на различных этапах истории войн; 4. Проблема пневмонии в современном российском здравоохранении: утратила эта тема актуальность или продолжает привлекать к себе пристальное внимание в плане диагностики, исходов лечения и прогноза течения больных, страдающих пневмонией.

*Описание раздела ИКС по пульмонологии —  
"Новые методы лечения бронхита"*

В разделе приведены строгие данные по лечению ХОБЛ. Раздел состоит из 6 логических частей:

1. Первая часть посвящена протоколу оптимизации ингаляционной терапии у больных с ХОБЛ и тяжелой бронхиальной астмой,

2. Исторические сведения об использовании в лечении ХОБЛ ингаляционных глюкокортикостероидов. В этой части приведены данные по исследованиям ингаляционных глюкокортикостероидов (далее ИГКС) с 1980 по 2000 г.,

3. На основании анализа по исследованиям ИГКС с 1980 по 2000 г. сделаны следующие выводы о роли препаратов в лечении ХОБЛ:

- назначение ИГКС при ХОБЛ способствует улучшению ОФВ<sub>1</sub> в первые 3–6 мес. При назначении ИГКС при ХОБЛ сроком на 1 год и более улучшение ОФВ<sub>1</sub> не наблюдается;
- назначение ИГКС при ХОБЛ влияет на регрессию некоторых симптомов, однако нет эффективного контроля заболевания;
- при назначении ИГКС происходит уменьшение количества обострений ХОБЛ;
- не доказано влияние ИГКС на качество и продолжительность жизни больных с ХОБЛ;
- ИГКС не предотвращают прогрессирование обструкции дыхательных путей при ХОБЛ;
- лучший ответ на назначение ИГКС при ХОБЛ происходит у больных с тяжелой бронхообструкцией, а также при меньшем значении индекса курения;
- при развитии ХОБЛ или бронхиальной астмы приблизительно в 10% случаев невозможно точно дифференцировать эти заболевания (так называемый астматический бронхит). Поэтому, несмотря на тот факт, что ИГКС не могут являться базисной терапией при ХОБЛ, врачи делают пробное назначение ИГКС.

При составлении выводов был сделан упор на РКИ (рандомизированные клинические исследования в этой области с 1980 по 2000 г.).

4. В четвертой части приведены строгие научные данные, которые освещают вопрос низкой эффективности ИГКС при лечении ХОБЛ.

5. Новые направления в лечении ХОБЛ. В разделе приводятся данные по группам препаратов, которые создаются в наше время, и обсуждаются основные научные тенденции разработки препаратов для лечения ХОБЛ. Рассмотрены следующие группы препаратов: новые бронходилататоры, новые М-холинолитики, а также новые комбинированные препараты; антагонисты медиаторов воспаления; так как ИГКС не могут служить базисной терапией при ХОБЛ, обсуждаются основные направления для создания новых противовоспалительных препаратов для лечения ХОБЛ; ингибиторы протеаз; лекарственные средства, участвующие в репарации альвеол.

6. В этой части представлена картина морфологических изменений при ХОБЛ. Представлена взаимосвязь морфологических изменений, которые происходят при ХОБЛ, с низкой эффективностью ИГКС и бронхорасширяющих препаратов.

*Описание раздела ИКС по пульмонологии —  
"Дифференциальная диагностика бронхиальной  
астмы и ХОБЛ"*

ХОБЛ включают гетерогенную по своей природе группу легочных заболеваний — бронхиальная астма, эмфизема легких, хронический обструктивный бронхит. Некоторые авторы относят к ХОБЛ облитерирующий бронхолит, муковисцидоз, бронхоэктатическую болезнь. Эти заболевания объединяет расстройство функции внешнего дыхания по обструктивному типу [2]. В наше время между экспертами по пульмонологии ведется дискуссия: рассматривать ли ХОБЛ в рубрике самостоятельного заболевания или определять как понятие, включающее гетерогенную группу заболеваний. Задача раздела "Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы и ХОБЛ" провести четкую грань между бронхиальной астмой и ХОБЛ.

В разделе подробно обсуждены следующие вопросы: 1) причины заболевания при БА и ХОБЛ; 2) клетки воспаления при БА и ХОБЛ; 3) медиаторы воспаления при БА и ХОБЛ; 4) последствия воспаления при БА и ХОБЛ; 5) ответ на проводимую терапию при БА и ХОБЛ.

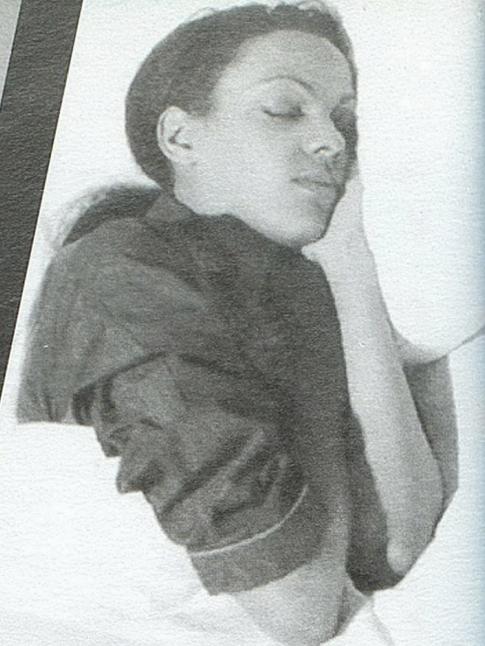
**Возможности ИКС по пульмонологии**

1) ИКС по пульмонологии может использоваться для консультации врачей;

2) ИКС по пульмонологии может использоваться для обучения врачей;

3) ИКС по пульмонологии может использоваться для обучения студентов;

4) матрица для разработки медицинских ИКС (авторская электронная система А.Л.Гузикова, в настоящей статье не описывается) может использоваться в целях создания медицинских ИКС для консульта-



# 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  
в течение  
**12 часов**

## СЕРЕВЕНТ™ (сальметерола ксинафат)

Дозированный аэрозоль для ингаляций, 25 мкг сальметерола в одной дозе. В ингаляторе содержится 60 или 120 доз. Регистрационный номер: П № 012553/01-2000 от 28.12. 2000.

**Фармакологические свойства.** Сальметерол является селективным агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов продолжительного действия (12 ч). **Показания к применению препарата.** **Взрослые:** Серевент показан: – для регулярного длительного лечения пациентов при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); – для предупреждения симптомов в ночное и/или дневное время, вызванных обратимой обструкцией дыхательных путей. **Дети в возрасте 4 лет и старше:** для регулярного лечения пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей при бронхиальной астме, включая профилактику бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. **Способ применения и рекомендуемые дозы.** **Взрослые:** Лечение бронхиальной астмы и ХОБЛ. По две ингаляции (2 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки. Максимальная доза : по четыре ингаляции (4 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки. **Дети в возрасте 4 лет и старше:** По две ингаляции (2 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки.

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



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

 GlaxoSmithKline

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



**УВЕРЕННАЯ  
ПОБЕДА НАД  
БРОНХОСПАЗМОМ!**

формотерол®  
**Форадил**

**МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие**

**Краткое описание:** селективный бета2-адреномиметик. **Состав и форма выпуска:** формотерола фумарат. Порошок для ингаляций в капсулах. 1 капсула – 12 мкг. **Показания:** профилактика и лечение бронхоспазма у больных с обратимым обструктивным заболеванием дыхательных путей, таким, как бронхиальная астма. Профилактика бронхоспазма, вызванного вдыхаемыми аллергенами, холодным воздухом или физической нагрузкой. Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с обратимым или необратимым хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), в том числе хроническим бронхитом и эмфиземой. **Дозирование:** для взрослых доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в день. Детям в возрасте 5 лет и старше для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12 мкг два раза в день. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или лактозе. **Предостережения:** после начала терапии Форадилем больным бронхиальной астмой следует продолжать противовоспалительную терапию, в частности, глюкокортикоидами, без изменения режима дозирования. Необходимо соблюдать осторожность у больных ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, тяжелой сердечной недостаточностью, идиопатическим подклапанным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Избегать применения в периоды беременности и кормления грудью. **Взаимодействие:** хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты, ингибиторы MAO, симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты дигиталиса, бета-адреноблокаторы. **Побочные действия:** иногда: тремор, сердцебиение, головная боль. Редко: судороги в мышцах, миалгии, тахикардия, возбуждение, головокружение, нервозность, бессонница, усиление бронхоспазма, раздражение ротоглотки. В отдельных случаях: реакции гиперчувствительности, в том числе тяжелая артериальная гипотензия, ангионевротический отек. **Упаковка:** 30 капсул в упаковке в комплекте с Аэролайзером®. **Примечание:** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, внимательно прочитайте полную информацию о препарате.

 **NOVARTIS**

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ® можно получить в представительстве компании **Новartis Фарма Сервисес Инк.:**  
103104 Москва, Б. Палашевский пер., 15; тел.: (095) 967-1270, 969-2175; факс: (095) 967-1268.

ции и обучения врачей, студентов, младшего медицинского персонала, пациентов.

С помощью ИКС по пульмонологии может быть организована не только индивидуальная, но и аудиторная консультация для группы специалистов или пациентов, а также трансляция лекционного материала с помощью телемедицины на города России, ближнего и дальнего зарубежья. Для обучения группы специалистов или пациентов может использоваться видеопроектор с мультимедийным компьютером.

### **ИКС по пульмонологии — практическое применение**

При опросе 52 врачей и студентов медицинских вузов (пользователей ИКС по пульмонологии) по электронной почте были получены результаты: 1) для повышения своих знаний ИКС по пульмонологии используют 58% врачей и студентов, при этом 55% из них активно пользуются консультативной системой; 2) для повышения своих знаний и обучения студентов ИКС по пульмонологии используют 33% преподавателей из медицинских вузов, при этом 35% из них активно пользуются консультативной системой; 3) только для обучения студентов ИКС по пульмонологии используют 9% преподавателей из медицинских вузов, при этом 21% из них активно пользуются консультативной системой.

Объем ИКС по пульмонологии: звуковое сопровождение — 4 ч 20 мин; 251 слайд; 68 стр. текста с гиперссылками на медицинские термины; статьи и справочные данные, организованные по материалам лекций — более 250 стр.

Системные требования для работы ИКС по пульмонологии ("Пульмонология, 2001"): *Windows 95/98/2000/NT, Pentium*, оперативная память не менее — 16 МВ, минимальное разрешение экрана — 800×600, цветовая палитра не менее *High Color* (16 бит), звуковая карта, свободное пространство на жестком диске — 9 МВ.

К сведению читателя: первая ИКС по пульмонологии получила название Пульмонология, 2001: "Избранные лекции академика РАМН А.Г.Чучалина". В конце 2002 г. вышла новая ИКС по пульмонологии — Пульмонология, 2002: "Пневмонии".

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Гаврилова Т.А., Хорошевский В.Ф. Базы знаний интеллектуальных систем. М.; 2000.
2. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.; 1998.
3. Gawad K., Mehrabi A., Streichert T. et al. "Multimedia symposium wares". An enrichment of medical and graduate education? *Chirurg* 2002; 73 (5): 508–513.
4. Mehrabi A., Gawad K., Schwarzer H. et al. Multimedia CD-ROM: a new way to provide actual congress information. *Transplant. Proc.* 1999; 31 (8): 3282–3283.

Поступила 13.03.02

*О.А.Суточникова, А.В.Черняк*

## ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БЕНАКОРТА У БОЛЬНЫХ АСПИРИНОВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

SAFETY AND TOLERANCE OF BENACORT IN PATIENTS WITH ASPIRIN-INDUCED ASTHMA.

*O.A.Soutotchnikova, A.V.Cherniak*

### Summary

In some patients with aspirin-induced asthma ingestion of aspirin and other non-steroid antiinflammatory drugs is associated with development of severe bronchoconstriction. Similar symptoms may be induced in these patients by substances traditionally used as a preservative for the food industry and now as a carrier in some antiasthmatic dry powder inhalers (Benacort®, Russia, 1 dose: 200 mg of budesonide and 9,8 mg of sodium benzoate). The present study has assessed the safety of sodium benzoate in aspirin-induced asthma patients.

### Резюме

Среди клинко-патогенетических вариантов бронхиальной астмы аспириновая астма занимает особое место. Тяжелые приступы удушья могут возникать после приема аспирина и нестероидных противовоспалительных препаратов, употребления в пищу продуктов, содержащих красители и консерванты со сходной структурой. Настоящим исследованием доказано, что бензоат натрия, традиционно используемый в пищевой промышленности как консервант и в фармакологической в составе ингаляционного глюкокортико-стероида бенакорта как носитель, является безопасным для больных аспириновой бронхиальной астмой.

Безопасность лекарственных препаратов волнует не только их создателей, но и врачей, назначающих эти препараты, и пациентов, которые их принимают. Эффективность российского ингаляционного кортикостероида бенакорта для базисной терапии бронхиальной астмы (БА) доказана многими научными исследованиями и многолетним опытом практического применения [3,6]. Но среди клинко-патогенетических вариантов БА особое место занимает аспириновая астма. У таких больных прием аспирина ассоциирован с развитием ринореи, заложенности носа, тяжелой бронхоконстрикции. Особенно тяжелой формой БА страдают больные с "аспириновой триадой": чувствительность к аспирину, приступы удушья, хронический риносинусит с полипами носа. Тяжелое течение этого заболевания у пациентов часто осложняется развитием астматического статуса, приводит к ранней зависимости от глюкокортикоидных гормонов и инвалидизации. Приступы удушья, заложенность носа, ринорея у больных аспириновой БА могут возникать после приема и нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацин, ибупрофен и т.д.) [10,11,14,15]. Частота перекрестных реакций составляет от 60 до 100% [2]. 30% больных реагируют также на пищевые добавки: красители (тартразин) и консерванты — соли бензойной кислоты (бензоаты). Существует большое число

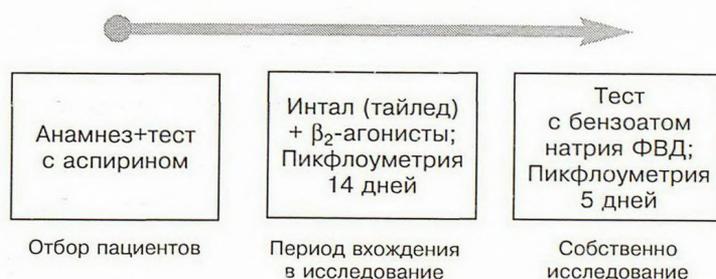
содержащих бензоаты веществ, но больные не обязательно чувствительны к каждому из них [1]. В бенакорте в качестве носителя используется бензоат натрия в количестве 9,8 мг в одной ингаляционной дозе, поэтому логично возникает вопрос: не может ли бенакорт вызывать аспириноиндуцированные реакции у больных аспириновой БА?

Целью нашего исследования явилось изучение переносимости и безопасности бенакорта у больных аспириновой БА.

### Материалы и методы

Для проведения исследования был разработан протокол исследования и его дизайн.

### Дизайн исследования



Выработаны критерии включения/исключения пациентов в исследование.

Критерии включения

- больные аспириновой БА легкой или средней степени тяжести течения,
- стадия ремиссии (последнее обострение более 4 нед назад),
- возраст от 20 до 55 лет,
- аспириновая триада в анамнезе,
- терапия инталом, тайледом,  $\beta_2$ -агонистами, положительный тест с аспирином.

Критерии исключения

- проводимая ранее десенситизация,
- поддерживающая глюкокортикостероидная терапия,
- $FEV_1 < 60\%$ .

Обследовано 20 больных с указанием на непереносимость аспирина в анамнезе. Тест с аспирином был положительный только у 5 пациентов из этой группы. Таким образом, в исследовании участвовали 5 женщин в возрасте от 24 до 57 лет с аспириновой триадой в анамнезе. Длительность заболевания составляла от 1 года до 12 лет. У 4 пациенток степень тяжести заболевания была средней, у 1 — легкой. Поддерживающей кортикостероидной терапии больные не получали, а использовали бронхолитики (сальтос, сальбутамол, вентолин) и кромогликат натрия. Все пациенты дали согласие участвовать в исследовании. Исследование проводилось в период ремиссии.  $FEV_1$   $85 \pm 7\%$  от должного значения в среднем по группе,  $PC_{20}$   $0,005 \pm 0,01$  мг/мл.

#### Диагностический тест с ацетилсалициловой кислотой

Для подтверждения диагноза пациентам проводили тест с аспирином (порошок аспирина внутрь дозированно) по однодневной методике, рассчитанной на 8 ч [14, 16]. Перед проведением теста проводили осмотр больных, выяснение субъективных жалоб, аускультация, пикфлоуметрия. Начальная доза аспирина составила 5 мг. При отсутствии клинических признаков непереносимости (слезотечение, явления ринита, затрудненное дыхание, приступ удушья, другие проявления) через каждый час дозу аспирина удваивали до появления одного или нескольких указанных симптомов и/или падение пиковой скорости выдоха (ПСВ) на 25% и более от исходного значения позволяло считать тест положительным.

Период вхождения в исследование составил 2 нед, в течение которых после проведения теста с аспирином пациенты принимали кромогликат натрия или недокромил натрия,  $\beta_2$ -агонисты, измеряли ПСВ в утренние и вечерние часы и фиксировали показатели в дневниках.

Изучение переносимости и безопасности бензоата натрия у больных аспириновой БА проходило в течение 5 дней. Ежедневно до начала исследования пациентам проводили спирометрию, пикфлоуметрию, после чего больные ингалировали бензоат натрия в виде сухой пудры: 10 мг в 1-й день исследования,

20 мг во 2-й, 30 мг в 3-й день и т.д., максимальная доза назначалась в 5-й день исследования и составила 50 мг. Повторную спирометрию проводили через 5, 15, 30 и 60 мин после ингаляции бензоата натрия, пикфлоуметрию — через 2, 3 и 4 ч после ингаляции бензоата натрия.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ (*Statistica for Windows, Release 4.3. StatSoft, Inc.*). Все численные данные представлены как  $mean \pm SD$ . Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определяли при помощи парного критерия *Wilcoxon*. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Полученные результаты и обсуждение

Проведение провокационного теста с аспирином остается "золотым стандартом" во всем мире для установления точного диагноза аспириновой БА [4,5,16]. Пробу нельзя проводить при указании в анамнезе на реакцию по типу анафилактического шока в ответ на прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Относительными противопоказаниями считаются осложнения БА с развитием дыхательной недостаточности 2 и 3 степени; осложнения, связанные с сопутствующей патологией почек, печени, крови и индивидуальная непереносимость глюкокортикостероидов, а также изменения нервно-психического состояния. Проведение пробы возможно, если  $ОВФ_1$  составляет 80% и более от должных значений [7]. В большинстве клинических случаев диагноз чувствительности к аспирину основан на наличии в анамнезе неблагоприятной реакции, вызванной нестероидными противовоспалительными препаратами. В результате это может привести к ложным положительным и отрицательным диагнозам.

Остается неясным, почему только у некоторых астматиков развиваются симптомы после приема аспирина. Последние достижения в области развития молекулярных методик, вероятно, смогут проникнуть в патомеханизмы чувствительности к аспирину. Некоторые исследователи отводят определенную роль генетической предрасположенности в развитии чувствительности к аспирину, но эти механизмы требуют дальнейшего изучения [9]. Диагностический тест с аспирином был положительным у 5 из 20 обследованных с реакцией на прием нестероидных противовоспалительных препаратов в анамнезе. Доза аспирина, вызвавшая аспириноиндуцированные реакции, составила  $24 \pm 15,2$  мг в среднем по группе. Из клинических проявлений отмечалось сочетание симптомов: заложенность носа вплоть до прекращения носового дыхания, одышка, гиперемия лица и сухие хрипы в грудной клетке при аускультации — у 2 пациенток; ринит, затрудненное дыхание и сухие хрипы — у 2 пациенток; затрудненное дыхание, гиперемия, отек лица и сухие хрипы — у 1 пациентки. Слезотечение не наблюдалось ни у одной из обследуемых. ПСВ до теста составила  $380 \pm 47,4$  л/мин в среднем

по группе, а после его окончания —  $271 \pm 50,3$  л/мин, что на 28,7% ниже по сравнению с исходным значением. По степени выраженности и тяжести развившийся бронхоспазм и другие, индуцированные приемом аспирина реакции, не являлись тяжелыми и

были купированы в течение 20–30 мин от начала их возникновения ингаляциями 200–400 мкг бронхолитиков (сальбутамол, вентолин). У 1 пациентки явления ринита сохранялись в течение 60 мин, и ей был внутривенно введен преднизолон 90 мг. И еще у

Таблица

**Влияние бензоата натрия на показатели спирометрии и ПСВ**

Исследуемые параметры	Дни исследования и доза бензоата натрия				
	1-й (10 мг)	2-й (20 мг)	3-й (30 мг)	4-й (40 мг)	5-й (50 мг)
<b>FVC, % от долж.:</b>					
исходно	120,2±7,4	122,6±13,5	119,6±19,7	113,6±19,1	119,2±15,2
через 5 мин	121,8±12,7	120,2±7,4	115,8±13,4	116,0±13,9	119,8±15,7
через 15 мин	121,6±11,9	117,6±3,7	115,8±15,1	115,6±15,6	123,6±11,8
через 30 мин	124,6±11,6	118,6±3,6	116,8±14,5	117,0±15,3	123,2±12,9
через 60 мин	124,8±9,6	117,0±7,1	110,4±11,9	115,0±16,3	126,9±11,6
<b>FEV<sub>1</sub>, % от долж.:</b>					
исходно	88,2±13,9	88,2±10,4	85,0±13,2	80,8±10,9	86,4±11,8
через 5 мин	87,0±13,5	88,4±8,9	83,6±11,5	81,0±9,6	86,2±12,7
через 15 мин	88,6±12,5	86,4±8,9	82,8±12,2	79,0±7,6	90,0±8,8
через 30 мин	89,2±13,6	88,0±8,6	80,8±13,6	82,8±5,6	86,6±9,9
через 60 мин	88,2±10,8	83,8±9,4	76,4±12,1 <i>p=0,05</i>	81,8±7,8	87,2±6,1
<b>PEF, % от долж.:</b>					
исходно	86,0±11,4	86,4±10,4	84,0±12,5	83,0±18,1	88,0±20,8
через 5 мин	81,4±9,9	82,8±15,5	78,0±17,4	80,0±12,3	85,4±16,9
через 15 мин	79,8±12,2	86,4±13,8 <i>p=0,006</i>	76,0±17,1	77,4±10,4	89,6±11,1
через 30 мин	84,0±14,8	82,2±10,2	78,0±15,3	79,0±8,9	85,0±14,9
через 60 мин	83,6±16,6	85,2±11,4	75,0±15,4 <i>p=0,04</i>	79,6±9,7	85,2±14,4
<b>FEF<sub>25-75</sub>, % от долж.:</b>					
исходно	43,6±22,2	38,4±17,8	37,2±16,8	34,6±11,3	37,6±16,3
через 5 мин	41,4±22,7	40,0±15,8	38,0±12,9	33,6±11,8	38,4±16,6
через 15 мин	40,8±22,6	39,2±14,3	37,0±13,9	32,2±9,7	44,4±9,8
через 30 мин	41,2±23,7	38,4±15,6	34,0±13,7	33,8±10,2	36,8±14,1
через 60 мин	37,8±17,1	35,2±13,7	31,8±13,1	43,0±10,3	34,2±13,9
<b>ПСВ, л/мин:</b>					
исходно	386±58,9	40±54,1	391± 55,9	384±55,9	392±54,1
через 2 ч	358±55,4	35±55,4 <i>p=0,02</i>	352±10,9 <i>p=0,03</i>	368±63,8	374±63,1
через 3 ч	386±55,2	376±57,7	364±55,5	384±56,8	398±55,4
через 4 ч	405±67,4	392±64,2	384±19,5	386±54,6	398±54,5

Примечание. *p* — достоверность различий по сравнению с исходным значением.

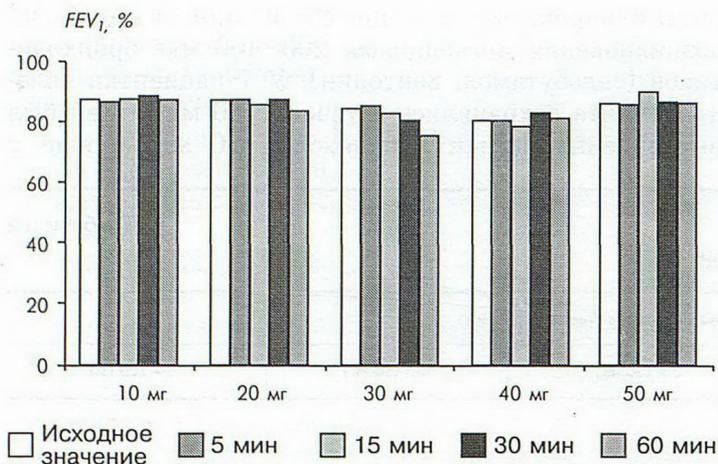


Рис.1. Показатели FEV<sub>1</sub> после ингаляции бензоата натрия.

1 пациентки явления умеренного бронхоспазма сохранялись в течение 40 мин, в связи с чем внутривенно был введен дексазон 8 мг.

Ингибция циклоксигеназы, как результат специфического воздействия аспирина, может привести к: а) дисбалансу между протективными и бронхосуживающими простагландинами и тромбоксанами; б) ингибции синтеза простагландинов и стимуляции поколения токсических медиаторов тромбоцитами и другими воспалительными клетками, в) возникновению сдвига метаболизма арахидоновой кислоты от циклоксигеназного пути к липоксигеназному, ведущему к усилению продукции лейкотриенов, а именно пептидолейкотриены являются важными медиаторами аспирина индуцированных неблагоприятных реакций [9]. Поэтому последующие 14 дней пациенты находились на терапии бронхолитиками и мембраностабилизаторами под контролем ПСВ в утренние и вечерние часы. Состояние пациентов оставалось стабильным, ухудшения самочувствия больные не отмечали. ПСВ в этот период в среднем по группе составила: утром 342 л/мин, вечером 403 л/мин.

Хотя аспирин является только одним из многих факторов, провоцирующих астматические приступы у больных, наличие чувствительности к нему предвещает тяжелое и затяжное заболевание дыхательных путей.

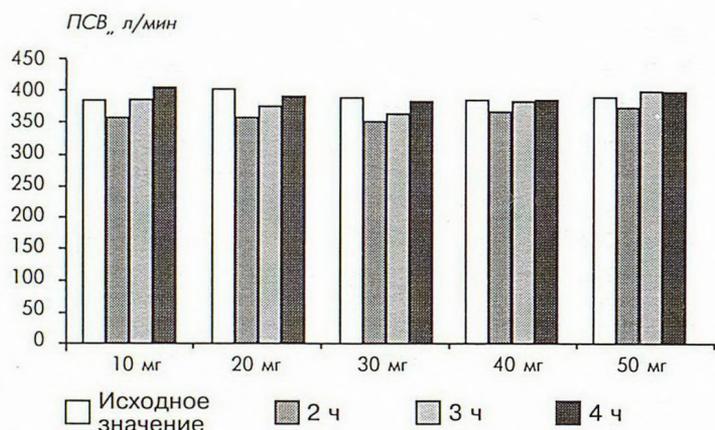


Рис.2. Показатели ПСВ после ингаляции бензоата натрия.

Ведение больных аспириновой БА должно быть комплексным. Стандартная терапия не отличается от лечения других форм заболевания, но она должна быть безопасной для этих пациентов [8,12,13]. Бензоат натрия, входящий в состав российского ингаляционного глюкокортикостероида бенакорта и традиционно используемый в пищевой промышленности как консервант, до настоящего времени находится в списке субстанций, способных вызывать аспирина индуцированные реакции. Во время изучения безопасности и переносимости бензоата натрия жалоб пациенты не предъявляли и ухудшения самочувствия не отмечали. Аускультация не выявила появления хрипов в грудной клетке ни в один из дней исследования. Достоверных изменений контролируемых параметров спирометрии (FVC, FEV<sub>1</sub>, PEФ, FEF<sub>25-75</sub>) через 5, 15, 30 и 60 мин после ингаляций 10, 20, 30, 40 и 50 мг бензоата натрия по сравнению с исходным значением не выявлено (рис.1). Также не произошло достоверных изменений показателей ПСВ через 2, 3 и 4 ч после ингаляций указанных доз бензоата натрия по сравнению с исходным значением (см. таблицу, рис.2).

## Вывод

Анализ полученных в ходе исследования результатов показывает, что бензоат натрия, используемый в качестве носителя для ингаляционного кортикостероида, хорошо переносится больными аспириновой БА. При ингаляционном использовании даже высоких доз он не вызывает аспирина индуцированных клинических проявлений и достоверного изменения контролируемых показателей спирометрии и пикфлоуметрии. Таким образом, российский ингаляционный кортикостероид бенакорт является безопасным препаратом для базисной терапии больных аспириновой БА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гершвин М.Э. Бронхиальная астма. М.; 1984.
2. Либерман Ф., Кроуфорд Л. Лечение больных аллергией. М.; 1986.
3. Молостова Т.Н. Применение отечественного ингаляционного глюкокортикостероида будесонида в лечении больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1992.
4. Нуржанова С.А. Клиника, диагностика и лечение больных аспириновой астмой: Метод. указания для врачей. Л.; 1988.
5. Сулаквелидзе И.В. Изучение клинико-патогенетических особенностей и терапии аспириновой бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1987.
6. Суточникова О.А., Самсонова М.В., Черняк А.В. и др. Влияние отечественного ингаляционного глюкокортикостероида будесонида на воспаление и гиперреактивность бронхов при длительном лечении больных бронхиальной астмой. Тер. арх. 1996; 3: 48-51.
7. Федосеев Г.Б., Нуржанова С.А., Сеницына Т.М. и др. Клиника, диагностика и лечение больных бронхиальной астмой с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты. Там же 1988; 3: 74-78.
8. Федосеев Г.Б., Петрищев Н.Н., Евсюкова Е.В. Аспириновая астма (клиника, патогенез, лечение). Там же 1997; 3: 64-68.

9. Kowalski M.L., Grzelewska-Rzymowska I., Rozniecki J., Szmidt M. Aspirin tolerance induced in aspirin-sensitive asthmatics. *Allergy* 1984; 39: 171–178.
10. Marquette C.H., Saulnier F., Leroy O. et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow up study of 145 asthmatic patients with who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 76–81.
11. Picado C., Castillo J.A., Montserrat J.M., Augusti-Vidal A. Aspirin-intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. *Eur. Respir. J.*, 1989; 2: 127–129.
12. Stevenson D.D. Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1984; 74: 617–622.
13. Sweet J.M., Stevenson D.D., Simon R.A., Mathison D.A. Long-term effects of aspirin desensitization. Treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *Ibid.* 1990; 85: 59–69.
14. Szczeklik A., Schmitz Schumann A. Aspirin-induced asthma: From pathogenesis to therapy. *Allergol. et Immunopathol.* 1993; 21 (1): 35–40.
15. Szczeklik A. Aspirin sensitivity, rhinitis and asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7 (47): 292–293.

Поступила 01.12.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–24–002–085.33

*А.И.Синопальников, Ю.Г.Белоцерковская, А.Г.Романовских*

## РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО НЕСРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

Кафедра пульмонологии с курсом фтизиатрии  
Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, Москва

RESULTS OF MULTI-CENTER NON-RANDOMIZED, NON-COMPARATIVE TRIAL OF EFFICACY  
AND SAFETY OF LEVOFLOXACIN IN MODERATE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

*A.I.Sinopalnikov, Yu.G.Belotserkovskaya, A.G.Romanovskikh*

### Summary

The article shows results of Russian multi-center trial of efficacy and safety of levofloxacin in moderate community-acquired pneumonia (CAP) patients took place from October, 2001, to November, 2002, at Moscow, Nizhny Novgorod, Samara, Ekaterinburg, Chelyabinsk, Tyumen and Irkutsk. The trial involved 77 patients (37 females and 40 males with the average age of  $40.8 \pm 14.4$  yrs) admitted to a hospital with the CAP. Levofloxacin was given in a standard dose of 500 mcg once a day, the average length of the treatment was 9.2 days. The clinical efficacy of the single-therapy with levofloxacin was 98.7%. Adverse effects were noted in 4 cases (nausea was in 4 patients and headache was in 1 patient). The therapy was abolished in 1 case due to the adverse effects.

### Резюме

В статье представлены результаты российского многоцентрового исследования по оценке эффективности и безопасности левофлоксацина в лечении больных среднетяжелой внебольничной пневмонией (ВП), проходившего с октября 2001 по ноябрь 2002 г. в Москве, Нижнем Новгороде, Самаре, Екатеринбурге, Челябинске, Тюмени и Иркутске. В исследование были включены 77 пациентов (37 женщин и 40 мужчин; средний возраст составил  $40,8 \pm 14,4$  года), госпитализированных по поводу ВП. Левофлоксацин назначался в стандартной дозе 500 мг 1 раза в сутки внутрь, средняя продолжительность терапии составила 9,2 дня. Клиническая эффективность монотерапии левофлоксацином составила 98,7%. Нежелательные явления при приеме антибиотика были отмечены в 4 случаях (у 3 пациентов тошнота, у 1 головная боль), в одном случае из-за развития нежелательных явлений прием левофлоксацина был прекращен.

Рациональная антимикробная химиотерапия внебольничной пневмонии (ВП) остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Несмотря на постоянное совершенствование и уве-

личение числа антибактериальных средств, едва ли не повсеместно отмечается рост заболеваемости ВП и ухудшение ее исходов. Так, например, в США ежегодно регистрируется 2–4 млн случаев заболева-

ния [5,13]. В России, по данным Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, среди лиц в возрасте старше 18 лет в 1999 г. было зарегистрировано лишь 440 049 случаев ВП. Очевидно, однако, что эти цифры не отражают истинной заболеваемости — сопоставление численности населения двух стран (в США этот показатель в 2 раза превышает таковой в Российской Федерации) позволяет предположить, что в нашей стране число лиц в возрасте старше 18 лет ежегодно переносящих ВП, составляет 1–2 млн.

На протяжении последних десятилетий неизменным остается показатель смертности при данном заболевании около 30 на 100 000 [9].

Свидетельством большого медико-социального значения данной проблемы могут быть следующие цифры: заболеваемость ВП в Москве с 1996 по 2000 г. возросла на 11%, а летальность ежегодно регистрировалась на уровне 8,7–9,5% [1].

Очевидно, что ключевым в ведении больных ВП наряду с рациональной диагностикой является оптимизация антимикробной химиотерапии, основывающейся на знании эпидемиологии заболевания, распространенности лекарственно-устойчивых штаммов основных респираторных патогенов, фармакокинетических/фармакодинамических характеристик применяемых антибиотиков и данных, свидетельствующих об эффективности и безопасности последних.

Перечень наиболее актуальных возбудителей ВП представлен в табл. 1.

В настоящее время, как, впрочем, и несколько десятилетий назад, первое место в ряду основных воз-

будителей ВП занимает пневмококк; последующие места в этом "списке" за так называемыми атипичными возбудителями — *M.pneumoniae* и *S.pneumoniae*. Особого внимания при этом заслуживает тот факт, что в 3–40% случаев заболевания устанавливается сочетание типичных и атипичных патогенов. Результаты исследования, проведенного *A.Ruiz-Gonzalez и соавт.* [15], позволяют считать, что, как правило, у больных с неустановленной этиологией ВП, отсутствуют "необычные" микроорганизмы, наличие которых следовало бы учитывать при разработке программы эмпирической антибактериальной терапии.

Чрезвычайно важным фактором, который необходимо учитывать при ведении больных ВП, является селекция и распространение лекарственно-устойчивых штаммов основных возбудителей заболевания. Речь прежде всего идет о *S.pneumoniae*, устойчивых к пенициллину (*PRSP*) и другим классам антибиотиков (макролиды, тирациклины, ко-тримоксазол и др.). При этом частота *PRSP* колеблется в широких пределах — от 6% (Новая Зеландия) до более 50% (Испания, Франция) и даже до 79,7% (Южная Корея) [4]. Важно при этом подчеркнуть, что устойчивость пневмококка к пенициллину ассоциируется с резистентностью возбудителя и к другим классам антибактериальных средств [5,7]. В Российской Федерации, согласно результатам проспективного многоцентрового исследования ПеГАС-1, клинические штаммы пневмококка обладают достаточно низкой устойчивостью к пенициллину (9% — умеренно резистентные и резистентные штаммы) и к макролидам (6%). Однако необходимо отметить, что частота обнаружения *PRSP* среди штаммов, выделенных в различных регионах России, варьирует от 0% (Урал) до 14% (Центральный регион) и 17,6% (Сибирь). Наиболее актуальной проблемой для нашей страны является высокий уровень резистентности *S.pneumoniae* к тетрациклину (27%) и ко-тримоксазолу (33%), что ограничивает возможность использования данных антибиотиков для лечения ВП. В ходе исследования ПеГАС-1 не выделено штаммов пневмококка, резистентных к левофлоксацину [2].

В большинстве случаев при ВП проводится эмпирическая антибактериальная терапия. С этой целью может использоваться широкий круг антибиотиков: пенициллины, "защищенные" β-лактамы, макролиды, цефалоспорины. На выбор антибактериального препарата существенное влияние оказывает структура антибиотикорезистентности, а также факт потенциально смешанной этиологии ВП (возможность одновременного присутствия типичных и атипичных возбудителей). Идеальный антибиотик для лечения данного заболевания должен соответствовать следующим требованиям.

1. Активность *in vitro* против большинства (всех) потенциальных возбудителей ВП;
2. Устойчивость к распространенным механизмам резистентности респираторных возбудителей;

Таблица 1

Этиология внебольничной пневмонии [5]

Возбудитель *	Частота выявления, %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20–60
<i>Haemophilus influenzae</i>	3–10
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5–50
<i>Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae</i>	5–15
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , другие грамотрицательные энтеробактерии	3–10
<i>Staphylococcus aureus</i>	3–10
В отдельных случаях выделяются <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Chlamydia (Chlamydia) psittaci</i> , <i>Coxiella burnetti</i> , <i>Legionella pneumophila</i> и др.	?
Возбудитель не обнаружен	Около 50

Примечание. \* — в 3–40% случаев ВП установлено сочетание типичных (*S.pneumoniae* и др.) и атипичных (*M.pneumoniae*, *S.pneumoniae*) возбудителей.

## Возможности и ограничения основных групп антибиотиков для лечения ВП

Антибиотики	Активность в отношении основных возбудителей	Активность в отношении атипичных возбудителей	Биодоступность	Кратность введения	Нежелательные явления
Пенициллины	Вариабельная активность против <i>PRSP</i> , возбудителей, продуцирующих $\beta$ -лактамазы (например, <i>H.influenzae</i> )	Отсутствует	Низкая	Множественное	Аллергические реакции
$\beta$ -Лактамы/ ингибиторы $\beta$ -лактамаз	Вариабельная активность против <i>PRSP</i>	Отсутствует	Вариабельная	Множественное	Гастроинтестинальные явления, аллергические реакции
Макролиды/ азалиды	Снижение активности против пневмококка, низкая активность против <i>PRSP</i> , <i>H.influenzae</i>	Высокая	Низкая	Множественное (эритромицин)	Гастроинтестинальные явления, удлинение интервала Q-T (кларитромицин), лекарственные взаимодействия (эритромицин, кларитромицин)
Тетрациклины	Снижение активности против пневмококка, отсутствие активности против <i>PRSP</i>	Высокая	Снижение абсорбции при одновременном приеме молочных продуктов, антацидов	Множественное (тетрациклин)	Фотосенсибилизация, гастроинтестинальные явления
Ко-тримоксазол	Снижение активности против пневмококка, <i>H.influenzae</i> , <i>M.catarrhalis</i>	Отсутствует	Высокая	2-кратное	Кожные, гематологические проявления, аллергические реакции

3. Хорошее проникновение в мокроту, слизистую оболочку бронхов, легочную ткань, альвеолярные макрофаги;
4. Высокое соотношение локальная концентрация/минимальная подавляющая концентрация (МПК);
5. Удобство приема;
6. Хорошая переносимость;
7. Доказанная клиническая эффективность;
8. Низкая вероятность селекции устойчивых микроорганизмов.

В этой связи традиционно применяемые в лечении ВП антибактериальные средства имеют ряд недостатков и ограничений (табл.2).

В этом контексте особого внимания заслуживают "новые" или так называемые респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин и др.) с повышенной активностью в отношении *S.pneumoniae* (независимо от его чувствительности к пенициллинам и макролидам) и атипичных возбудителей по сравнению с классическими фторхинолонами (офлоксацин, ципрофлоксацин). Респираторные фторхинолоны, помимо высокой активности против всех потенциальных возбудителей ВП, включая *PRSP*, атипичные и грамотрицательные микроорганизмы, обладают и привлекательными фармакокинетическими характеристиками: практически абсолютная биодоступность при приеме

внутри, создание высоких внутри- и внеклеточных концентраций [14]. Еще одно очевидное преимущество респираторных фторхинолонов — возможность однократного приема в сутки. Высокая клиническая и микробиологическая эффективность антибактериальных средств данного класса, в частности левофлоксацина, продемонстрирована в ходе многочисленных контролируемых клинических исследований [8,11]. С момента регистрации левофлоксацина в Японии в 1993 г. (в США антибиотик зарегистрирован в 1997 г., а в большинстве европейских стран — в 1998–1999 гг.) во всем мире накоплен огромный опыт его успешного клинического применения (более 200 000 000 пациентов), подтвердивший одновременно и хорошую переносимость препарата. Последнее замечание в контексте проблем, возникших с отдельными представителями класса фторхинолонов (тровафлоксацин, грепафлоксацин, темафлоксацин, спарфлоксацин и др.), особенно актуально. Левофлоксацин характеризуется незначительной фототоксичностью, отсутствием серьезных нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы, минимальной степенью лекарственных взаимодействий (не метаболизируется ферментами системы цитохрома P-450); при его приеме не установлено удлинения интервала Q-T и клинически значимой гепатотоксичности. Благодаря высокой клинической и микробиологической

эффективности, а также привлекательному профилю безопасности в США левофлоксацин стал первым антибактериальным препаратом, официально рекомендованным для лечения ВП, вызванной *PRSP* [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности левофлоксацина у взрослых больных ВП среднетяжелого течения.

### Материалы и методы

Данное многоцентровое нерандомизированное не-сравнительное исследование проводилось в Москве, Нижнем Новгороде, Самаре, Екатеринбурге, Челябинске, Тюмене и Иркутске с октября 2001 г. по ноябрь 2002 г. В исследование было включено 77 пациентов старше 18 лет, госпитализированных по поводу ВП среднетяжелого течения. Диагноз заболевания подтверждался рентгенологическими свидетельствами "свежих" очагово-инфильтративных изменений в легких и наличием  $\geq 1$  из числа следующих клинических симптомов и/или лабораторных признаков:

- температура тела  $\geq 38^\circ\text{C}$ ,
- лейкоцитоз  $\geq 10\ 000$  в мкл и/или количество палочкоядерных нейтрофилов  $\geq 10\%$ ,
- кашель, с мокротой или без,
- одышка (частота дыханий  $\geq 20$  в минуту),
- боли в грудной клетке,
- аускультативные признаки пневмонической инфильтрации (участок бронхиального дыхания и/или фокус инспираторной крепитации или мелкопузырчатых хрипов).

Все пациенты давали письменное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты:

- с подозрением на аспирационную пневмонию,
- с нейтропенией ( $\leq 1000$  лейкоцитов в 1 мкл),
- с аллергическими реакциями на фторхинолоны в анамнезе,
- поступившие в отделение интенсивной терапии (ОИТ),
- ВИЧ-инфицированные,
- имеющие анамнестические указания на серьезные сопутствующие заболевания с выраженными функциональными нарушениями печени (билирубин  $\geq 2$  мг/дл), почек (креатинин  $\geq 2$  мг%),
- с туберкулезом легких,
- с муковисцидозом,
- с эпилепсией,
- получавшие терпию фторхинолонами в течение 4 нед до включения в исследование,
- беременные и кормящие,
- получающие антибактериальную терапию по поводу другого заболевания,
- получавшие антибактериальную терапию в течение более 24 до включения в исследование,
- ранее принимавшие исследуемый препарат (таваник).

Всем пациентам назначался левофлоксацин (таваник) в дозе 500 мг внутрь 1 раз в сутки. Перед на-

значением первой дозы антибиотика проводились изучение истории заболевания, физическое обследование, выполнялись общеклинический и биохимический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки в заднепередней и боковой проекциях. С целью установления этиологического диагноза ВП исследовались образцы мокроты и крови. Определение чувствительности выделенного возбудителя осуществляли диско-диффузионным методом.

Клиническая, лабораторная и рентгенологическая оценка состояния пациентов проводилась во время второго (3–5-й день после окончания приема исследуемого препарата) и 3-го визита (21–28-й день после окончания приема исследуемого препарата).

### Оценка эффективности

Основными критериями эффективности проводимой терапии служила соответствующая клиническая и рентгенологическая динамика заболевания. Результат лечения оценивался как выздоровление (полное разрешение клинических симптомов и исчезновение/улучшение рентгенологических признаков внебольничной пневмонии), улучшение (неполное разрешение клинических и рентгенологических признаков, не требующее дальнейшей антибактериальной терапии), отсутствие эффекта (отсутствие клинического и рентгенологического ответа на проводимую терапию).

### Оценка безопасности

При оценке безопасности проводимого лечения анализировалась частота возникновения клинических и/или лабораторных (изменения гематологических и биохимических показателей крови и осадка мочи) нежелательных явлений (НЯ). Связь НЯ с приемом исследуемого препарата, по мнению исследователей, устанавливалась как отсутствующая, возможная, вероятная или определенная.

### Результаты

С 24.10.01 по 14.11.02 в исследование было включено 77 пациентов в возрасте от 19 до 74 лет (средний возраст  $40,8 \pm 14,4$  года), из них 40 мужчин и 37 женщин, госпитализированных по поводу ВП среднетяжелого течения.

39 пациентов поступили в стационар в первые 3 сут и 38 — в более поздние сроки от начала заболевания (4–28-е сутки). Ведущими клиническими признаками на момент госпитализации являлись: лихорадка  $\geq 38^\circ\text{C}$  (85,7%), кашель (98,7%), в том числе с выделением гнойной мокроты (77,9%), одышка различной степени выраженности (53,2%), боли в грудной клетке (58,4%). Аускультативные признаки очаговой пневмонической инфильтрации при включении в исследование имели место у всех пациентов. По данным рентгенологического исследования лока-

лизация очагово-инфильтративных изменений была следующей: правое легкое у 77,9%, левое легкое у 18,2%, двустороннее поражение у 3,9%.

В анализе крови у 50,6% больных имел место лейкоцитоз ( $\geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$ ), у 83,3% больных — ускорение СОЭ, а в 14,2% случаев — палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы ( $>10\%$ ).

Микробиологические исследования (бактериоскопия окрашенного по Граму мазка мокроты, посевы мокроты) удалось провести у 60 (77,9%) пациентов, у остальных пациентов на момент включения в исследование продуктивный кашель отсутствовал. При этом культуру возбудителя (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *K.pneumoniae*, *M.catarrhalis*) удалось выделить из мокроты у 39 (65%) больных. При определении чувствительности выделенных возбудителей все они оказались чувствительными к левофлоксацину за исключением одного штамма *S.pneumoniae*, оказавшегося умеренно устойчивым к антибиотику (рис.1).

Средняя продолжительность антибактериальной терапии составила 9,2 (от 3 до 15) сут.

Как отмечалось выше, динамика клинико-лабораторных и рентгенологических признаков ВП оценивалась на 3–5-е сутки (2-й визит) и 21–28-е сутки (3-й визит) после окончания антибактериальной терапии.

На момент 2-го визита клинические признаки заболевания отсутствовали у 24 (31,2%) пациентов; у оставшихся 53 (64,9%) больных сохранялся кашель, при этом большинство пациентов отмечали уменьшение его интенсивности. Умеренная или незначительная одышка имела место у 16,9%, а аускультативные признаки ВП — у 24,7% пациентов. В отношении динамики лабораторных показателей наблюдалась следующая картина: лейкоцитоз отмечался у 11,7% (в том числе с палочкоядерным сдвигом у 1 пациента), ускорение СОЭ — у 40% больных. Рентгенологическое выздоровление отмечалось у 59 (76,6%), а уменьшение интенсивности и размеров очаговой пневмонической инфильтрации — у 9 (11,7%) пациентов. Вместе с тем в 9 (11,7%) случаях убедительная рентгенологическая динамика патологического процесса в легких в указанные сроки (3–5-е сутки после окончания терапии) отсутствовала.

На момент 3-го визита (21–28-е сутки после окончания терапии) анализируемые признаки заболева-

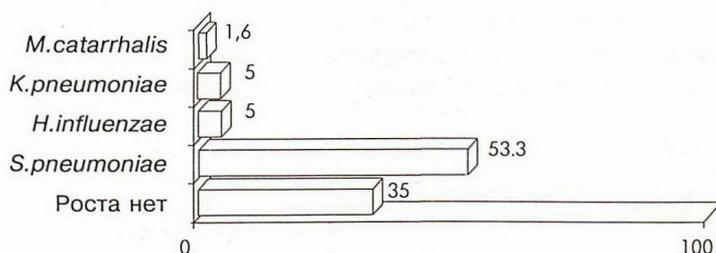


Рис.1. Этиология ВП среднетяжелого течения у 60 обследованных больных, %.

ния сохранялись лишь у небольшого числа больных. Так, умеренный кашель наблюдался у 10 (13%), незначительная одышка — у 4 (5,2%), а аускультативные признаки пневмонической инфильтрации — у 1 (1,3%) пациента. Демонстративной оказалась и динамика показателей общеклинического анализа крови: лейкоцитоз сохранялся у 1 (1,3%), а ускорение СОЭ — у 4 (5,2%) пациентов. Рентгенологически определяемые инфильтративные изменения в легочной ткани имели место в 1 (1,3%) случае, и еще в 1 визуализировались остаточные изменения в виде локального усиления легочного рисунка (1,3%) — рис.2, 3 и 4.



Рис.2. Динамика клинических симптомов у больных ВП среднетяжелого течения на фоне терапии левофлоксацином.

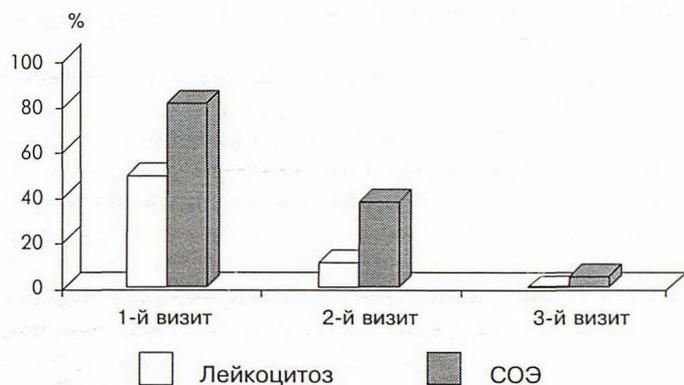


Рис.3. Динамика показателей клинической гемограммы у больных ВП среднетяжелого течения на фоне терапии левофлоксацином.

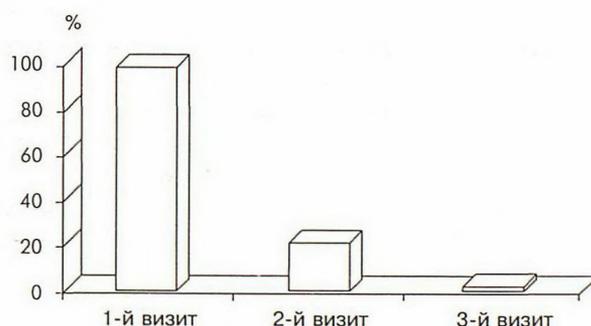


Рис.4. Динамика рентгенологических изменений у больных ВП среднетяжелого течения на фоне терапии левофлоксацином.

Таким образом, клиническая эффективность монотерапии левофлоксацином взрослых больных ВП среднетяжелого течения на момент 3-го визита составила 98,7%, и лишь в одном случае констатировано отсутствие клинического и рентгенологического "ответов" на проводимое лечение.

В период исследования 4 пациента сообщили о развитии у них НЯ, в том числе 3 предъявляли жалобы на тошноту и 1 — на головную боль. При этом лишь в одном случае (развитие тошноты) пациент отказался от дальнейшего приема антибиотика.

## Обсуждение результатов

Результаты нашего исследования согласуются с уже имеющимися данными, полученными в ходе ранее проведенных многоцентровых контролируемых клинических исследований по оценке эффективности и безопасности левофлоксацина в лечении взрослых больных ВП различной степени тяжести.

Во-первых, общеизвестны объективные и субъективные ограничения клинической микробиологии в этиологической диагностике инфекций нижних дыхательных путей, обуславливающие эмпирический характер инициальной антибактериальной терапии ВП. Так, даже при использовании современных методов микробиологической и иммуносерологической диагностики этиологию заболевания не удается установить в 40–60% случаев [1]. В нашем исследовании возбудитель ВП был установлен у 39 из 60 (65%) пациентов, у которых на момент 1-го визита имел место продуктивный кашель.

Во-вторых, в последнее десятилетие с улучшением этиологической диагностики инфекций нижних дыхательных путей и углублением наших знаний в отношении факторов, влияющих на формирование клинической картины болезни, синдромный подход с предсказанием вероятной этиологии ВП и ее разделением на типичную и атипичную утратил немало число своих сторонников. При этом современные эксперты полагают, что само синдромологическое деление пневмонии на типичную и атипичную лишено особого клинического значения, предлагая при этом сохранить разделение всех потенциальных возбудителей пневмонии на типичные и атипичные или внутриклеточные (строго говоря, *M.pneumoniae* в равной степени может быть отнесена как к внеклеточным, так и к внутриклеточным возбудителям, поскольку является мембранотропным микроорганизмом).

В-третьих, не следует игнорировать и возможность смешанной этиологии ВП (например, *S.pneumoniae* и *C.pneumoniae*).

Учитывая эти обстоятельства, в рамках эмпирической антибактериальной терапии ВП у взрослых предпочтение, очевидно, получают антибиотики ("респираторные" фторхинолоны) или комбинации антибиотиков ( $\beta$ -лактамы+макролиды), активные в отношении всех потенциальных возбудителей заболевания, поскольку в настоящее время получены

объективные доказательства того, что данные лечебные подходы позволяют оптимизировать исходы пневмонии, особенно у госпитализированных пациентов [12].

В настоящее время в ряду предпочтений эмпирической антибактериальной терапии ВП у взрослых фигурирует и левофлоксацин, демонстрирующий активность в отношении всех потенциальных возбудителей заболевания, а также характеризующийся высокой клинической/бактериологической эффективностью и хорошей переносимостью. Эти свойства левофлоксацина были продемонстрированы и в нашем исследовании по оценке его эффективности и безопасности в лечении взрослых больных, госпитализированных по поводу ВП среднетяжелого течения.

Однако речь, очевидно, не должна идти о механической замене традиционной терапии ВП ( $\beta$ -лактамы, макролиды) на "респираторные" фторхинолоны. Во-первых, в обсуждаемой клинической ситуации (нетяжелая ВП) далеко не исчерпан терапевтический потенциал пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов. Во-вторых, с ростом клинического использования "респираторных" фторхинолонов увеличивается вероятность селекции распространения резистентных штаммов возбудителей инфекций дыхательных путей и развития серьезных нежелательных явлений.

В связи с этим, вероятно, следует выделять отдельные категории пациентов ВП, назначение которым левофлоксацина в качестве препарата выбора будет наиболее обоснованным. Так, в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества, 2001 г. [3] если у больного с нетяжелым течением заболевания отсутствуют клинико-anamnestические указания на сопутствующие сердечно-сосудистые и/или бронхолегочные болезни, известные модифицирующие факторы лекарственно-устойчивого *S.pneumoniae* (возраст старше 65 лет, терапия  $\beta$ -лактамами в течение предшествующих 3 мес хронический алкоголизм, иммунодефицитные заболевания/состояния и др.), аспирации, грамотрицательных энтеробактерий (обитатели домов престарелых, множественные сопутствующие заболевания, проводимая антибактериальная терапия и др.), то назначение в данной клинической ситуации "респираторных" фторхинолонов нецелесообразно. Напротив, в случаях нетяжелой ВП, но при наличии указанных модифицирующих факторов преимущество за комбинированной терапией ( $\beta$ -лактамы+макролиды) или за монотерапией "респираторными" фторхинолонами. Аналогичный лечебный подход рекомендуется и в отношении взрослых пациентов, госпитализируемых по поводу ВП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зайратьянц О.В. Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последнее десятилетие (1991–2000 гг.). Арх. пат. 2002; 3 (прил.): 1–64.
2. Стречунский Л.С., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в Рос-

- сии: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-I). *Клин. Микробиол. и антимикроб. Химиотер.* 2002; 4 (3): 267–277.
3. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1730–1754.
  4. *Amsden G.W., Amankwa K.* Pneumococcal resistance: The treatment challenge. *Ann Pharmacother.* 2001; 35 (4): 480–488.
  5. *Bartlett J.G. et al.* Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31 (2): 347–382.
  6. *Bartlett J.G.* Respiratory tract infections. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
  7. *Brown P.D., Lerner S.A.* Community-acquired pneumonia. *Lancet* 1998; 352: 1295–1302.
  8. *Carbon C., Ariza H., Rabie W.J. et al.* Comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in adults with mild-to-moderate community-acquired pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* 1999; 5: 724–732.
  9. Centers for Disease Control and Prevention. Premature deaths, monthly mortality and monthly physician contact: United States. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 1997; 46: 556.
  10. *Davis R., Bryson H.* Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47: 677–700.
  11. *File T.M., Segreti J., Dunbar L. et al.* A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41 (9): 1965–1972.
  12. *Gleason P.P., Kapoor W.N., Lave J.R. et al.* Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. *J.A.M.A.* 1997; 278: 32–39.
  13. *Marrie T.J.* Community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 18: 501–515.
  14. *Mommeja-Marin H., Carbon C.* What is the place of fluoroquinolones in the treatment of community-acquired respiratory tract infections? *Drugs* 1999; 57( 6): 851–853.
  15. *Ruis-Gonzalez A., Falguera M., Nogues A. et al.* Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 1999; 106: 385–390.

Поступила 16.07.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248--53.2-085.234

*Н.А.Геппе, В.С.Мальшев, А.В.Карпушкина, Е.А.Быховец*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИХ БРОНХОЛИТИКОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

ММА им. И.М.Сеченова

EFFICACY OF QUICK-ACTING BRONCHODILATORS IN BRONCHIAL ASTHMA CHILDREN

*N.A.Geppe, V.S.Malyshev, A.V.Karpushkina, E.A.Bykhovets*

### Summary

A randomized open study was performed to compare bronchodilating activity of formoterol (Foradyl) and salbutamol in 48 children aged 5 to 12 yrs with exacerbation of moderate bronchial asthma. The efficacy was evaluated within first 30 min and subsequent 8 to 10 hrs using FVC, FEV<sub>1</sub>, PEF values and bronchophonographic parameters. Formoterol was found to possess the bronchodilating effect rising equally but keeping longer than that of salbutamol. This fact allows to use formoterol as urgent therapy in mild and moderate bronchial obstruction.

### Резюме

Проведено рандомизированное открытое исследование бронхолитической активности формотерола (форадил) в сравнении с сальбутамолом у 48 детей 5–12 лет со среднетяжелой бронхиальной астмой (обострение). Эффективность оценивалась в течение первых 30 мин и последующих 8–10 ч по данным ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ и показателям бронхофонографии. Показано, что формотерол обладает сходным по скорости появления бронхолитическим эффектом и более продолжительным, чем у сальбутамола, что позволяет использовать его для неотложной терапии при легких и среднетяжелых проявлениях бронхиальной обструкции.

В терапии бронхиальной астмы выделяют 2 основные группы препаратов: контролирующие течение бронхиальной астмы (БА) (ингаляционные кортико-

стероиды, кромоны, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, антиаллергические, пролонгированные бронхолитики) и симптоматические, облегчающие

состояние больного [11]. В качестве симптоматических препаратов наиболее активно применяются у детей  $\beta_2$ -адреностимуляторы ( $\beta_2$ -АС).

В зависимости от начала действия  $\beta_2$ -АС разделяются на быстродействующие (1–3 мин) и бронхолитики с медленным началом действия (20 мин) и по продолжительности действия быстродействующие препараты делятся на бронхолитики короткого (4–6 ч) и длительного действия (8–12 ч) (таблица) [11].

Быстродействующие  $\beta_2$ -агонисты рекомендуется использовать как по необходимости, при легкой интермиттирующей и персистирующей БА у детей, так и для длительного регулярного приема в сочетании с кортикостероидной терапией [11]. В соответствии с современными рекомендациями длительного действия  $\beta_2$ -агонисты рекомендуется применять для достижения лучшего контроля БА и предупреждения обострений совместно с ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) при отсутствии эффекта от средних доз иГКС. Длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты в настоящее время рекомендованы также для регулярного использования 2 раза в день в сочетании с низкой дозой ингаляционных кортикостероидов. Доказанный синергизм действия иГКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия позволяет контролировать заболевание без увеличения дозы иГКС.

Исследование фармакокинетики однократной ингаляции формотерола выявило, что после ингаляции примерно 65% препарата всасывается легкими, поэтому его концентрация в крови начинает быстро увеличиваться и уже через 5 мин после ингаляции достигает максимального уровня (1-й пик) [4]. Вместе с тем при использовании дозированного аэрозольного ингалятора в дыхательные пути обычно попадает не более 15% от ингаляционной дозы, а примерно 80% проглатывается и всасывается из желудочно-кишечного тракта. Благодаря этому через 2 ч после ингаляции концентрация препарата в крови вновь возрастает (2-й пик), и в то же время отмечается проявление максимального бронхолитического эффекта формотерола [9]. Формотерол действует на центральные и периферические дыхательные пути, бронхолитическое действие формотерола продолжается  $11,1 \pm 2,3$  ч [8].

К особенностям современных противоастматических препаратов относится разнообразие ингаляционных устройств. В настоящее время все большее распространение получают порошковые ингаляционные формы, которые не содержат фреона, негативно влияющего на окружающую среду. Порошковые ингаляторы активируются вдохом, что увеличивает поступление лекарственного вещества в легкие, улучшая эффективность лечения и снижая риск побочных эффектов.

До настоящего времени точно не определены возможности применения порошковых ингаляторов у детей, особенно раннего возраста. Ограничением у детей считаются трудности с эффективным вдохом, особенно при приступе БА.

## Материалы и методы

Проведено рандомизированное открытое сравнительное исследование бронхолитического эффекта сальбутамола и формотерола у 48 детей 5–12 лет с БА средней тяжести с легкими ( $n=28$ ) и среднетяжелыми ( $n=20$ ) проявлениями бронхиальной обструкции (в соответствии с критериями Национальной программы) [3]. Учитывались быстрота и выраженность бронхолитического эффекта, его продолжительность. Обострение БА возникало в основном вследствие ОРВИ (36), после контакта с аллергенами (4), без четко определенной причины (8). К моменту обследования больные получали иГКС (12), кромоны (28), не получали превентивной терапии 8 детей. По возрасту дети распределились следующим образом: 5–7 лет — 12 детей, 8–12 лет — 36 детей. Рандомизация проводилась по очередности по мере обращения на 2 группы по 24 человека. В 1-й группе детям назначали формотерол в порошковом ингаляторе — аэролайзер (форадил) (12 мкг), во 2-й группе — ингаляции сальбутамола (200 мкг) в дозирующем аэрозольном ингаляторе.

Средний возраст детей в 1-й группе составил  $8,06 \pm 1,2$  года, во 2-й группе —  $8,5 \pm 1,4$  года. В соответствии с критериями включения ОФВ<sub>1</sub> составлял >60%, прирост ОФВ<sub>1</sub> в бронхолитическом тесте не менее 12%. Исходные показатели ОФВ<sub>1</sub> в 1-й группе составили  $72,3 \pm 5,2$ , во 2-й группе —  $68 \pm 7,4$ , ФЖЕЛ  $83,7 \pm 7,6$  и  $85,6 \pm 6,6\%$  от должного соответственно.

Устройство для доставки формотерола (форадил) — аэролайзер активируемый дыханием. Капсула (одна доза, сухая пудра) помещается в аэролайзер, прокалывается сдавливанием кнопок по бокам устройства. Во время вдоха поток воздуха приподнимает капсулу и вращает ее, порошок освобождается и смешивается с воздухом. При этом соблюдаются принцип контроля за дозой, невозможность передозировки, ребенок слышит звук вращения капсулы во время ингаляции, вкус лактозы дает уверенность поступлении лекарства, также как зрительная проверка опустошения капсулы. Инспираторный поток воз-

Таблица

### Классификация $\beta_2$ -агонистов

Начало действия	Длительность действия	
	короткое	длительное
Быстрое	Фенотерол Сальбутамол Тербуталин	Формотерол
Медленное		Сальметерол

духа из активируемых дыханием ингаляторов зависит от его резистентности потоку. По сравнению с другими устройствами резистентность у аэролайзера низкая, что особенно важно для детей, у которых инспираторный поток слабый вследствие нарушений легочной функции [14]. Исследования у детей 6–11 лет показали, что почти все дети, включая с тяжелой астмой, могли генерировать инспираторный поток 60 л/мин.

До, через 15 мин после ингаляции бронхолитика анализировались ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>. У 18 детей спирография проведена также через 6 ч после ингаляции бронхолитика (у 10 детей в 1-й группе, 8 детей во 2-й группе). Всем детям проводилась пикфлоуметрия (ПСВ в л/мин) до ингаляции бронхолитика, через 5, 10, 15, 20, 30 мин, 2 ч после ингаляции бронхолитика и далее каждые 2 ч, в последующие 8–10 ч (в дневнике регистрировались лучшие данные ПСВ из 3 попыток).

Всем детям проведена бронхофонография. В основе метода лежит анализ временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов регистрируемых во время респираторного цикла. При изменении диаметра бронхов возникающие нарушения бронхиальной проходимости приводят к образованию турбулентных воздушных потоков и как следствие к появлению низко- и высокочастотных акустических феноменов, регистрируемых при дыхании на аппаратно-диагностическом комплексе *Pattern*. Программа *Pattern* включает визуализацию результатов регистрации и расчет количественных характеристик показателей работы дыхания. Регистрация дыхательных шумов осуществляется с помощью датчика, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе частот от 100 до 12 600 Гц. Результаты компьютерной обработки графически отображаются на экране компьютера в виде семейства кривых получивших название паттерн дыхания [2]. Так как запись паттерна дыхания производится при спокойном дыхании, в течение короткого промежутка времени (4–10 с) исследование проводится до спирографии, требующей специального экспираторного маневра. Чувствительный элемент датчика вместе с загубником помещаются в рот и направлен в сторону гортани.

Полученные в 3-мерном изображении фонореспираграммы (дыхательные шумы) представлены в трех акустических диапазонах (низкочастотном 100–1200 Гц, среднем 1201–5000 Гц и высокочастотном >5000 Гц). В данном исследовании анализировалась как общая, так и высокочастотная часть акустического паттерна, так как обструктивные изменения бронхолегочной системы сопровождаются возникновением специфического акустического феномена — появлением достоверных диагностических признаков (волновые колебания) на относительно высоких частотах (выше 5000 Гц) [1,2].

Перед началом исследования все дети были проинструктированы как пользоваться дозирующим аэ-

розольным ингалятором и аэролайзером, проверена техника ингаляции.

Показано, что практически все дети совершали ошибки при использовании дозирующего аэрозольного ингалятора. К наиболее частым относились: быстрый резкий вместо продолжительного плавного вдох аэрозоля; неправильное положение головы с наклоном вниз, тогда как подбородок должен быть приподнят для лучшего поступления препарата в дыхательные пути, более 70% детей не задерживали дыхание после ингаляции препарата.

Никто из больных рандомизированных в группу до настоящего исследования не пользовался аэролайзером. Обучение занимало не более 5 мин, в результате все дети в том числе 5–6 лет правильно и легко выполняли ингаляцию.

### Результаты исследования

Исследование выраженности бронхолитического действия 12 мкг форадила в порошковом ингаляторе аэролайзер по сравнению с 200 мкг сальбутамола в дозирующем аэрозольном ингаляторе у детей 5–12 лет показало достоверный прирост ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ в обеих группах. Не было достоверных отличий в приросте показателей ФВД в группе детей, получивших сальбутамол и форадил, форадил давал такой же рост показателей, как и сальбутамол. Через 6 ч исследование, проведенное у части больных, показало, что сохраняется нормальная проходимость бронхов у детей, получивших форадил, и несколько снизилась у детей, получивших сальбутамол, хотя были выше, чем исходные данные (рис.1).

При мониторинге ПСВ скорости наступления и длительности бронхолитического эффекта достоверный прирост показателей отмечался уже через 5 мин после ингаляции и максимальными значениями были через 15–20 мин. Не выявлено достоверной разницы в скорости и выраженности бронхолитического эффекта между двумя группами (рис.2). Мони-

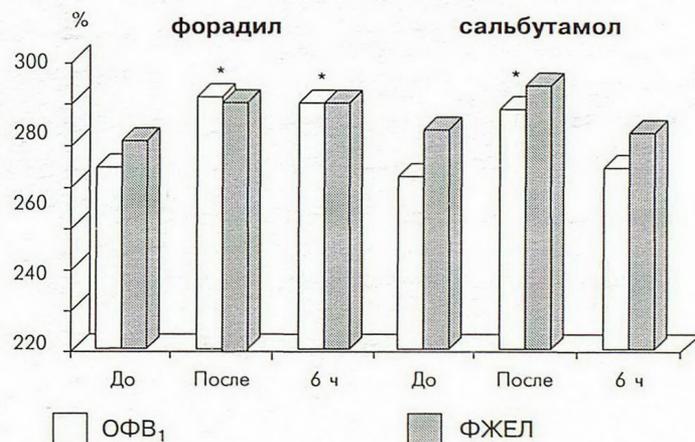


Рис.1. Показатели ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ (в % от должного) у детей со средне-тяжелой БА 5–12 лет до и через 15–20 мин после ингаляции бронхолитики (12 мкг форадила или 200 мкг сальбутамола).

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными.

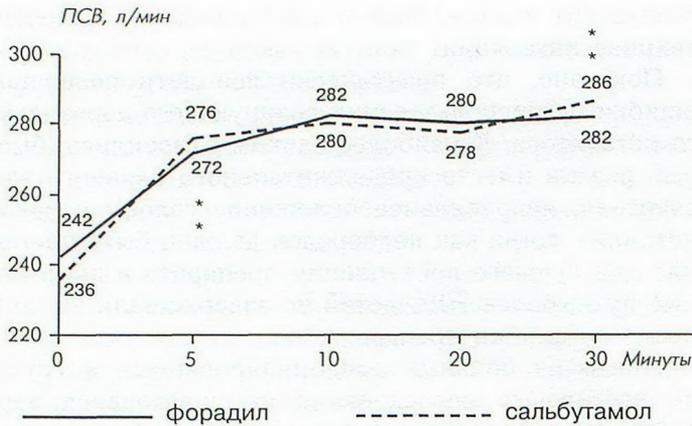


Рис.2. Динамика ПСВ у детей 5-12 лет со среднетяжелой БА после ингаляции 12 мкг форадила или 200 мкг салбутамола в течение 20 мин.

\*  $p < 0,001$ .



Рис.3. Динамика ПСВ у детей 5-12 лет со среднетяжелой БА после ингаляции 12 мкг форадила или 200 мкг салбутамола в течение 10 ч.

\*  $p < 0,001$ .

торирование ПСВ в течение 10 ч показало, что в группе детей, ингалировавших салбутамол, бронхолитический эффект препарата заканчивался через 6 ч, достигая к этому времени практически исходного уровня. У детей, получивших формотерол, бронхолитический эффект сохранялся в течение 8-10 ч, после которых отмечено некоторое снижение ПСВ, но превышающее исходные показатели (рис.3).

По данным БФГ после ингаляции быстродействующих бронхолитиков эффективно уменьшались показатели работы дыхания, как в общей так и в высокочастотной части спектра. Как показано ранее [1,2], динамика показателей в высокочастотной части спектра паттерна свидетельствует об улучшении бронхиальной проходимости за счет уменьшения бронхиальной обструкции с исчезновением высокочастотных колебаний (рис.4).

При повторном исследовании через 10 ч у детей, ингалировавших форадил, показатели работы оставались на низком, близком к нормальному, уровне, тогда как у детей, ингалировавших салбутамол, бронхиальная проходимость ухудшалась.

У детей с БА для выбора терапии необходимо проведение диагностического обследования, которое включает подробный сбор анамнеза и тщательное физикальное обследование. Некоторые симптомы, такие как периодичность обострений, ночные приступы, сезонность (связь со временем года), провоцирующая роль контакта с аллергенами, важны как для постановки диагноза, так и для решения о тяжести заболевания. В тех случаях, когда это возможно, определение ФВД позволяет дать более объективную оценку. При окончательном определении тяжести болезни нужно принимать во внимание эффективность от проводимой в соответствии с алгоритмом терапии. У взрослых и большинства детей старше 5 лет эффективность терапии оценивается по результатам повторного измерения максимального потока на выходе (пикфлоуметрия) и, безусловно, до и после введения бронходилататора.

Эффективность диагностики, несомненно, будет повышена, если использовать в этих целях комплексную методику, основанную на совместном рассмотрении паттерна дыхания и параметров ФВД. Характеристики акустического паттерна являются лишь частью дифференциальной диагностики бронхолегочной патологии. Сочетание же данных акустического паттерна со скоростными и временными параметрами ФВД дает более полную картину вентиляционных нарушений у больных с БА.

Появление длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов привело к пересмотру положения места бронхолитиков в лечении БА. Первоначально пролонгированные бронхолитики использовали для стабилизации состояния детей и взрослых больных БА и предотвращения развития ночных приступов удушья. Было показано, что регулярный прием формотерола в течение 1 года снижает частоту и тяжесть обострений БА

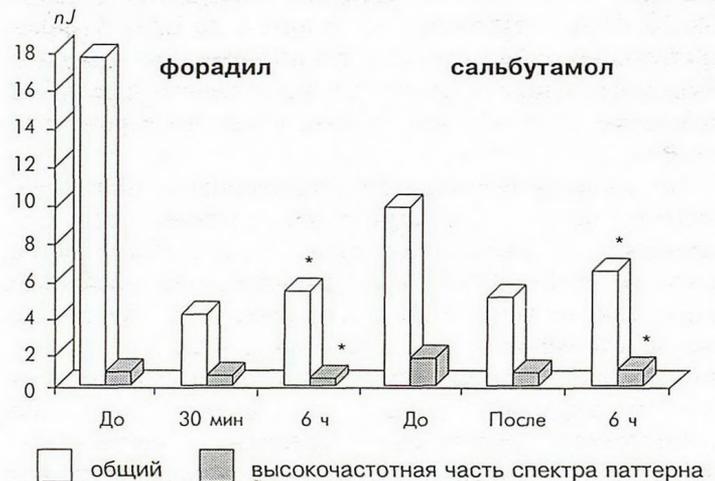


Рис.4. Показатели БФГ у детей со среднетяжелой БА 5-12 лет до и через 20 мин после ингаляции бронхолитика (12 мкг форадила или 200 мкг салбутамола).

\*  $p < 0,05$ .

[5]. Открытое 12-месячное исследование 12 и 24 мкг формотерола дважды в день показало, что симптомы БА отсутствовали 76% дней и 81% ночей [19]. В этом же исследовании было подтверждено отсутствие необходимости в  $\beta$ -агонистах короткого действия на фоне лечения формотеролом.

В современных протоколах лечения БА пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты рекомендуются для длительного приема у больных с БА различной степени тяжести как самостоятельно по необходимости, так и в комбинации с противовоспалительными профилактическими ингаляционными средствами, ингаляционными кортикостероидами и кромонами [5,13,10].

Формотерол относится к полным агонистам  $\beta_2$ -рецепторов с быстрым и продолжительным действием, что связано с особенностями концентрации в тканях, и также имеет быстрое начало действия благодаря прямой стимуляции рецепторов. Быстрота наступления эффекта бронходилатации при приеме формотерола сходна с  $\beta_2$ -агонистами короткого действия, что подтверждается также нашими данными.

Обострения БА у детей сопровождаются нарушениями ВФД с явлениями выраженного или скрытого бронхоспазма, бронхиальной гиперреактивности. Клиническая картина характеризуется появлением одышки, кашля, приступов удушья при небольшой физической нагрузке, играх, смехе, плаче. Нередко приступы кашля, удушья возникают в ночное время. В таких ситуациях наряду с базисной противовоспалительной терапией больные активно используют бронхолитические препараты для облегчения своего состояния. Следует отметить, что детский возраст характеризуется высокой двигательной активностью, которая является неотъемлемой составляющей нормального развития. У 60–80% детей отмечается бронхоспазм физической нагрузкой (БФН), который может возникать как в процессе выполнения нагрузки, так и после нее, что препятствует нормальной физической активности детей, их развитию, занятиям спортом. Наряду с провоцирующим действием интенсивной физической нагрузки проявления БФН может вызывать подъем по лестнице, подвижные игры, вдыхание холодного воздуха. Сравнение возможностей протекции против БФН формотеролом, сальметеролом и тербуталином в течение 60 мин показало, что бронхоконстрикция на фоне препаратов не различается: формотерол обеспечивает несколько большую бронходилатацию, чем сальметерол [18]. В двойном слепом исследовании формотерол (12 мкг) достоверно предотвращал бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой в течение 12 ч, что позволяет выполнять нормальную соответствующую возрасту физическую нагрузку [6].

Бронхолитические препараты для облегчения состояния, как у маленьких детей, так и более старших, применяются нередко с помощью родителей или других людей и основаны на их опыте и уверенности в правильности проведения симптоматической терапии. Поскольку у детей усиление физической

активности нередко происходит спонтанно, это требует продолжительной бронхопротекции. Родители и больные дети должны быть уверены в защите бронхов от случайной спастической реакции на какой-либо провоцирующий фактор, особенно в случае нестабильного течения заболевания или недавно перенесенного обострения. В этой ситуации использование быстро и продолжительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (формотерол) может быть весьма полезным. Например, детям дошкольного и школьного возраста препарат дается дома, что позволяет полностью покрывать период социальной активности и физической активности во время игр.

Пролонгированные препараты рекомендованы для более длительной постоянной терапии с целью предупреждения приступов удушья и обострения заболевания, как дополнительная терапия больным с БА, у которых заболевание плохо контролируется низкими и умеренными дозами иГКС [11,20]. Мнения относительно целесообразности длительного применения пролонгированных симпатомиметиков достаточно противоречивы.

Пролонгированные препараты рекомендованы для более длительной постоянной терапии с целью предупреждения приступов удушья и обострения заболевания, как дополнительная терапия больным с БА, у которых заболевание плохо контролируется низкими и умеренными дозами иГКС [11,20].

Несмотря на имеющуюся информацию о скорости наступления бронхолитического эффекта, защитном действии, использование формотерола "по требованию" в острой ситуации подвергается обсуждению. Дальнейшие усилия направлены на то, чтобы убедиться, что формотерол в дополнение к очень полезному эффекту длительной бронходилатации может также служить, как препарат неотложной терапии в случае острого бронхоспазма.

В результате сравнительного изучения было показано, что формотерол в течение 12 ч после приема проявляет не меньший бронходилатирующий эффект, чем сальбутамол на максимуме своего действия, и через 3–4 ч после приема формотерол оказывается значительно более активным по сравнению с сальбутамолом [16], не препятствует релаксации, вызываемой  $\beta_2$ -агонистами короткого действия [15].

Сравнение эффективности формотерола, сальбутамола и сальметерола у взрослых больных с БА различной степени тяжести показало, что формотерол оказывает такой же по скорости эффект, как сальбутамол, через 5 мин: максимальный эффект у формотерола был несколько выше, чем у сальбутамола и сальметерола. Это позволило авторам считать, что формотерол наряду с его качеством пролонгированного  $\beta_2$ -агониста, позволяющего осуществлять длительную защиту от бронхоконстрикции особенно в ночное время, может быть использован как эффективный препарат для неотложной терапии для немедленного облегчения симптомов астмы [12]. По нашим данным комплексное исследование как при

спокойном дыхании (бронхофонография), так и форсированном выдохе (спирография) бронхолитический эффект формотерола сходен с салбутамолом, но продолжается в 2–2,5 раза дольше — 10–12 ч.

Клинические данные об эффективности и безопасности формотерола у детей разного возраста ограничены. У детей 5–12 лет по всему миру проведено более 10 исследований формотерола. Очень важно, чтобы режимы дозирования для детей определялись из независимых клинических исследований, а не простым переносом на более низкий уровень данных, полученных у взрослых. Формотерол в дозе 12 мкг в течение 8–10 ч давал стойкий положительный эффект у детей 5–12 лет. В течение наблюдения детей не ограничивали в физической активности, при этом показатели ПСВ оставались на стабильном уровне.

На фоне длительного приема формотерола (до 15 мес) показана сравнимая эффективность 12 или 24 мкг 2 раза в день и дополнительная польза дозы 48 мкг/сут в подгруппе детей с более нестабильным и тяжелым течением заболевания [17]. Не выявлено возникновения толерантности  $\beta$ -адренорецепторов и развития гиперреактивности бронхов после отмены препарата.

Известно, что выполнение врачебных рекомендаций частично зависит от количества назначаемых ингаляций в течение дня, следовательно 1–2-разовое назначение формотерола имеет очевидные преимущества.

Наше исследование показало, что дети дошкольного возраста без каких-либо трудностей могут эффективно пользоваться порошковым ингалятором — аэролайзер, в котором отсутствуют пропелленты. Независимо от возраста при умеренных нарушениях бронхиальной проходимости лекарство попадает в дыхательные пути при вдохе, детям нравился вкус препарата. Показана хорошая переносимость формотерола при применении у детей с отсутствием реакции сердечно-сосудистой системы и других клинически значимых побочных эффектов (тремор, головная боль, головокружение, тошнота).

Таким образом, быстрое наступление эффекта после ингаляции формотерола, по нашему мнению, позволяет использовать препарат при умеренных проявлениях бронхиальной обструкции совместно с кромоном и ИГКС, способствует эффективному контролю бронхиальной проходимости в течение 10–12 ч.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Генне Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н. и др. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. Пульмонология 2002; 5: 29–33.
2. Малышев В.С., Каганов С.Ю., Медведев В. Т., Ардашникова С.Н. Способ диагностики дыхательных шумов, обусловлен-

ных бронхолегочной патологией у детей. Пат. РФ № 5062396.

3. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.; 1997.
4. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism and mechanism of long duration of a highly potent and selective  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist bronchodilator. Life Sci. 1992; 52: 2145–2160.
5. Bensch G., Berger W.E., Blochin B. et al. One-year efficacy and safety of inhaled formoterol dry powder in children with persistent asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002; 89: 180–189.
6. Bronsky E.A., Yegen U., Ching Ming Yeh et al. Formoterol provides long-lasting protection against exercise-induced bronchospasm. Ibid. 407–412.
7. Butter J.J., Van den Berg B.T.J., Portier E.R.J.G. et al. Determination by HPLC with electrochemical detection of formoterol enantiomers in urine of healthy human subjects after single dose racemic inhalations (abstract). Pharm. Wld Sci. 1995; 26 (suppl.17): D6.
8. Corvaja E., Giacobbe C., Ggirdino G. Bronchial response to salbutamol versus formoterol assessed by respiratory impedance (abstract). Allergy 1996; 51 (suppl.70): 79.
9. Derks M.G.M., van den Berg B.T.J., van Zeet J.S. et al. Pharmacokinetics / pharmacodynamics of inhaled formoterol (abstract). Neth. J. Med. 1995; 46: A54.
10. FitzGerald J.M., Chapman K.R., Della Cioppa G. et al. Sustained bronchoprotection, bronchodilatation and symptom control during regular formoterol use in asthma of moderate or greater severity. The Canadian FO/ODI Study group. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103: 427–435.
11. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report issued 1995 and revised 2002. Adapted from National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Publication № 02-3659 2002.
12. Grembale R.D., Pelaia G., Naty S. et al. Comparison of the bronchodilating effects of inhaled formoterol, salmeterol and salbutamol in asthmatic patients. Pulmonary Pharm. Ther. 2002; 15: 463–466.
13. Lofdahl C.G., Chung K.F. Long-acting  $\beta_2$ -adrenoreceptor agonists: a new perspective in the treatment of asthma. Eur. Respir. J. 1991; 4: 218–226.
14. Meakin B.J., Diamond P.D. Bricanyl Turbohaler, Serevent Accuhaler Foradil Aerolizer: comparative drug delivery. Thorax 1996; 51 (suppl.3): A73.
15. Molimard M., Naline E., Zhang Y. et al. Long- and short-acting  $\beta_2$ -adrenoreceptor agonists interactions in human contracted bronchi Eur. Respir. J. 1998; 11: 583–588.
16. Palmqvist M., Persson G., Lazer L. et al. Inhaled dry powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients onset of action, duration of effect and potency. Eur. Respir. J. 1997; 10: 2484–2489.
17. Pearlman D.S., Kottakis J., Till D. et al. Formoterol delivered via a dry powder inhaler (Aerolizer): results from long-term clinical trials in children. Curr. Med. Res. Opin. 2002; 18 (8): 445–455.
18. Richter K., Janicki S., Jorres R.A. et al. Acute protection against-induced bronchoconstriction by formoterol, salmeterol and terbutaline. Eur. Respir. J. 2002; 19: 865–871.
19. Stelmach I., Gorski P., Jerzyska J. et al. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with formoterol on clinical and inflammatory parameters of asthma in children. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002; 89: 67–73.
20. Van Graafeiland B. National asthma education and prevention program. Nurse Pract. 2002; 27 (suppl.1): 7–12.

Поступила 16.07.03

*И.М.Воронин, А.М.Белов, А.Г.Чучалин*

## ФАКТОРЫ РИСКА ОБСТРУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА

НИИ пульмонологии Минздрава РФ;  
Медицинский центр Управления делами при Президенте РФ, Москва

В последние годы пристальное внимание исследователей привлекают обструктивные нарушения дыхания во время сна (ОНДС). Это обусловлено тем, что данная патология широко распространена, влияет на качество жизни и есть все основания полагать, что ОНДС повышают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В ряде исследований было показано, что храп и синдром обструктивного апноэ и гипопноэ во время сна (СОАГС) могут способствовать развитию артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нарушениям сердечного ритма и проводимости, правожелудочковой сердечной недостаточности и мозговому инсульту. Поэтому понимание причин, предрасполагающих к возникновению обструкции верхних дыхательных путей (ВДП) во время сна, имеет не только научное, но и практическое значение.

ОНДС согласно современным представлениям включают в себя СОАГС, синдром повышенного сопротивления ВДП, который, однако, выделяется не всеми исследователями, и привычный храп (от англ. — *primary snoring*). Под СОАГС понимают клинический синдром, характеризующийся преходящими эпизодами обструкции ВДП во сне, во время которой наблюдаются прекращение (апноэ) и/или уменьшение (гипопноэ) воздушного потока дыхания, гипоксемия, нередко сопровождающаяся гиперкапнией, колебания внутригрудного давления и повторяющиеся реакции ЭЭГ-активации, которые нарушают структуру сна и вызывают избыточную дневную сонливость. Синдром повышенного сопротивления ВДП проявляется повышенным сопротивлением дыхательному потоку с необходимостью приложения чрезмерных дыхательных усилий во время сна, что также индуцирует частые реакции ЭЭГ-активации, фрагментирующие сон. Под привычным храпом подразумевают не осложненный звуковой феномен. Однако, на наш взгляд, его клиническое значение еще предстоит уточнить.

Патофизиологические механизмы ОНДС многочисленны и до конца не изучены. Необходимо отметить,

что во время сна у здоровых лиц в результате снижения тонуса мышц глотки и изменения механики дыхания происходит физиологически безопасное повышение сопротивления ВДП [30,43]. Но у пациентов с ОНДС наблюдается частичный или полный коллапс глотки, проявляющийся храпом, апноэ и гипопноэ. Наиболее часто обструкция ВДП локализуется на уровне ротоглотки, между хоанами и эпиглоттисом, в наиболее податливом сегменте глотки. Установлено, что состояние ВДП во время сна определяется исходным диаметром глотки, функциональным состоянием мышечного аппарата глотки, уровнем давления в трахее и бронхах во время вдоха и центральной регуляцией дыхания. Следовательно, различная патология, трансформирующая любой из этих компонентов, может привести к развитию ОНДС.

К ним прежде всего относятся факторы, уменьшающие исходный калибр ВДП, которые подробно будут рассмотрены ниже. Активность глоточной мускулатуры детерминируется химической и парасимпатической стимуляцией, давлением в ВДП и барорецепторной реактивностью [9]. На начальных стадиях ОНДС изменение перечисленных параметров в условиях коллапса ВДП является мощным стимулом для повышения инспираторной тонической и фазической активности мышц — дилататоров глотки. Но в связи с чрезмерным объемом работы [53,54] в конечном итоге наступают их дистрофия и дисфункция [60,70]. Кроме того, дыхание через суженные ВДП формирует избыточное отрицательное давление в ВДП, которое на фоне ослабления контрактильной способности мышц, дилатирующих глотку, согласно принципу Бернулли, создает эффект "присасывания" и увеличивает вероятность коллапса ВДП. Немаловажное значение в патогенезе ОНДС имеют дефекты локальных и центральных механизмов регуляции дыхания, которые наблюдаются у пациентов с ОНДС в сравнении со здоровыми обследуемыми. Так, в литературе имеются сообщения об изменении при СОАГС состояния механорецепторов глотки [13,49], периферической и цент-

ральной хемо- и барорецепторной чувствительности и реактивности [12,38,39,49], а также о десинхронизации физической и тонической активности глоточной мускулатуры, диафрагмы и мышц грудной клетки [27].

Одним из главных факторов риска ОНДС считается избыточный вес, определяемый как индекс массы тела ( $ИМТ = \text{вес} / \text{рост}^2$ ) более  $27 \text{ кг} / \text{м}^2$  или как превышение идеального веса более чем на 20%. Этот вывод сделан на основании того, что среди больных с ОНДС преобладают тучные люди. Например, среди 1000 пациентов с СОАГС Стенфордской клиники расстройств сна более 2/3 имели вес, превышающий 130% от должного [22]. При статистической обработке результатов в многочисленных исследованиях выявлялись положительные корреляции между степенью ожирения и тяжестью ОНДС. Так, при множественном регрессионном анализе было установлено, что ИМТ является в 2 раза более сильным предиктором ОНДС, чем мужской пол и возраст [3]. По данным *T. Yang и соавт.* [85], повышенный ИМТ ассоциируется с 4-кратным увеличением риска развития СОАГС. Но решающим доказательством роли ожирения в патогенезе ОНДС являются исследования, по данным которых снижение веса на 31–47% сопровождается уменьшением числа апноэ и гипопноэ на 89–98% [26,57]. Причем это проявляется не только уменьшением апноэ и гипопноэ, но и статистически достоверным понижением одного из главных маркеров обструкции ВДП — повышенного назофарингеального сопротивления [78].

Считается, что ожирение способствует структурным и функциональным изменениям ВДП, которые предрасполагают к возникновению ОНДС. Так, по данным компьютерной томографии (КТ) [68,76] и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [8,65] увеличение количества перифарингеальной жировой клетчатки у пациентов с СОАГС непосредственно уменьшает диаметр глотки. Определенную роль в сужении ВДП играет утолщение и удлинение мягкого неба [68]. Еще одним патогенетическим механизмом является внешняя компрессия глотки подкожными жировыми отложениями в области шеи. В опытах на животных было показано, что при наложении груза на переднюю поверхность шеи у анестезированных и лежащих на спине кроликов наблюдается существенное увеличение сопротивления ВДП [35]. Кроме того, окологлоточные жировые отложения изменяют геометрию ВДП. При проведении КТ [68] и МРТ [66] было установлено, что пациенты с СОАГС и ожирением в отличие от рандомизированных по ИМТ лиц без СОАГС имеют эллипсоидную форму просвета ВДП с длинной осью, ориентированной в переднезаднем направлении. У здоровых обследуемых эта ось расположена поперечно, а у лиц с храпом, но без апноэ геометрия ВДП занимает промежуточное положение.

Влияние избыточного веса на функцию ВДП в основном сводится к тому, что уменьшение легочных дыхательных объемов, которое наблюдается при ожирении из-за понижения экскурсии живота и гру-

ди, способствует дальнейшему понижению давления в ВДП [28,67]. Кроме того, жировая инфильтрация мышц глотки может напрямую снижать их контрактильность.

Еще одним механизмом, участвующим в развитии ОНДС при ожирении, может быть нарушение центральной регуляции дыхания. Считается, что в основе часто встречающихся у данных пациентов гиповентиляции и периодического дыхания находится снижение активности и нестабильность респираторных нейронов головного мозга [87]. В литературе также имеются данные о нарушении при ожирении центральной и периферической хемочувствительности и реактивности во время бодрствования. Хотя данные, полученные в различных исследованиях, противоречивы [12,38,39].

Тесно связаны с ожирением такие факторы риска ОНДС, одновременно выступающие в качестве клинических маркеров этого состояния, как увеличение окружности шеи и центральный (или абдоминальный) тип ожирения. Их патогенетическая роль понятна из сказанного выше [85].

Следующим по значению фактором риска считается мужской пол. Данное заключение было сделано на основании того, что ОНДС преимущественно встречаются у мужчин. Среди пациентов сомнологических клиник соотношение мужчин и женщин с СОАГС составляет 7:1 и 8:1 [5,18,23], а в популяционных выборках — 2:1 и 3:1 [63,85]. Однако причины этого до сих пор неясны, так как результаты исследований, посвященных изучению этого феномена, разноречивы. Например, *D. Hate и соавт.* [83] в одной из работ сообщили, что у здоровых мужчин отмечается статистически достоверное повышение сопротивления ВДП во время бодрствования в сравнении со здоровыми женщинами. Однако в его же недавнем исследовании указанные факты не нашли своего подтверждения. При электромиографии во время бодрствования авторы обнаружили более высокую активность *m.genioglossal* у женщин и предположили, что это может способствовать большей стабильности ВДП во время сна [61].

Тем не менее при сравнении рандомизированных по ИМТ, окружности талии и груди пациентов обоего пола было обнаружено, что половые различия при ОНДС не зависят от веса обследуемых и что более тяжелый СОАГС при прочих равных условиях наблюдается у мужчин [48]. Поэтому было высказано предположение, что причиной указанных отличий может быть повреждающее действие мужских и протекторное влияние женских половых гормонов [15,34]. С этой гипотезой согласуется тот факт, что распространенность ОНДС среди женщин существенно нарастает после наступления менопаузы [6]. Однако при сравнении женщин, находящихся в пре- и постменопаузе, *S. Guilleminault и соавт.* [24] установили, что последние имеют более выраженные структурные изменения ВДП и больший вес. Таким образом, в настоящее время полагают, что половые

различия при ОНДС обусловлены половыми особенностями в локальном распределении жира и морфофункциональными характеристиками ВДП. На наш взгляд, в качестве еще одной причины указанных различий может выступать большая интенсивность курения и употребления алкоголя среди мужчин.

В многочисленных исследованиях было показано, что ОНДС нарастают по мере увеличения возраста. До начала 90-х годов признавалась положительная монотонная зависимость распространенности и тяжести ОНДС от возраста больных [1,6,14,36].

В последние годы данное положение признается верным только у людей молодого и среднего возраста. В отношении распределения ОНДС в пожилом и старческом возрасте сохраняются некоторые неясности. Усиление частоты и выраженности ОНДС в старших возрастных группах ранее обосновывалось тем, что в некоторых исследованиях были замечены морфологические и физиологические предпосылки для появления ОНДС. Во-первых, у здоровых пожилых людей старше 60 лет достоверно чаще наблюдаются понижение и большая вариабельность минутной вентиляции, что предрасполагает к появлению периодического дыхания и более продолжительным эпизодам частого поверхностного дыхания (от англ. — *rapid shallow breathing*) [36,72,79,80]. Интересно, что *E.T.Shore и соавт.* [72] при сравнении респираторных показателей во время сна у лиц в возрасте  $75,8 \pm 6,1$  и  $24,8 \pm 3,8$  года обнаружили удлинение времени вдоха, более высокие значения минутной вентиляции и более низкую частоту дыхательных движений. Аналогичные изменения этих параметров наблюдаются при ОНДС. Поэтому до сих пор неясно, является ли это следствием более поверхностного сна, или это обусловлено понижением контроля над дыханием со стороны центральной нервной системы, или, наконец, это связано с субклинической обструкцией ВДП.

Во-вторых, в ранних работах у пожилых людей были выявлены структурно-функциональные изменения ВДП, предрасполагающие к появлению их обструкции во время сна. Так, в сравнении с молодыми обследуемыми сообщалось об уменьшении диаметра глотки [10], расстояния между подъязычной костью и нижней челюстью [44] и об увеличении сопротивления ВДП, хотя не исключалось, что последнее было обусловлено избыточным весом [83]. В дальнейшем были опубликованы противоположные данные. Например, *C.Burger и соавт.* [11] при обследовании 30 пациентов в возрасте от 20 до 79 лет не обнаружили понижения активности мышц, дилатирующих глотку, различий в размерах ВДП и повышенной склонности к развитию коллапса по мере увеличения возраста. Увеличение сопротивления ВДП было характерно для мужчин, а также женщин, находящихся в менопаузе, и не коррелировало с ОНДС. Похожий результат получили *J.Stauffer и P.Levy* [42,73] при сравнении рандомизированных по половому составу, ИМТ и тяжести ОНДС групп пациентов старше и моложе 65 лет.

В работах, выполненных в последние годы показано, что распространенность и тяжесть ОНДС прогрессивно увеличиваются после 30 лет и максимальные значения наблюдаются в возрасте 45–64 лет. После 65 лет происходит снижение частоты и выраженности ОНДС [2,85]. Но представляет интерес точка зрения *D.Bliwise и соавт.* [3], по мнению которых распределение ОНДС в разных возрастных группах подчиняется более сложному закону. Они считают, что имеются 2 типа ОНДС. Первый тип, для которого характерны крайне тяжелый СОАГС, выраженное ожирение и серьезные сердечно-сосудистые осложнения, имеет максимальную распространенность в возрасте 50–55 лет. Пациенты с этим типом, как правило, имея меньшую продолжительность жизни, как бы "облегчают" течение ОНДС в пожилой популяции. Второй тип, при котором симптомы выражены слабо или умеренно и отсутствуют тяжелое ожирение и кардиоваскулярные расстройства, монотонно увеличивается с возрастом [4].

В последние годы большой интерес вызывает генетический аспект ОНДС. Одним из первых о семье из нескольких человек, имеющих тяжелый СОАГС, сообщили в 1978 г. *K.Strohl и соавт.* [75]. В 1986 г. *C.Guilleminault* [21] опубликовал наблюдение о наличии у нескольких поколений одной семьи аномально узких ВДП и выраженного СОАГС. В последнее 10-летие было проведено несколько больших исследований, в которых убедительно доказана возможность наследования ОНДС [25,62,84]. Сейчас установлено, что у лиц с тремя и более родственниками, имевшими СОАГС, риск появления ОНДС в 3,7 раза выше, чем у лиц без подобной наследственности [64]. Очевидно, что наследование при ОНДС может осуществляться через передачу предрасположенности к ожирению, наследование анатомически узких ВДП и челюстно-лицевых аномалий [25,45]. В многочисленных исследованиях у пациентов с СОАГС при проведении цефалометрии, КТ и МРТ были выявлены врожденные особенности ВДП, создающие условия для их для коллапса или сужения, даже при отсутствии ожирения. В этих исследованиях обнаружены уменьшение диаметра глотки, удлинение мягкого неба, увеличение языка, низкое расположение подъязычной кости, ретро- и микрогнатия [20,51,71]. Отдельно следует отметить патогенез ОНДС при часто встречающихся на практике аномалиях развития нижней челюсти. В этих случаях главным неблагоприятным фактором является смещение языка кзади, в результате чего происходит уменьшение и закрытие просвета ротоглотки во время сна. Поскольку нижнечелюстные аномалии являются врожденной патологией, то у таких пациентов нередко выявляется недостаточная активность мышц, дилатирующих глотку [40].

Но наиболее убедительным аргументом в пользу возможности наследования ОНДС является сочетание СОАГС с множественными врожденными аномалиями развития. Так, тяжелый СОАГС описан в структуре таких наследственных болезней, как син-

дромы Марфана [16], Робина [17], Тричера-Коллинза [33,34] и Крузона [31]. Кроме перечисленного выше, уменьшение калибра ВДП наблюдается при атрезии хоан [71] и краниофасциальном дизостозе [40,71].

В детском возрасте ОНДС зачастую связаны с гипертрофированными аденоидами и миндалинами [56,74]. Причем нередко при достижении 4-5 летнего возраста одновременно с регрессией аденоидов наблюдается исчезновение ОНДС. К более редким причинам ОНДС относят увеличение щитовидной железы [19], микседему [55], акромегалию [59], мукополисахаридоз [58] и новообразования, извне сдавливающие глотку [29,47,86].

Частой причиной развития ОНДС является нарушение носового дыхания. В экспериментах было показано, что окклюзия носа или анестезия его слизистой у здоровых людей во время сна ведут к появлению множественных апноэ, реакций ЭЭГ-активации и чрезмерному числу пробуждений [52,77,82]. На практике было замечено, что ОНДС появляются или усугубляются при сезонных обострениях ринитов [46], искривлении носовой перегородки, гипертрофии носовых раковин и полипах носа [41]. Патогенез ОНДС при расстройствах дыхания через нос сводится к появлению турбулентных потоков воздуха и формированию в ВДП более низкого давления, что, как указывалось выше, способствует их коллапсу. Кроме того, дыхание через рот во время сна, которое часто наблюдается у пациентов с патологией носового дыхания, может понижать активность мышц-дилататоров глотки [50].

К факторам риска ОНДС также относят злоупотребление алкоголем и табакокурение. В ряде исследований было показано, что этанол увеличивает число и продолжительность эпизодов обструкции глотки [32,69]. Полагают, что этот эффект реализуется через уменьшение активности и чувствительности глоточной мускулатуры к гипоксии и гиперкапнии, а также путем угнетающего воздействия на центральную нервную систему [7,37].

Схожим с этанолом эффектом обладает табакокурение. В работе *D.W. Wetter и соавт.* [81] было показано, что курение является независимым дозозависимым фактором риска храпа и СОАГС. Авторы полагают, что никотин обладает преимущественно центральным действием, вызывающим нестабильность дыхательного центра и нарушение регуляции функционирования глоточной мускулатуры.

Таким образом, простое перечисление причин развития ОНДС показывает пересечение профессиональных интересов врачей различных специальностей. В лечение пациентов с ОНДС должны принимать участие отоларингологи, стоматологи, эндокринологи, хирурги, генетики, пульмонологи и невропатологи. Только путем их тесного взаимодействия можно достичь индивидуального подхода в профилактике и лечении ОНДС в каждом конкретном случае.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Ancoli-Israel S., Kripke D.F., Mason W., Messin S.* Comparisons of home sleep recordings and polysomnograms in older adults with sleep disorders. *Sleep* 1981; 4: 283-291.
2. *Bixler E.O., Vgontzas A.N., Have T.T. et al.* Effects of age on sleep apnea in men. 1. Prevalence and severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 144-148.
3. *Bliwise D., Feldman D., Bliwise N. et al.* Risk factors for sleep disordered breathing in heterogeneous geriatric population. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1987; 35: 132-141.
4. *Bliwise D.* Normal aging. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. 26-39.
5. *Block A.J., Boysen P.G., Wynne J.W. et al.* Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects: a strong male predominance. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300: 513-517.
6. *Block A.J., Wynne J.W., Boyson P.G.* Sleep disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am. J. Med.* 1980; 69: 75-79.
7. *Bonora M., Shields G.I., Knuth S.L. et al.* Selective depression by ethanol of upper airway respiratory motor activity in cats. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 156-161.
8. *Bradley T., Brown I., Grossman R. et al.* Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 1327-1331.
9. *Brouillette R.T., Thach B.T.* Control of genioglossus muscle inspiratory activity. *J. Appl. Physiol.* 1980; 49: 801-808.
10. *Brown I.G., Zamel N., Hoffstein V.* Pharyngeal cross-sectional area in normal men and women. *Ibid.* 1986; 61: 890-895.
11. *Burger C.D., Stanson A.W., Sheedy P.F. et al.* Fast-computed tomography evaluation of age-related changes in upper airway structure and function in normal men. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 846-852.
12. *Burki N., Baker R.* Ventilatory regulation in eucapnic morbid obesity. *Ibid.* 1984; 129: 538-543.
13. *Cala S.J., Sliwinsky P., Cosio M.G., Kimoff R.J.* Effect of topical upper airway anesthesia on apnea duration through the night in obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81: 2618-2626.
14. *Caskadon M.A., Dement W.C.* Respiration during sleep in the aged human. *J. Gerontol.* 1981; 36: 420-423.
15. *Cistilli P.A., Grunstein R., Sullivan C.E.* Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 530-532.
16. *Cistilli P.A., Sullivan C.E.* Sleep apnea in Marfan's syndrome: increased upper airway collapsibility during sleep. *Chest* 1995; 108: 631-634.
17. *Cozzi F., Fierro A.* Glossoptosis-apnea syndrome in infancy. *Pediatrics* 1985; 75: 836-843.
18. *Crocker B.D., Olson L.G., Saunders N.A. et al.* Estimation of the probability of the disturbed breathing during sleep before a sleep study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 14-18.
19. *Deegan P.C., McNamara V.M., Morgan W.E.* Goitre: a cause of obstructive sleep apnoea in euthyroid patients. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 500-502.
20. *Ferguson K.A., Ono T., Lowe R. et al.* The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest* 1995; 108: 375-381.
21. *Guilleminault C., Powell N., Heldt G., Riley R.* Small upper airway in near miss SIDS infants and their families. *Lancet* 1986; 1: 402-407.
22. *Guilleminault C., Dement W.C.* Sleep apnea syndromes and related disorders. In: Willams R., Karacan I., Moore C., eds. Sleep disorders: diagnosis and treatment. New York: Wiley; 1988. 47-71.
23. *Guilleminault C., Qeura-Salva M.A., Partinen M., Jamieson A.* Women and the obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 93: 104-109.
24. *Guilleminault C., Stoohs R., Kim Y.-D. et al.* Upper airway sleep disordered breathing in women. *Ann. Intern. Med.* 1988; 122: 493-501.
25. *Guilleminault C., Partinen M., Hallman K. et al.* Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1275-1282.

26. Harman E., Wynne I., Block A. The effect of weight loss on sleep disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Ibid.* 1982; 82: 291-294.
27. Hiland R.H., Hutcheon M.A., Perl A. et al. Upper airway occlusion induced by diaphragm pacing for primary alveolar hypoventilation: implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 124: 180-185.
28. Hoffstein V., Zamel N., Phillipson E. Lung volume depended changes in the pharyngeal area in patients with obstructive sleep apnea. *Ibid.* 1984; 130: 175-178.
29. Hoijer U., Ejnell H., Hedner J. Obstructive apnea in patients with pharyngeal tumors. *Acta Oto-laryngol.* 1992; 112: 138-143.
30. Hudgel D.W., Martin R.J., Johnson B., Hill P. Mechanisms of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J. Appl. Physiol.* 1982; 56: 133-137.
31. Hui S., Yung-Kwok W., Kew J. et al. Obstructive sleep apnea syndrome in a family with Crouzon's syndrome. *Sleep* 1998; 21: 298-303.
32. Issa F.G., Sullivan C.E. Alcohol, snoring, and sleep apnea. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1982; 45: 353-359.
33. Johnson C., Taussig L.N., Koopmann C. et al. Obstructive sleep apnea in Treacher-Collins syndrome. *Cleft. Palate* 1981; 18: 39-44.
34. Johnson M.W., Anch A.M., Remmers J.E. Induction of the obstructive sleep apnea syndrome in a women by exogenous androgen administration. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 1023.
35. Koenig J., Thach B. Effects of mass loading on upper airway. *J. Appl. Physiol.* 1988; 64: 2294-2299.
36. Krieger J., Maugin P., Kurtz D. Les modifications respiratoires au cour du sommeil du sujet age normah. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* 1980; 10: 175-185.
37. Krol R.C., Knuth S.L., Barlett D. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 247-250.
38. Kronenberg R., Gabel R., Severinghaus J. Normal chemoreceptor function in obesity before and after bypass surgery to force weight reduction. *Am. J. Med.* 1975; 59: 349-353.
39. Kunimoto E., Kimura H., Tatsumi K. et al. Sex differences in awake ventilatory drive and abnormal breathing during sleep in eucapnic obesity. *Chest* 1988; 93: 968-973.
40. Lauritzen C., Lilja J., Jarlstedt J. Airway obstruction and sleep apnea in children with craniofacial abnormalities. *Plast. Reconstr. Surg.* 1986; 77: 1-5.
41. Lavie P., Zomer J., Eliaschar F. et al. Excessive daytime sleepiness and insomnia associated with deviated nasal septum and nocturnal breathing disorders. *Arch. Otolaryngol.* 1982; 108: 373-377.
42. Levy P., Pepin J.L., Malauzat D. et al. Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity? *Sleep* 1996; 19: 29-38.
43. Lugaresi E., Coccagna G., Mantovani M., Leburn R. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1972; 32: 701-705.
44. Maltais F., Carrier G., Cormier Y., Series F. Cephalometric measurements in snorers, non-snorers, and patients with sleep apnoea. *Thorax* 1991; 46: 419-423.
45. Mathur R., Douglas N.J. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 174-178.
46. McNicolas W.T., Tarlo S., Cole P. et al. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 625-626.
47. Metersky M.L., Castriotta R.J., Elnaggar A. Obstructive sleep apnea due to a carotid body paraganglioma. *Sleep* 1995; 18: 53-54.
48. Millman R.P., Carlisle C.C., McGarvey S.T. et al. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest* 1995; 107: 362-366.
49. Montserrat J.M., Kosmas E.N., Cosio M.G., Kimoff R.J. Mechanism of apnea lengthening across the night in obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 988-993.
50. Moricawa S., Safar P., DeCarlo J. Influence of the headjaw position upon upper airway potency. *Anaesthesia* 1981; 22: 265-270.
51. Nelson S., Hans Y. Contribution of craniofacial risk factors in increasing apneic activity among obese and nonobese habitual snorers. *Chest* 1997; 111: 154-162.
52. Olsen K.D., Kern E.B., Westbrook P.R. Sleep and breathing disturbance secondary to nasal obstruction. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1981; 89: 804-810.
53. Onal E., Lopata M., O'Connor T. Diaphragmatic and genioglossal EMG responses to CO<sub>2</sub> rebreathing in humans. *J. Appl. Physiol.* 1981; 50: 1052-1055.
54. Onal E., Lopata M. Periodic breathing and the pathogenesis of occlusive sleep apneas. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 676-680.
55. Orr W.C., Males J.L., Imes N.K. Myxedema and obstructive sleep apnea. *Am. J. Med.* 1981; 70: 1061-1066.
56. Orr W.C., Martin R.J. Obstructive sleep apnea associated with tonsillar hypertrophy in adults. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 990-992.
57. Peiser J., Lavie P., Ovnat A., Charuzi I. Sleep apnea syndrome in the morbidly obese as an indication for weight reduction surgery. *Ann. Surg.* 1984; 199: 112-115.
58. Perks W.H., Cooper R.A., Bradbury S. et al. Sleep apnea in Scheie's syndrome. *Thorax* 1980; 35: 85-91.
59. Perks W.H., Horrocks P., Cooper R.A. et al. Sleep apnea and acromegaly. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 527-532.
60. Petrof B.J., Pack A.I., Kelly A.M. et al. Pharyngeal myopathy of loaded upper airway in dogs with sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 1994; 76: 1746-1752.
61. Popovic R.M., White D.P. Influence of gender on waking genioglossal electromyogram and upper airway resistance. *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 725-731.
62. Redline S., Tosteson T., Tishler P.V. et al. Studies in the genetics of obstructive sleep apnea: familial aggregation of symptoms associated with sleep disordered breathing. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 440-444.
63. Redline S., Kump K., Tishler P.V. et al. Gender differences in sleep-disordered breathing in a community-based sample. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 722-726.
64. Redline S., Tishler P.V., Tosteson T.R. et al. The familial aggregation of obstructive sleeps apnea. *Ibid.* 1994; 151: 682-687.
65. Rivolin J., Hoffstein V., Kalbfleisch J. et al. Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 355-360.
66. Rodenstein O., Dooms G., Thomas Y. et al. Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers, and patients with obstructive sleep apnea. *Thorax* 1990; 45: 722-727.
67. Rubinstein I., Hoffstein V., Bradley T. Lung volume related changes in the pharyngeal area of obese females with and without obstructive sleep apnea. *Eur. Respir. J.* 1989; 2: 344-351.
68. Schwab R., Geftter W., Hoffman E. et al. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1385-1400.
69. Scrima L., Broudy M., Nay K.M., Cohn M.A. Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion. *Sleep* 1982; 5: 318-328.
70. Series F., Simoneau J.-A., St. Pierre S. et al. Characteristics of the genioglossal and muscles uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1870-1874.
71. Shafer M.E. Upper airway obstruction and sleep disorders in children with craniofacial abnormalities. *Clin. Plast. Surg.* 1982; 9: 555-567.
72. Shore E.T., Milman K.P., Silage D.A. et al. Ventilatory and arousal patterns during sleep in normal young and elderly subjects. *J. Appl. Physiol.* 1985; 59: 1607-1615.
73. Stauffer J.L., Zwillich C.W., Cadieux R.J. et al. Pharyngeal size and resistance in obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 623-627.
74. Stradling J.R., Thomas G., Warley A.R.H. et al. Effect of adenotonsilectomy on nocturnal hypoxemia, sleep disturbance, and symptoms in snoring children. *Lancet* 1990; 335: 249-253.

75. Strohl K., Saunders N.A., Feldman N.T., Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299: 969–973.
76. Suratt P., Dee P., Atkinson R. et al. Fluoroscopic and computed tomographic features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 487–492.
77. Suratt P.M., Turner B.L., Wilhoit S.C. Effect of intranasal obstruction on breathing during sleep. *Chest* 1986; 90: 324–329.
78. Suratt P., McTier R., Findley L. et al. Changes in breathing and the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Ibid.* 1987; 92: 631–637.
79. Tobin M.J., Sackner M.A. Breathing patterns. 1. Normal subjects. *Ibid.* 1983; 84: 202–293.
80. Webb P. Periodic breathing during sleep. *J. Appl. Physiol.* 1974; 37: 899–903.
81. Wetter B.W., Young T.B., Bidwell T.R. et al. Smoking as a risk factor for sleep disordered breathing. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 2219–2224.
82. White D.P., Cadieux R.J., Lombard R.M. et al. The effects of nasal anesthesia on breathing during sleep. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 927–975.
83. White D.P., Lombard R.M., Cadieux R.J., Zwillich C.W. Pharyngeal resistance in normal humans: influence of gender, age, and obesity. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58: 365–371.
84. Witting R.M., Zorick F.R., Roehrs T.A. et al. Familial childhood sleep apnea. *Henry Ford Hosp. Med.* 1988; 36: 13–15.
85. Yang T., Palta M., Dempsey J. et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1230–1235.
86. Zorick F., Roth T., Kramer M., Flessa H. Exacerbation of upper airway sleep apnea by lymphatic lymphoma. *Chest* 1980; 77: 689–690.
87. Zwillich C., Sutton F., Pierson D. et al. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am. J. Med.* 1975; 59: 343–348.

Поступила 21.03.2000

© ФИСЕНКО В.П., 2003

УДК 616.24–036.12–085.234

В.П.Фисенко

## ТИОТРОПИЯ БРОМИД (СПИРИВА) — НОВЫЙ М-ХОЛИНОБЛОКАТОР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В последние 15–20 лет отмечается неуклонный рост заболеваний органов дыхания, среди которых особое место занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Принято считать, что ХОБЛ характеризуется ограничением воздушного потока (ОВП), которое не является полностью обратимым [14]. Важно отметить, что ОВП обычно прогрессирует и сопровождается нарушениями реакции дыхательных путей на повреждающие стимулы, которые приводят к поражению мелких бронхов и деструкции паренхимы легких. ОВП проявляется снижением вентиляционной функции легких, в том числе уменьшением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) [14]. Частота заболеваемости ХОБЛ имеет тенденцию к возрастанию: с 1965 по 1998 г. она выросла на 163%. По данным ВОЗ, в 2000 г. в мире насчитывалось 2,74 млн пациентов с ХОБЛ. В связи с этим очевидна необходимость поиска и создания новых эффективных лекарственных средств, способных устранять основные проявления ХОБЛ.

Среди лекарственных препаратов, применяемых при ХОБЛ, особое место занимают бронхолитические средства. Они создают условия, при которых дыхание у пациентов с ХОБЛ становится менее напряженным, уменьшается одышка [5]. В качестве средств, устраняющих и предотвращающих бронхоспазм при ХОБЛ, используют м-холиноблокаторы, агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов, теofilлин [1–3],

оказывающие влияние на бронхи за счет разных механизмов действия. Вместе с тем м-холиноблокаторы являются средствами выбора при ХОБЛ, причем во многих случаях эти вещества по эффективности превосходят  $\beta_2$ -адреномиметики [6,7].

Известно, что в регуляции тонуса гладкомышечных элементов (ГМЭ) бронхов принимают участие парасимпатические нервные окончания, выделяющие ацетилхолин, стимулирующий м-холинорецепторы (ХР), что приводит к повышению тонуса ГМЭ [2–4]. Увеличение активности холинергической иннервации может быть одним из элементов, обуславливающих прогрессирование ХОБЛ [6,17]. В настоящее время выделены 5 подтипов м-ХР ( $m_1$ – $m_5$ ), которые представлены как в ЦНС, так и в периферических тканях [8].  $m_2$ - и  $m_4$ -ХР сопряжены с  $G_{\alpha 1a1}$ -белком, стимуляция этих ХР приводит к ослаблению активности аденилатциклазы, для  $m_2$ -ХР также характерна способность "закрывать"  $K^+$ -каналы в предсердиях.  $m_1$ -,  $m_3$ - и  $m_5$ -ХР связаны с  $G_{q11}$ -белком и стимулируют активность фосфолипазы  $C_{\beta}$ , что вызывает изменения содержания внутриклеточного  $Ca^{2+}$  [20].  $m_1$ -ХР представлены в парасимпатических ганглиях, локализованных в легочной ткани и эндотелии сосудов. Стимуляция  $m_1$ -ХР облегчает ганглионарную передачу, способствует высвобождению ацетилхолина из постганглионарных парасимпатических нервных окончаний, который вызывает спазм ГМЭ бронхов. Кроме того, отмечают увеличение секреции желез

слизистой оболочки носовых ходов.  $m_2$ -ХР локализованы в постганглионарных парасимпатических нервных окончаниях. Возбуждение  $m_2$ -ХР приводит к уменьшению высвобождения ацетилхолина и ослаблению тонуса ГМЭ.  $m_2$ -ХР вовлечены в эффект ослабления действия агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов. Кроме того, деятельность  $m_2$ -ХР могут угнетать клетки, участвующие в воспалении [13], а экспрессия этих ХР подавляется интерфероном-гамма и усиливается глюкокортикостероидами [15].  $m_3$ -ХР представлены в ГМЭ как "крупных", так и "мелких" бронхов. Стимуляция  $m_3$ -ХР обуславливает активацию фосфоинозитидспецифической фосфолипазы С, что вызывает увеличение внутриклеточного уровня  $Ca^{2+}$  и последующее сокращение ГМЭ бронхов [17]. Возбуждение  $m_3$ -ХР сопровождается повышением секреции желез слизистой оболочки носовых ходов и бронхов, влияет на тонус сосудов в слизистой оболочке носа [3].  $m_4$ -ХР обнаружены в стенке альвеол, но их функция неизвестна. Кроме того, эти м-ХР выявлены в передних отделах головного мозга.  $m_5$ -ХР представлены в ЦНС (черное вещество головного мозга и гиппокамп), но их роль в регуляции синаптической передачи остается неясной [8].

Атропин, метацин, платифиллин являются неизбежными антагонистами м-ХР, участвующих в регуляции тонуса ГМЭ бронхов. У этих препаратов отмечено значительное число побочных эффектов, степень выраженности которых достаточно высока и связана главным образом с влиянием на м-ХР, локализованные в других органах и тканях, что существенно ограничивает возможность применения этих препаратов при ХОБЛ [3].

Ипратропия бромид ("Boehringer Ingelheim Pharma GmbH") до сих пор остается наиболее широко используемым м-холиноблокатором при ХОБЛ. Этот препарат блокирует  $m_1$ -,  $m_2$ - и  $m_3$ -ХР, причем показатели аффинитета данного вещества к указанным м-ХР практически одинаковы [23]. Потенциально это может привести к увеличению высвобождения ацетилхолина, что вызывает феномен, обычно обозначаемый как "парадоксальный бронхоспазм". В связи с этим весьма перспективными для лечения ХОБЛ должны стать лекарственные средства, проявляющие свойства избирательных антагонистов  $m_1$ - и  $m_3$ -ХР [20].

Первым из подобных м-холиноблокаторов является тиотропия бромид (Спирива, "Boehringer Ingelheim Pharma GmbH", "Pfizer International Inc."), относящийся к четвертичным аммониевым соединениям. Исследования рецепторного связывания тиотропия бромида, выполненные *in vitro* на рекомбинантных м-ХР человека, показали, что этот препарат обладает аффинитетом к  $m_1$ -,  $m_2$ - и  $m_3$ -ХР, показатели которого близки к таковым для ипратропия бромида [5,19]. Между тем результаты кинетического изучения подобного связывания свидетельствуют о том, что тиотропия бромид в 100 раз медленнее, чем ипратропия бромид, высвобождается из связи с  $m_1$ - и  $m_3$ -ХР. Количественная оценка этого высвобождения

была осуществлена по времени диссоциации на 50% из связи с м-ХР ( $t_{1/2\text{ diss.}}$ ). Для тиотропия этот показатель в  $m_1$ -ХР составляет 14,6 ч, для ипратропия бромида — 0,11 ч; в  $m_3$ -ХР — 34,7 и 0,26 ч соответственно. Тиотропия бромид и ипратропия бромид значительно быстрее диссоциируют из связи с  $m_2$ -ХР [15,17,19]. Ауторадиографические исследования, выполненные *in vitro* на ткани легкого и трахеи человека с применением тиотропия бромида, меченного по  $^3H$ , свидетельствуют о том, что этот препарат обладает избирательным влиянием на  $m_1$ - и  $m_3$ -ХР [15]. Тиотропия бромид не оказывает избирательного влияния на  $m_1$ - и  $m_2$ -ХР крыс (кора головного мозга и сердце соответственно), но проявляет значительную тропность к  $m_3$ -ХР (слюнные железы крыс). Сравнительное изучение активности атропина и тиотропия бромида, оцениваемой по способности угнетать вызванные электрическим раздражением сокращения полосок бронхов *in vitro*, показало преимущества тиотропия бромида, причем этот препарат и по длительности действия превосходил атропин [17]. Тиотропия бромид в наномолярных концентрациях ослаблял сокращения изолированных колец трахеи морских свинок, вызываемых метахолином [19]. Однако в отличие от атропина и ипратропия бромида для указанного м-холиноблокатора не были характерны свойства конкурентного антагониста метахолина. Способность тиотропия бромида ослаблять бронхоспазм, вызываемый агонистами м-ХР, показана на наркотизированных морских свинках, кроликах и собаках, причем для этого препарата продемонстрированы выраженный латентный период и значительная продолжительность действия. Кроме того, протективный эффект тиотропия бромида при ингаляционном введении при бронхоспазме, вызванном ацетилхолином у наркотизированных собак, имел большую продолжительность, чем эффект ипратропия бромида [19].

У экспериментальных животных после однократного внутривенного введения тиотропия бромида наблюдали мидриаз, увеличение частоты сокращений сердца и уменьшение перистальтики кишечника. При повторных введениях тиотропия бромид вызывал те же изменения, сочетавшиеся с копростазом, уменьшением секреции слюнных и слезных желез, возрастанием массы легких у крыс и уменьшением массы сердца у собак. Указанные результаты обусловили необходимость создания специальной лекарственной формы для ингаляционного введения препарата [10]. Необходимо отметить, что ингаляционное применение тиотропия бромида не сопровождалось серьезными изменениями, связанными с блокадой м-ХР, локализованных вне дыхательной системы. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер и в отличие от атропина и скополамина не влияет на ЦНС.

Токсикологическое изучение тиотропия бромида, проведенное на мышах, собаках и кроликах, показало высокий уровень безопасности этого м-холиноблокатора. Более того, изучение на эксперименталь-

ных животных в течение 2 лет влияния тиотропия бромида на мутагенез, репродуктивную функцию и карциногенез не выявило у этого препарата генотоксичности, тератогенности, эмбриотоксичности, а также канцерогенного действия [15].

Таким образом, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что тиотропия бромид обладает избирательным влиянием на  $m_1$ - и  $m_3$ -ХР. Для этого препарата характерна значительная терапевтическая широта при ингаляционном введении.

Изучение фармакокинетических свойств тиотропия бромида, выполненное на здоровых добровольцах, показало, что абсолютная биодоступность препарата при ингаляционном введении составляет 19,5%. Этот показатель свидетельствует о том, что фракция препарата, в которой он достигает легких, биодоступна в очень высокой степени. Тиотропия бромид плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Этот препарат, назначаемый внутрь в виде раствора, имеет абсолютную биодоступность в пределах 2–3%. Пища не оказывает влияния на всасывание тиотропия бромида. Препарат обнаруживают в максимальной концентрации в плазме через 5 мин после окончания ингаляции. Тиотропия бромид связывается с белками крови на 72%. С мочой выводится 74% неизмененного препарата. Показано, что тиотропия бромид подвергается неэнзиматическому расщеплению до алкоголь-N-метилскопина и дитиенилгликолиевой кислоты, которые не взаимодействуют с м-ХР. Около 20% от введенной дозы метаболизируется за счет системы изоэнзимов цитохрома Р-450, обеспечивающих окисление тиотропия бромида, и последующей конъюгации. Энзиматическое превращение тиотропия бромида может ослабляться ингибиторами СУР2D6, 3A4 (хинидин, кетаконазол). Тиотропия бромид в концентрациях, превышающих терапевтические, не оказывает угнетающего влияния на СУР1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1.

Ингаляционно вводимый препарат выводится почками (14% от введенной дозы), оставшаяся часть указанного м-холиноблокатора (главным образом неабсорбированная в желудочно-кишечном тракте) выводится с фекальными массами. У пожилых пациентов отмечено снижение почечного клиренса тиотропия бромида: выведение препарата с мочой после ингаляционного применения больными ХОБЛ уменьшается до 7%. У пациентов с нарушенной функцией почек и начальными формами ХОБЛ концентрация тиотропия бромида в крови возрастает незначительно. У пациентов с ХОБЛ выявлено увеличение содержания препарата в крови в 2 раза и значительное подавление выделительной функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин). Фармакокинетика тиотропия бромида не изменяется у пациентов с нарушенной функцией печени [21].

Результаты многочисленных клинических исследований [6,7] эффективности тиотропия бромида при ХОБЛ свидетельствуют о том, что этот препарат превосходит плацебо по способности увеличивать

ОФВ<sub>1</sub> [9,18,22]. Кроме того, длительное (6 мес) рандомизированное плацебо-контролируемое двойное "слепое" сравнительное изучение эффективности тиотропия бромида и  $\beta_2$ -адреномиметика (сальметерола) показало, что новый м-холиноблокатор в большей степени, чем сальметерол, увеличивает ОФВ<sub>1</sub> [12]. Важно отметить, что ингаляционное применение тиотропия бромида в течение 1 года оказалось более эффективным, чем применение ипратропия бромида у пациентов с ХОБЛ разной степени выраженности. В данном случае в качестве критерия оценки были выбраны изменения ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ [22]. Аналогичные наблюдения принадлежат S.Kesten [16]. Кроме того, тиотропия бромид уменьшал выраженность одышки и частоту обострений ХОБЛ в большей степени, чем ипратропия бромид [9]. Весьма существенным преимуществом тиотропия бромида является значительная длительность (24 ч) действия после однократного ингаляционного применения в дозе 18 мкг. Препарат значительно улучшает качество жизни пациентов с ХОБЛ [11].

Применение тиотропия бромида может сопровождаться побочными эффектами, главным образом сухостью во рту. Отмечают незначительную возможность развития запора, тахикардии, задержки мочеиспускания (у мужчин с предрасполагающими факторами) и аллергические реакции. Тиотропия бромид в дозе, превышающей терапевтическую в 15 раз, не вызывал у здоровых добровольцев тяжелых системных антихолинергических эффектов.

Тиотропия бромид показан при разных формах ХОБЛ, а также в качестве средства поддерживающей терапии при одышке и для предотвращения обострений ХОБЛ.

Препарат выпускают в капсулах для ингаляций, содержащих по 18 мг тиотропия-основания (эта доза эквивалентна 22,5 мкг тиотропия бромида). Тиотропия бромид рекомендуют применять 1 раз в день ингаляционно [10], используя специальный ингалятор (*Handi Haler*).

Минздрав России разрешил в 2002 г. медицинское применение тиотропия бромида.

Таким образом, тиотропия бромид является новым шагом в терапии ХОБЛ. Применение этого препарата в Российской Федерации открывает новые перспективы в лечении ХОБЛ, частота которой в нашей стране неуклонно растет.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ancoli-Israel S., Kripke D.F., Mason W., Messin S. Comparisons of home sleep recordings and polysomnograms in older adults with sleep disorders. *Sleep* 1981; 4: 283–291.
2. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Havel T.T. et al. Effects of age on sleep apnea in men. 1. Prevalence and severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 144–148.
3. Bliwise D., Feldman D., Bliwise N. et al. Risk factors for sleep disordered breathing in heterogeneous geriatric population. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1987; 35: 132–141.
4. Bliwise D. Normal aging. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. 26–39.

5. Block A.J., Boysen P.G., Wynne J.W. et al. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects: a strong male predominance. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300: 513-517.
6. Block A.J., Wynne J.W., Boysen P.G. Sleep disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am. J. Med.* 1980; 69: 75-79.
7. Bonora M., Shields G.I., Knuth S.L. et al. Selective depression by ethanol of upper airway respiratory motor activity in cats. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 156-161.
8. Bradley T., Brown I., Grossman R. et al. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 1327-1331.
9. Brouillette R.T., Thach B.T. Control of genioglossus muscle inspiratory activity. *J. Appl. Physiol.* 1980; 49: 801-808.
10. Brown I.G., Zamel N., Hoffstein V. Pharyngeal cross-sectional area in normal men and women. *Ibid.* 1986; 61: 890-895.
11. Burger C.D., Stanson A.W., Sheedy P.F. et al. Fast-computed tomography evaluation of age-related changes in upper airway structure and function in normal men. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 846-852.
12. Burki N., Baker R. Ventilatory regulation in eucapnic morbid obesity. *Ibid.* 1984; 129: 538-543.
13. Cala S.J., Sliwinsky P., Cosio M.G., Kimoff R.J. Effect of topical upper airway anesthesia on apnea duration through the night in obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81: 2618-2626.
14. Caskadon M.A., Dement W.C. Respiration during sleep in the aged human. *J. Gerontol.* 1981; 36: 420-423.
15. Cistilli P.A., Grunstein R., Sullivan C.E. Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 530-532.
16. Cistilli P.A., Sullivan C.E. Sleep apnea in Marfan's syndrome: increased upper airway collapsibility during sleep. *Chest* 1995; 108: 631-634.
17. Cozzi F., Fierro A. Glossoptosis-apnea syndrome in infancy. *Pediatrics* 1985; 75: 836-843.
18. Crocker B.D., Olson L.G., Saunders N.A. et al. Estimation of the probability of the disturbed breathing during sleep before a sleep study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 14-18.
19. Deegan P.C., McNamara V.M., Morgan W.E. Goitre: a cause of obstructive sleep apnoea in euthyroid patients. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 500-502.
20. Ferguson K.A., Ono T., Lowe R. et al. The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest* 1995; 108: 375-381.
21. Guilleminault C., Powell N., Heldt G., Riley R. Small upper airway in near miss SIDS infants and their families. *Lancet* 1986; 1: 402-407.
22. Guilleminault C., Dement W.C. Sleep apnea syndromes and related disorders. In: Williams R., Karacan I., Moore C., eds. *Sleep disorders: diagnosis and treatment.* New York: Wiley; 1988. 47-71.
23. Guilleminault C., Qeura-Salva M.A., Partinen M., Jamieson A. Women and the obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 93: 104-109.
24. Guilleminault C., Stoohs R., Kim Y.-D. et al. Upper airway sleep disordered breathing in women. *Ann. Intern. Med.* 1988; 122: 493-501.
25. Guilleminault C., Partinen M., Hallman K. et al. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1275-1282.
26. Harman E., Wynne I., Block A. The effect of weight loss on sleep disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Ibid.* 1982; 82: 291-294.
27. Hiland R.H., Hutcheon M.A., Perl A. et al. Upper airway occlusion induced by diaphragm pacing for primary alveolar hypoventilation: implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 124: 180-185.
28. Hoffstein V., Zamel N., Phillipson E. Lung volume depended changes in the pharyngeal area in patients with obstructive sleep apnea. *Ibid.* 1984; 130: 175-178.
29. Hoiyer U., Ejnell H., Hedner J. Obstructive apnea in patients with pharyngeal tumors. *Acta Oto-laryngol.* 1992; 112: 138-143.
30. Hudgel D.W., Martin R.J., Johnson B., Hill P. Mechanisms of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J. Appl. Physiol.* 1982; 56: 133-137.
31. Hui S., Yung-Kwok W., Kew J. et al. Obstructive sleep apnea syndrome in a family with Crouzon's syndrome. *Sleep* 1998; 21: 298-303.
32. Issa F.G., Sullivan C.E. Alcohol, snoring, and sleep apnea. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1982; 45: 353-359.
33. Johnson C., Taussig L.N., Koopmann C. et al. Obstructive sleep apnea in Treacher-Collins syndrome. *Cleft. Palate* 1981; 18: 39-44.
34. Johnson M.W., Anch A.M., Remmers J.E. Induction of the obstructive sleep apnea syndrome in a women by exogenous androgen administration. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 1023.
35. Koenig J., Thach B. Effects of mass loading on upper airway. *J. Appl. Physiol.* 1988; 64: 2294-2299.
36. Krieger J., Maugin P., Kurtz D. Les modifications respiratoires au cour du sommeil du sujet age normah. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* 1980; 10: 175-185.
37. Krol R.C., Knuth S.L., Barlett D. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 247-250.
38. Kronenberg R., Gabel R., Severinghaus J. Normal chemoreceptor function in obesity before and after bypass surgery to force weight reduction. *Am. J. Med.* 1975; 59: 349-353.
39. Kunitomo E., Kimura H., Tatsumi K. et al. Sex differences in awake ventilatory drive and abnormal breathing during sleep in eucapnic obesity. *Chest* 1988; 93: 968-973.
40. Lauritzen C., Lilja J., Jarlstedt J. Airway obstruction and sleep apnea in children with craniofacial abnormalities. *Plast. Reconstr. Surg.* 1986; 77: 1-5.
41. Lavie P., Zomer J., Eliaschar F. et al. Excessive daytime sleepiness and insomnia associated with deviated nasal septum and nocturnal breathing disorders. *Arch. Otolaryngol.* 1982; 108: 373-377.
42. Levy P., Pepin J.L., Malauzat D. et al. Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity? *Sleep* 1996; 19: 29-38.
43. Lugaresi E., Coccagna G., Mantovani M., Leburn R. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1972; 32: 701-705.
44. Maltais F., Carrier G., Cormier Y., Series F. Cephalometric measurements in snorers, non-snorers, and patients with sleep apnoea. *Thorax* 1991; 46: 419-423.
45. Mathur R., Douglas N.J. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 174-178.
46. McNicolas W.T., Tarlo S., Cole P. et al. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 625-626.
47. Metersky M.L., Castriotta R.J., Elnaggar A. Obstructive sleep apnea due to a carotid body paraganglioma. *Sleep* 1995; 18: 53-54.
48. Millman R.P., Carlisle C.C., McGarvey S.T. et al. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest* 1995; 107: 362-366.
49. Montserrat J.M., Kosmas E.N., Cosio M.G., Kimoff R.J. Mechanism of apnea lengthening across the night in obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 988-993.
50. Moricawa S., Safar P., DeCarlo J. Influence of the headjaw position upon upper airway potency. *Anaesthesia* 1981; 22: 265-270.
51. Nelson S., Hans Y. Contribution of craniofacial risk factors in increasing apneic activity among obese and nonobese habitual snorers. *Chest* 1997; 111: 154-162.
52. Olsen K.D., Kern E.B., Westbrook P.R. Sleep and breathing disturbance secondary to nasal obstruction. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1981; 89: 804-810.
53. Onal E., Lopata M., O'Connor T. Diaphragmatic and genioglossal EMG responses to CO<sub>2</sub> rebreathing in humans. *J. Appl. Physiol.* 1981; 50: 1052-1055.
54. Onal E., Lopata M. Periodic breathing and the pathogenesis of occlusive sleep apneas. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 676-680.

55. Orr W.C., Males J.L., Imes N.K. Myxedema and obstructive sleep apnea. *Am. J. Med.* 1981; 70: 1061-1066.
56. Orr W.C., Martin R.J. Obstructive sleep apnea associated with tonsillar hypertrophy in adults. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 990-992.
57. Peiser J., Lavie P., Ovnat A., Charuzi I. Sleep apnea syndrome in the morbidly obese as an indication for weight reduction surgery. *Ann. Surg.* 1984; 199: 112-115.
58. Perks W.H., Cooper R.A., Bradbury S. *et al.* Sleep apnea in Scheie's syndrome. *Thorax* 1980; 35: 85-91.
59. Perks W.H., Horrocks P., Cooper R.A. *et al.* Sleep apnea and acromegaly. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 527-532.
60. Petrof B.J., Pack A.I., Kelly A.M. *et al.* Pharyngeal myopathy of loaded upper airway in dogs with sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 1994; 76: 1746-1752.
61. Popovic R.M., White D.P. Influence of gender on waking genioglossal electromyogram and upper airway resistance. *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 725-731.
62. Redline S., Tosteson T., Tishler P.V. *et al.* Studies in the genetics of obstructive sleep apnea: familial aggregation of symptoms associated with sleep disordered breathing. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 440-444.
63. Redline S., Kump K., Tishler P.V. *et al.* Gender differences in sleep-disordered breathing in a community-based sample. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 722-726.
64. Redline S., Tischler P.V., Tosteson T.R. *et al.* The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Ibid.* 1994; 151: 682-687.
65. Rivlin J., Hoffstein V., Kalbfleisch J. *et al.* Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 355-360.
66. Rodenstein O., Dooms G., Thomas Y. *et al.* Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers, and patients with obstructive sleep apnea. *Thorax* 1990; 45: 722-727.
67. Rubinstein I., Hoffstein V., Bradley T. Lung volume related changes in the pharyngeal area of obese females with and without obstructive sleep apnea. *Eur. Respir. J.* 1989; 2: 344-351.
68. Schwab R., Gefter W., Hoffman E. *et al.* Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1385-1400.
69. Scrima L., Broudy M., Nay K.M., Cohn M.A. Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion. *Sleep* 1982; 5: 318-328.
70. Series F., Simoneau J.-A., St. Pierre S. *et al.* Characteristics of the genioglossus and muscles uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1870-1874.
71. Shafer M.E. Upper airway obstruction and sleep disorders in children with craniofacial abnormalities. *Clin. Plast. Surg.* 1982; 9: 555-567.
72. Shore E.T., Milman K.P., Silage D.A. *et al.* Ventilatory and arousal patterns during sleep in normal young and elderly subjects. *J. Appl. Physiol.* 1985; 59: 1607-1615.
73. Stauffer J.L., Zwillich C.W., Cadieux R.J. *et al.* Pharyngeal size and resistance in obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 623-627.
74. Stradling J.R., Thomas G., Warley A.R.H. *et al.* Effect of adenotonsilectomy on nocturnal hypoxemia, sleep disturbance, and symptoms in snoring children. *Lancet* 1990; 335: 249-253.
75. Strohl K., Saunders N.A., Feldman N.T., Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299: 969-973.
76. Suratt P., Dee P., Atkinson R. *et al.* Fluoroscopic and computed tomographic features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 487-492.
77. Suratt P.M., Turner B.L., Wilhoit S.C. Effect of intranasal obstruction on breathing during sleep. *Chest* 1986; 90: 324-329.
78. Suratt P., McTier R., Findley L. *et al.* Changes in breathing and the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Ibid.* 1987; 92: 631-637.
79. Tobin M.J., Sackner M.A. Breathing patterns. 1. Normal subjects. *Ibid.* 1983; 84: 202-293.
80. Webb P. Periodic breathing during sleep. *J. Appl. Physiol.* 1974; 37: 899-903.
81. Wetter B.W., Young T.B., Bidwell T.R. *et al.* Smoking as a risk factor for sleep disordered breathing. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 2219-2224.
82. White D.P., Cadieux R.J., Lombard R.M. *et al.* The effects of nasal anesthesia on breathing during sleep. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 927-975.
83. White D.P., Lombard R.M., Cadieux R.J., Zwillich C.W. Pharyngeal resistance in normal humans: influence of gender, age, and obesity. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58: 365-371.
84. Witting R.M., Zorick F.R., Roehrs T.A. *et al.* Familial childhood sleep apnea. *Henry Ford Hosp. Med.* 1988; 36: 13-15.
85. Yang T., Palta M., Dempsey J. *et al.* The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1230-1235.
86. Zorick F., Roth T., Kramer M., Flessa H. Exacerbation of upper airway sleep apnea by lymphatic lymphoma. *Chest* 1980; 77: 689-690.
87. Zwillich C., Sutton F., Pierson D. *et al.* Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am. J. Med.* 1975; 59: 343-348.

Поступила 21.03.2000

© ШИРИНКИН С.В., 2003

УДК 616.24-002-07:616-008.82-074

С.В.Ширинкин

## МИКРОЭЛЕМЕНТЫ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПНЕВМОНИИ

Кафедра факультетской терапии Петрозаводского государственного университета

Пневмония остается одной из самых актуальных проблем пульмонологии и внутренней медицины. Значительная заболеваемость, высокий уровень летальности, многочисленные диагностические ошибки

делают необходимым критическое переосмысление знаний по этой патологии [9,40,42,56]. В этиопатогенезе пневмонии выделяют следующие основные механизмы: внедрение микроорганизма в легочную ткань,

снижение функции местной бронхопульмональной защиты, формирование на фоне бактериальной агрессии супрессии иммунного ответа, развитие под влиянием инфекции воспаления в альвеолах и распространение его через межальвеолярные поры на другие участки легких, повышение агрегации тромбоцитов, нарушения в системе микроциркуляции, активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), выделение свободных радикалов, дестабилизирующих лизосомы и повреждающие легкие, нервно-трофические расстройства бронхов и легких [9,10,15,29,41,56].

Взаимоотношения микро- и макроорганизма представляют собой сложный комплекс биохимических реакций, участниками которого являются различные химические агенты, в том числе и микроэлементы (МЭ), которые как сами по себе, так и в качестве кофакторов или простетических групп ферментов могут обладать каталитической активностью по отношению к той или иной химической реакции, протекающей в организме [5,18], а значит играть важную роль в патогенезе многих заболеваний [12,25,35,39]. Однако, несмотря на серьезный прогресс в понимании этого, метаболические эффекты многих из них остаются неизвестными при остром воспалительном процессе в легких (*Se, Mn, Zn, Cu, Li, Au*). До сих пор неясны механизмы взаимодействий (антагонизм, синергизм) между многими металлами. Ухудшающаяся экологическая ситуация, связанная, в том числе и с загрязнением окружающей среды солями тяжелых металлов, указывает на возрастающую актуальность данной проблемы.

Для понимания роли микроэлементов в патогенезе пневмонии представляется необходимым остановиться на ряде звеньев этого процесса.

Исходное состояние слизистой оболочки бронхального дерева, дистрофические и атрофические процессы в эпителии слизистых оболочек вызывают снижение его защитных, секреторных, абсорбционных функций. Нарушение слизистого барьера, мукоцилиарного транспорта, как механизма удаления бактериальных агентов во внешнюю среду из легких, создает благоприятные условия для развития бронхолегочной патологии [10,30,35,39]. Данное состояние наблюдается при дефиците железа, реализующегося через развитие гемической гипоксии и избытке лития и кадмия, которые способны вызывать поражение эпителиальных тканей [20,35,43].

В результате клинко-иммунологических исследований [11,15,17] установлено, что у больных пневмонией на фоне бактериальной агрессии создаются условия для формирования синдрома вторичного иммунодефицита, подвергаются изменению местные механизмы иммунной защиты, нарушаются процессы кооперации Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, снижается синтез иммуноглобулинов, прежде всего секреторного иммуноглобулина класса А, лимфоцитами, происходят нарушения в регуляции лимфоцитами метаболизма соединительной ткани [24], что важно в понимании развития пневмосклеротических процес-

сов в легких на этапе разрешения острого воспалительного процесса в легких [11,15,17,24].

Микроэлементы оказывают существенное влияние на полноценность иммунного ответа организма при внедрении инфекции. Так, железо в определенных концентрациях усиливает антителообразование, фагоцитарную активность лейкоцитов, увеличивает уровень комплимента и гемолитина [14,17,35,38,57], однако есть сообщения о том, что железо может использоваться самим микроорганизмом-возбудителем для своей жизнедеятельности [56], что делает неоднозначным роль данного микроэлемента во взаимоотношениях макро- и микроорганизма; селективный дефицит цинка приводит к гипоплазии тимуса, снижению активности тимоллина и развитию иммунодефицита, главным образом Т-клеточного [39]. У животных отмечено уменьшение количества Т-лимфоцитов, антител, подавлялись функции фагоцитов. Полученные данные, вероятно, объясняются тем, что цинк регулирует синтез нуклеиновых кислот в клетках тимуса, активной формы тимоллина и стимулирует Т-лимфоциты [14,27,38,39]. Нехватка йода вызывает снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, уменьшение количества зрелых моноцитов, титров лизоцима и комплемента [27,35]. В экспериментах показано, что соли рубидия, лития, селена и меди тормозят синтез реактивных антител и предотвращают развитие анафилактического шока у морских свинок [39]; кроме того, медь увеличивает лизоцимную и бактерицидную активность сыворотки крови [27], а также обладает способностью связывать токсины и усиливать действия антибиотиков [44]. Специфической особенностью кадмия является способность к угнетению факторов противоопухолевого иммунитета [8]. Он вызывает уменьшение числа альвеолярных макрофагов, снижение их фагоцитарной активности, вероятно, за счет существенного снижения содержания внутриклеточной АТФ [50], подавление пролиферации Т-лимфоцитов, выработку интерлейкина-2 и индуцирование образования Т-супрессоров через активацию ПОЛ [11,26]. Напротив, карбонат лития усиливает лейкопоз, что связано с увеличением продукции колониестимулирующего фактора моноцитами-макрофагами, подвижность, хемотаксис и фагоцитарную подвижность последних [16,19,21,46,47,52]. Добавление селена в пищу стимулирует у человека выработку иммуноглобулинов класса А, G, а его дефицит сопровождается угнетением иммунных реакций [14,34].

В работах отечественных авторов показано наличие нарушений микроэлементного статуса у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) [39], затяжным течением пневмонии и пневмонией, протекающей у лиц пожилого возраста с синдромом вторичного иммунодефицита [15,33]. Применение иммунокорректирующей терапии в комплексе с МЭ позволило уменьшить выраженность вторичного иммунодефицита, а в ряде случаев произошла нормализация иммунного статуса, что проявилось более быстрым клиническим выздоровлением.

Следующим механизмом патогенеза пневмонии, который представляется важным рассмотреть, является активация ПОЛ. Процессы ПОЛ имеют важное значение в саногенетических реакциях организма. ПОЛ, протекающее в биологических мембранах и контролируемое системой антиоксидантной защиты (АОЗ), является нормальным физиологическим процессом [11,13,22]. В период фагоцитоза происходит резкое усиление ПОЛ в результате выделения активированными нейтрофилами и макрофагами реактивных метаболитов кислорода, играющих важную роль во внутриклеточном уничтожении микроорганизмов [17,48,49,53,55]. При невозможности фагоцитировать чужеродный материал активные формы кислорода генерируются во внешнюю среду и способны повреждать здоровые ткани. В результате колебания уровня ПОЛ значительно изменяется микровязкость липидного бислоя и пассивная проницаемость мембран для ионов, т.е. фундаментальные — барьерные, каталитические, рецепторные свойства [11,17,23].

При недостатке АОЗ наступает гиперактивация ПОЛ и из механизма, обеспечивающего оптимальное функционирование клеточных и внутриклеточных мембран и соответственно рецепторного аппарата клеток, ПОЛ превращается в механизм развития мембранной и клеточной патологии с последующим проявлением на уровне целого организма. В результате агрессии радикалов происходит резкое повышение активности фосфолипазы  $A_2$ , приводящее к высвобождению из клеточных мембран значительного количества арахидоновой кислоты с последующим метаболизмом ее до лейкотриенов, вызывающих бронхоспазм, усиление слизиобразования, нарушение транспорта мокроты, отек, клеточную инфильтрацию [13,22,29].

Однако не только несостоятельность внутриклеточного фагоцитоза является причиной активации ПОЛ. Так, в результате взаимодействия внеэритроцитарного гемоглобина, который образуется при разрушении эритроцитов во время фазы "красного опеченения" с такими окислителями, как органические гидроперекиси, перекись водорода, гипохлорид, генерируются высоко реактивные соединения и высвобождаются ионы железа, которые в дальнейшем приводят к образованию гидроксильных радикалов, обладающих сильным повреждающим действием [4,13,36]. Увеличение метаболизма арахидоновой кислоты при интенсификации ПОЛ приводит к нарушению баланса между насыщенными и полиненасыщенными жирными кислотами и как следствие к нарушению синтеза сурфактанта [28,36]. В связи с этим заслуживают внимания данные о способности МЭ контролировать активность ПОЛ и системы АОЗ. Установлено, что медь, цинк, марганец входят в состав супероксиддисмутазы, селенглутатионпероксидазы, железо-каталазы. Эти ферменты являются компонентами внутриклеточной антирадикальной системы [12,13,22,39,51]. Церулоплазмин, один из основных внеклеточных антиоксидантов, относится к

классу медьсодержащих протеинов [4,12,13,25,39]. Цинк, образующий химические связи с сульфгидрильными группами белков, фосфатными остатками фосфолипидов и карбоксильными группами сиаловых кислот, обладает мембраностабилизирующим действием [1,12,35,39]. В серии исследований продемонстрировано дозозависимое торможение физиологическими концентрациями цинка иммуноглобулина класса Е и опосредованного высвобождения гистамина и лейкотриена С-4 из тучных клеток и базофилов *in vitro* [39]. Данный феномен, вероятно, объясняется тем, что ионы цинка депонируются в гранулах мастоцитов и выделяются в процессе секреции медиаторов, выполняя роль регуляторов по принципу обратной связи. Полученные результаты обусловлены способностью этого катиона "маскировать" рецепторы для иммуноглобулина класса Е на поверхности тучных клеток, инактивировать фосфолипазу  $A_2$  [13,37,39]. Избыток ионизированного железа во внешней среде, как это было указано выше, оказывает прооксидантное действие [6,13,36,39], а дефицит цинка и меди приводит к накоплению свободных радикалов в тканях [39]. Соединения кадмия усиливают ПОЛ в клеточных мембранах, с помощью сканирующей электронной микроскопии доказана зависимость поражения клеточных мембран у альвеолярных макрофагов от концентрации кадмия в тканевых культурах [26,43,54]. Ионы лития уменьшают скорость перекисидации липидов клеточных мембран через уменьшение выброса катехоламинов из адренергических окончаний и стимуляцию синтеза глюкокортикоидных гормонов [2,3,21,32].

Повышение агрегации тромбоцитов, нарушения в системе микроциркуляции и нервно-трофические расстройства также являются важными звеньями патогенеза пневмонии, от которых во многом зависит и ее исход. Дело в том, что состояние легочного кровотока, способность подводить к зоне воспаления необходимые для поддержания тканевого гомеостаза вещества и выводить продукты метаболизма — все это факторы, серьезно влияющие на течение и исход пневмонии [9,17,31,41,45]. Анализ зависимости исходов пневмонии от состояния капиллярного кровотока показал, что у больных со сниженной микроциркуляцией исходы пневмонии в ХНЗЛ наблюдались достоверно чаще — в 34,6%, в то время как при нормальном кровотоке — в 13,3% [9].

Данные литературы показывают, что МЭ играют существенную роль в трофике тканей, состоянии регенераторного потенциала, микроциркуляции. Так, марганец в зависимости от дозы усиливает или угнетает тромбоцитопоз, влияет на синтез гиалуроновой кислоты, хондроэтинсульфата, гепарина, играющих важную роль в формировании соединительной ткани [35,44]. Литий обладает антикоагулянтным, антиагрегантным и тромболитическим действием, уменьшает дегрануляцию тучных клеток в условиях воспаления, что приводит к снижению уровня гистамина и серотонина и, как следствие, к нормализации микроциркуля-

ции и сосудистой проницаемости [2,20], оксидутират лития предотвращает централизацию кровообращения [32]. При дефиците селена увеличивается отложение фибрина в стенках сосудов, наблюдаются фибриноидные некрозы, повреждения эндотелия, тромбоз сосудов, геморрагии, некроз гладких клеток мышечного слоя сосудов, периваскулярный отек и отек эндотелия [35]; медь присутствует в активном центре лизилоксидазы — фермента, осуществляющего формирование поперечных швов между полипептидными цепями коллагена и эластина, при недостатке данного металла происходит образование дефектного коллагена, в котором отсутствуют поперечные швы, и нарушение синтеза эластических волокон, гликозаминогликанов [1,25]. При искусственно вызываемых медьдефицитных состояниях у млекопитающих наблюдалось развитие первичной эмфиземы легких в результате резкого уменьшения в них эластина за счет инактивации лизилоксидазы, депрессии супероксиддисмутазы и связанной с ней интенсификацией ПОЛ, ведущей к деструкции  $\alpha_1$ -антипротеазного ингибитора и активации протеолиза [18,25,39], а при отравлениях кадмием — внутрисосудистое образование агрегатов эритроцитов и других клеток крови с последующим развитием ишемии ткани [7].

Таким образом, анализ литературы указывает на важную роль МЭ в патогенезе пневмонии, которая, однако, до конца неясна. Изучение этой проблемы может помочь в выяснении причин затяжного и осложненного течения пневмонии и соответственно позволит рекомендовать новые подходы к лечению, реабилитации и профилактике данного заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Строчкова Л.Г., Жаворонкова А.Л. Клеточный гомеостаз и микроэлементы. Арх. пат. 1988; 9: 6–11.
2. Александров П.Н., Горизонтова М.П., Сперанская Т.В. Влияние оксидутирата лития на микроциркуляцию в слизистой оболочке защечного мешка хомячка в постишемическом периоде. Пат. физиол. 1991; 1: 26–28.
3. Алыбаев А.М., Бобков Ю.Г., Лосев А.С. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Ижевск; 1988. 5–6.
4. Бала Ю.М., Лифищ В.М. Микроэлементы в клинике внутренних болезней. Воронеж; 1973. 22–23.
5. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина; 1982. 619–620.
6. Брюханова Э.В., Осипов А.Н., Владимиров В.А. Влияние гаптоглобина на способность гемоглобина разлагать перекись водорода с образованием свободных радикалов. Пульмонология 1995; 1: 56–59.
7. Бутенко Г.М., Быць Ю. В., Горбань В.А. Патологическая физиология. М.; 1977; 184–192.
8. Волкотруб Л.П., Яковлева В.В. Роль микроэлементов в этиологии и патогенезе опухолевого роста. Вопр. онкол. 1988; 34 (4): 400–405.
9. Воробьев Л.П., Бусаров Г.А. Факторы, влияющие на исходы острой пневмонии. Пульмонология 1997; 1: 18–24.
10. Гельцер Б.И., Печатников Л.М. Цилиарная активность мерцательного эпителия дыхательных путей у больных острой пневмонией. Клин. мед. 1991; 12: 35–37.
11. Гембицкий Е.В., Нороженков В.Г. Принципы и методы современной патогенетической терапии острой пневмонии. Там же 1994; 5: 7–12.

12. Децкина М.Ф., Демин В.Ф. Микроэлементы и перинатальное развитие. Педиатрия 1985; 4: 69–73.
13. Дремина Е.С., Шаров В.С., Владимиров Ю.А. Определение антиоксидантной активности биологических и лекарственных препаратов. Методологические аспекты. Пульмонология 1995; 1: 73–75.
14. Кактурский Л.В. Ванадий и другие микроэлементы. Арх. пат. 1990; 52 (6): 76–78.
15. Караулов А.В., Марциновски В.Ю., Хваталин И.В. и др. Некоторые аспекты иммуномоделирующей терапии больных затяжной пневмонией в период реконвалесценции. Тер. арх. 1986; 4: 113–117.
16. Кончаловский М.В., Шишкова Т.В., Чотий В.Г., Баранов А.Е. Применение карбоната лития в качестве лейкоцистимулятора при острой лучевой болезни человека. Гематол. и трансфузиол. 1989; 3: 16–22.
17. Копьева Т.Н., Амосова О.М. Полиморфно-ядерный лейкоцит: роль в развитии острого и хронического неспецифического воспаления легких. Тер. арх. 1987; 3: 142–145.
18. Ленинджер А.Л. Основы биохимии. М.: Медицина; 1985; т.1: 294–299; т.3: 884–889.
19. Максотов К.М., Зурдинов А.З., Джакубеков А.У., Лепшин В.Н. Синтез, токсичность и гемопозитивная активность сукцината лития. Хим.-фарм. журн. 1998; 11: 17–21.
20. Мамедов Я.Д. Микроэлементы в СССР 1985; 26: 57–67.
21. Мельник В.А., Мельник А.И. Достижения в использовании солей лития в клинической педиатрии и дальнейшие перспективы в этой области. Педиатрия 1988; 12: 105–106.
22. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов. Успехи соврем. биол. 1993; 113 (4): 442–455.
23. Науменко Ж. К., Александров О.В., Виницкая Р.С., Неклюдова Г.В. Влияние повышенных концентраций кислорода на свободнорадикальные процессы у больных хроническим обструктивным бронхитом с разной степенью дыхательной недостаточности. Пульмонология 1996; 4: 63–65.
24. Новоженков В.Г., Горлика Н.К., Коломоец Н.М. и др. Иммунорегулирующее действие лимфоцитов больных пневмонией на функции фибробластов. Там же 1995; 3: 84–88.
25. Ноздрюхина Л.Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Наука; 1977. 67–71.
26. Нурмуханбетов Е.П., Кащеева А.И., Иксымбаев Ж.С. Индукция кадмием ПОЛ в тканях белых крыс и ее профилактика аскорбиновой кислотой. Гиг. труда 1989; 3: 77–78.
27. Прегер С.М. Микроэлементы и иммунологическая реактивность организма. Томск; 1979. 5–12, 26–33, 38–48.
28. Проворотов В.М., Бузуртанов В.И. Сравнительная оценка состояния сурфактантной системы при пневмонии и раке легкого. Пульмонология 1996; 1: 32–34.
29. Проворотов В.М., Семенкова Г.Г., Великая О.В., Никитина Н.Н. Динамика клинических проявлений и активности ферментов в бронхиальном смыве при лечении больных затяжной пневмонией с применением энтеросорбента. Там же 1997; 1: 32–35.
30. Раков А.Л., Панфилов Д.Н., Гельцер Б.И. Цилиарная активность мерцательного эпителия у больных с инфекцией нижних дыхательных путей (пневмонией и острым бронхитом). Там же 2001; 1: 57–62.
31. Руссу В.Г. О роли легочного кровообращения в системе защитных механизмов легких и патогенезе пневмонии. Педиатрия 1981; 1: 14–16.
32. Сачек М.Г., Фомин А.В., Косинец А.Н. Влияние лития оксидутирата на состояние симпатико-адреналовой системы у больных при экстренных операциях на органах брюшной полости. Здравоохран. Белоруссии 1989; 10: 23–27.
33. Сильвестров В.И., Караулов А.В., Марциновски В.Ю. и др. Особенности лечения острой пневмонии в пожилом и старческом возрасте. Тер. арх. 1984; 9: 20–24.
34. Сильвестров В.И., Караулов А.В. Иммунологическая недостаточность при заболеваниях органов дыхания (вопросы диагностики, патогенеза и лечения). Там же 1987; 3: 142–145.
35. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы. Киев: Здоровье; 1989. 42–53, 69–73, 77–83.

36. Соодаева С.К., Острахович Е.А. Роль свободного железа в процессах перекисного окисления липидов при взаимодействии с асбестом. Пульмонология 1995; 1: 50–52.
37. Сюрин С.А., Деревоедов А.А., Петрян В.П. Антиоксидантная терапия больных хроническим бронхитом и использование микроэлемента селена. Там же 1995; 1: 43–46.
38. Тимакин Н.П. Биологическая роль микроэлементов, электролитов и значение их в медицине. В кн.: Материалы Научной конф. Томск. мед. ин-та и ЦНИЛ. Томск; 1977. 5–20.
39. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб, 1995. 243–247.
40. Чернеховская Н.Е., Ярема И.В., Вторенко В.И. и др. Интрабронхиальная лимфотропная терапия абсцедирующей пневмонии. Пульмонология 2000; 3: 41–43.
41. Чиркин А.А., Окороков А.Н., Гончарик И.И. Диагностический справочник терапевта. Минск: Беларусь; 1993. 61–66.
42. Чучалин А.Г. Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей. Пульмонология 1999; 2: 6–9.
43. Шопов В.Л., Сыловски П.Ц., Петрова П.К., Данчева В.И. Влияние ацетата кадмия и ионизирующей радиации на альвеолярные макрофаги. Гиг. и сан. 1997; 1: 37–39.
44. Шустов В.Я. Микроэлементы в гематологии. М.: Медицина; 1967. 49–57, 82–90.
45. Юлдашев К.Ю., Камилов М.К., Махмудова З.У., Ирмухамедов Р.А. Эритроцитарные фосфолипиды, гемоккоагуляция и состояние микроциркуляции у больных острой пневмонией. Клин. мед. 1987; 3: 45–48.
46. Яворский Л.Л. О механизме действия лития на нейтропоз. Фармакол. и токсикол. 1983; 5: 117–119.
47. Яворский Л.Л., Гольдштейн И.А., Зиль М.А., Яворский Л.И. Стимулирующее действие карбоната лития на нейтропоз при ятрогенных нейтропениях. Тер. арх. 1984; 6: 84–87.
48. Afanasyev I.B., Ostrakhovitch E.A., Mikhaalchik E.A. et al. Enhancement of antioxidant and anti-inflammatory activities of bioflavonoid rutin by complexation with transition metals. Biochem. Pharmacol. 2001; 61: 677–684.
49. Bouhafs R.K., Jarstrand C. Lipid peroxidation of lung surfactant by bacteria. Lung 1999; 177 (2): 101–110.
50. Bouhafs R.K., Jarstrand C. Interaction between lung surfactant and nitric oxide production by alveolar macrophages stimulated by group B streptococci. Pediatr. Pulmonol. 2000; 30 (2): 106–113.
51. Chamard C., Forestier F., Quero A.M. // Archives of environmental health. 1991; 46 (1): 50–56.
52. Hozumi Yamada, Damiano V.V., Ai-Ling et al. Am. J. Pathol. 1982; 109 (2): 145–156.
53. Joyce R.A. Br. J. Haematol. 1984; 56: 307–321.
54. Ledwozyw A., Stolarczyk H. The involvement of polymorphonuclear leukocytes in the pathogenesis of bronchopneumonia in calves. I. Activated granulocyte induced lipid peroxidation in red blood cells. Acta Vet. Hung. 1991; 39 (3–4): 175–185.
55. Nowak D., Zieba M., Zawiasa D. et al. Changes of serum concentration of lipid peroxidation products in patients with pneumonia. Monaldi Arch. Chest Dis. 1996; 51 (3): 188–193.
56. Oppenheimer S.J. Iron and its relation to immunity and infectious disease. J. Nutr. 2001; 131: 616S–635S.

Поступила 26.03.02

© МУРАВЬЕВ Ю.В., УДЕЛЬНОВА И.А., 2003

УДК 615.275.3.065:616.24

Ю.В.Муравьев, И.А.Удельнова

## ЛЕГОЧНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ АНТИРЕВМАТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Институт ревматологии РАМН, Москва

Патологические изменения в легких могут быть обусловлены побочным действием как нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), так и медленно действующих антиревматических препаратов (сульфасалазина, Д-пенициллина, инъекционных препаратов золота; иммунодепрессантов: метотрексата и циклофосамида), лечебный эффект которых при ряде ревматических заболеваний и, в частности, при ревматоидном артрите (РА) не вызывает сомнений [22,23,82].

Полвека назад появилось первое сообщение об отеке легких, возникшем в результате применения ацетилсалициловой кислоты (аспирина) [79]. Кардиогенные причины исключались, поскольку давление в легочных капиллярах оставалось нормальным [13,46]. В дальнейшем считалось, что среди случаев некардиогенного отека легких в 8–10% причиной является прием салицилатов, преимущественно у пожилых, чаще у курильщиков. На рентгенограммах

при этом отмечалась диффузная двусторонняя ячеистость легочного рисунка [5,44], быстро проходившая после отмены препарата. Аспирин также может вызывать бронхоспазм с дальнейшим развитием аспириновой астмы. Как правило, такое состояние складывается из триады симптомов: полипозного риносинусита, приступов удушья и непереносимости аспирина или другого НПВП. Пациенты с аспириновой формой бронхиальной астмы составляют 9–22% всех больных бронхиальной астмой [2]. Под влиянием аспирина и других НПВП, являющихся ингибиторами циклооксигеназы, происходит переключение метаболизма арахидоновой кислоты на липооксигеназный путь с образованием сильных бронхоконстрикторов (ЛТС<sub>4</sub>, ЛТД<sub>4</sub>, ЛТЕ<sub>4</sub>). Больные аспириновой астмой не переносят аспирин и другие НПВП, что проявляется покраснением лица, потерей сознания, приступами удушья, ринита, конъюнктивитом, уртикарными высыпаниями, оте-

ком Квинке, подъемом температуры, диареей, а также гастралгиями, которые сопровождаются тошнотой и рвотой. Следует отметить, что даже безрецептурные НПВП, которые считаются абсолютно безопасными, могут вызвать бронхоспазм. Об этом информирует Австралийский комитет по побочным действиям лекарств, располагающий данными о 148 случаях развития бронхоспазма после применения НПВП [6].

Пироксикам, диклофенак [54,64,103], ибупрофен [60], напроксен [15,57,72,89], фенилбутазион [101], фенбуфен [14,19], сулиндак [31,74,92,94,99] могут быть причиной возникновения гиперчувствительного пневмонита, склонного к рецидивированию при возобновлении терапии теми же или другими НПВП в результате перекрестной реакции. Обычно бронхоспазм возникает после непродолжительного приема НПВП и проявляется непродуктивным кашлем, лихорадкой, одышкой, при аускультации над верхними долями легких определяются нежные крепитирующие хрипы. На рентгенограммах часто обнаруживаются легочные инфильтраты в виде диффузных симметричных интерстициальных затемнений [82], хотя могут наблюдаться и ассиметрично расположенные инфильтраты [50].

Накопление изотопа галлия-67 в периферических и верхушечных областях легких является дополнением к рентгенографии и позволяет уточнить распространенность, локализацию и степень активности воспалительного процесса [10]. Функция легких снижается по рестриктивному типу. В анализах крови обычно отмечается лейкоцитоз с эозинофилией, эозинофилы определяются также в мокроте. При гистологическом исследовании биоптатов легких обнаруживаются фиброзное утолщение межальвеолярных перегородок и воспалительная интерстициальная инфильтрация, преимущественно эозинофилами. После отмены НПВП отмечается быстрое исчезновение всех патологических симптомов, но иногда требуется дополнительное применение глюкокортикостероидов.

Причиной возникновения альвеолита может быть сульфаниламидный компонент сульфасалазина, что подтверждено иммунологическими исследованиями [100]. Описан случай, когда у больного язвенным колитом развилась кожная аллергическая реакция в результате терапии сульфасалазином. Прием препарата удалось возобновить в результате десенсибилизации, однако спустя 2 мес возник тяжелый пневмонит [7]. По-видимому, лечение сульфасалазином, причем в большинстве случаев длительного, и является одной из причин частого развития патологии легких у больных с воспалительными заболеваниями кишечника [69,98]. Однако легочные инфильтраты могут возникать уже в первые месяцы терапии сульфасалазином [61]. Обычно после отмены препарата и дополнительного назначения глюкокортикостероидов все вызванные им патологические изменения в легких проходят, но известны фатальные исходы, несмотря на применение больших доз преднизолона [25].

Совсем недавно в Японии описан первый случай инфильтрации легких, вызванной применением сульфасалазина, сопровождавшейся эозинофилией, быстро прошедшей после отмены препарата. Десенсибилизация была успешной и терапия сульфасалазином была возобновлена [108].

Легочные побочные действия Д-пенициллина встречаются нечасто [45], но могут быть угрожающими для жизни. По крайней мере четыре клинических легочных синдрома могут быть обусловлены применением Д-пенициллина: 1) легочно-почечный, сходный с синдромом Гудпасчера; 2) облитерирующий бронхиолит; 3) хронический альвеолит/фиброз; 4) гиперчувствительный пневмонит. Хорошо известно, что синдром Гудпасчера проявляется геморрагическим пневмонитом и некротизирующим гломерулонефритом [12]. Характерно наличие в сыворотке крови циркулирующих антител к базальным мембранам почек. Сходный легочно-почечный синдром описан у больных, получавших Д-пенициллин, и называется вызванный Д-пенициллином синдром Гудпасчера. Наблюдается крайне редко. Факторы риска развития этого синдрома неизвестны. Применяемые суточные дозы препарата колебались от 300 мг [43] до 3,5 г [96], период терапии до возникновения этого синдрома, составлял от 10 мес [67] до 20 лет [65]. Проявляется он быстрым развитием одышки, кашля, кровохарканьем, гематурией [76]. В легких выслушиваются влажные хрипы. На рентгенограммах обнаруживаются диффузные альвеолярные инфильтраты. Значительное повышение уровня мочевины и креатинина в крови, сопровождаемое гематурией с образованием эритроцитарных цилиндров, указывает на активный гломерулонефрит. Однако антитела к базальным мембранам почек обычно не обнаруживаются [43]. При морфологическом исследовании биоптатов легких и почек отмечаются сходные с синдромом Гудпасчера изменения.

Прогноз этой патологии серьезный, поэтому, несмотря на терапию глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами, имеются летальные исходы.

Облитерирующий бронхиолит, обусловленный Д-пенициллином, также имеет плохой прогноз с нередким летальным исходом [29,36,48,95] и возникает в среднем через 3–14 мес на фоне суточных доз препарата от 375 до 1250 мг. Симптоматика развивается подостро, включая одышку и кашель, и обычно не сопровождается лихорадкой. Эозинофилия не характерна. Типичен умеренный лейкоцитоз. Наиболее характерный клинический симптом — своеобразный "писк" на вдохе. Рентгенологические признаки включают ретикулярные или альвеолярные инфильтраты, но более часто рентгенологическая картина легких или нормальная, или с несколько усиленным рисунком. Функциональные пробы легких характеризуются уменьшением объема фиксированного выдоха за 1 с, форсированной жизненной емкости легких, а также их отношения [71]. Для морфологической картины типично [39] концентрическое воспалительное сужение просвета бронхов.

Лечение пеницилламином может быть причиной как альвеолита/интерстициального фиброза [86], так и гиперчувствительного пневмонита [90]. Доза препарата и длительность терапии при таких ситуациях колеблется от 50 до 1000 мг/сут в течение 18 дней — 12 мес. Клинические признаки интерстициальной патологии легких неспецифичны: одышка, лихорадка, кашель, хрипы на вдохе, рестриктивный тип нарушения функции внешнего дыхания. Рентгенологическая картина характеризуется диффузными интерстициальными инфильтратами. Морфологическая картина представлена десквамативным альвеолитом, интерстициальным воспалением и фиброзом. Эффективно назначение глюкокортикостероидов.

Более полувека назад появилось сообщение о патологии легких, вызванной ауротерапией [83]. Наиболее распространенным является острый гиперчувствительный пневмонит, проявления которого колеблются от умеренного альвеолярного воспаления до интерстициального фиброза [106] с характерной рентгенологической картиной [47,24]. Специальные исследования показали, что золото сохраняется в течение длительного времени в макрофагах легких, однако это не влияло на возникновение хронических заболеваний легких [35].

К концу 80-х годов XX века описаны более 60 случаев патологии легких ("золотого легкого"), вызванной ауротерапией [30], причем не только при РА, но и при астме, и пемфигус. Чаще всего это был гиперчувствительный пневмонит, который наблюдался через 4–78 нед от начала ауротерапии, после достижения суммарной дозы золота от 120 до 1660 мг. Наиболее общие симптомы: одышка (90%), кашель (40%), лихорадка (19%), эозинофилия (42%), кожная сыпь (25%). На рентгенограммах отмечались диффузные интерстициальные инфильтраты, но встречались и интерстициально-альвеолярные и альвеолярные инфильтраты. При морфологическом исследовании биоптатов легких обнаруживались: утолщение альвеолярных стенок, интерстициальный фиброз, интерстициальная инфильтрация моноцитами, гистиоцитами и плазматическими клетками. Отдельные авторы обнаруживали, что легочные побочные действия ауротерапии зависят от наличия таких антигенов гистосовместимости, как HLA-B40 и HLA-B35 [75]. В бронхоальвеолярной жидкости отмечался лимфоцитоз. Лечение вызванного гиперчувствительного пневмонита заключается в прекращении ауротерапии и обязательном назначении глюкокортикостероидов, обычно в дозе 60–80 мг/сут (в пересчете на преднизолон) в течение 1–3 мес, поскольку при более ранней отмене наблюдается возобновление симптомов пневмонита [62]. Известны случаи, когда терапия глюкокортикостероидами продолжалась до 8 мес, поскольку в течение этого периода продолжалось улучшение функции легких [91]. Без назначения глюкокортикостероидов может отмечаться прогрессирование изменения в легких в течение нескольких месяцев, несмотря на отмену препарата золота.

Облитерирующий бронхиолит редко вызывается ауротерапией и сопровождается кашлем, одышкой, субфебрильной температурой. Результаты функционального обследования указывают на обструктивный процесс в легких. На рентгенограммах легких может отмечаться как нормальная картина, так и гиперинфильтрация. Несмотря на терапию глюкокортикостероидами, могут быть смертельные исходы.

В то же время ауротерапия не оказывает какого-либо отрицательного действия на функцию легких [20].

Хорошо известно, что терапия большими дозами метотрексата, т.е. превышающими 20 мг/нед, вызывает легочные осложнения [93], частота которых колеблется от 7,5 до 33% [23]. В ревматологии обычно применяют небольшие дозы препарата — 7,5–20 мг/нед, которые делятся на 3 части и принимаются 36 ч через равные промежутки [104,105]. Некоторые авторы проводят индивидуальный расчет, считая обычной дозой метотрексата 0,15 мг/кг/нед [59]. В 80-е годы прошлого столетия медики обратили внимание на развитие острых патологических изменений в легких у больных РА в период перорального применения небольших недельных и кумулятивных доз метотрексата, соответственно 7,5 и 165–360 мг [17], характерных для гиперчувствительных легочных реакций: интерстициальный пневмонит, облитерирующий бронхиолит и образование гранулем [52]. При длительной терапии метотрексатом наблюдается интерстициальный фиброз, однако частота его возникновения неизвестна [9,51,81]. "Интерстиций" — термин, обозначающий соединительную ткань альвеолярной стенки, которая представлена эпителиальной и эндотелиальной базальными мембранами и заключенным между ними соединительнотканым матриксом, состоящим из коллагена I типа и в меньшей степени III типа, фибриногена, эластических волокон и протеогликанов [1]. В норме одна альвеола содержит до 60 альвеолярных макрофагов и 15 лимфоцитов, а нейтрофилы обычно не обнаруживаются. В результате токсического действия лекарственного препарата значительно увеличивается число клеток воспаления в респираторных отделах легких, образуется целый ряд медиаторов, вызывающих повреждение клеток паренхимы и инициирующих процесс образования токсичных кислородных радикалов, усиливающих дезорганизацию соединительнотканного матрикса легких. Легочной фиброз развивается вследствие высвобождения альвеолярными макрофагами медиаторов, в частности фибронектина и фактора роста альвеолярных макрофагов, инициирующих пролиферацию фибробластов, "продуцирующих" соединительную ткань. В результате возникает гипоксемия, слабовыраженная в покое, но резко возрастающая при физической нагрузке.

Описан случай возникновения бронхиальной астмы, вызванной применением метотрексата [49]. Сообщение о развитии метотрексатного пневмонита у 55-летнего больного РА (курильщика с 35-летним стажем), получавшего препарат в дозе 10 мг/нед

(кумулятивная доза 145 мг) и вызвавшего практически полную ремиссию основного заболевания, подтвердило, что в основе этого побочного действия лежит реакция гиперчувствительности [28]. Это подтверждается и сенсационным сообщением о развитии опасного для жизни острого пневмонита у больной РА после общей дозы метотрексата, равной всего 12,5 мг [80].

Анализ сообщений о развитии метотрексатного пневмонита при РА [4,8,16,18,21,26,27,34,37,38,40–42,53,58,68,70,73,78,85,87,102] показал, что это побочное действие — токсическая реакция, обычно наблюдающаяся после относительно короткого периода терапии, и, по-видимому, не связанная с кумулятивной дозой. При этом было обращено внимание на возможность диагностики относительно ранней стадии подобных состояний, т.е. периода в течение 3–4 нед, когда появляются неспецифические симптомы со стороны верхних дыхательных путей. У всех больных метотрексатным пневмонитом наблюдались однотипные симптомы: у большинства сухой кашель и одышка, примерно у 2/3 лихорадка. Неспецифическая природа этих респираторных симптомов ведет к диагностической неопределенности и может вынудить врача назначать лечение как антибиотиками, так и глюкокортикостероидами. Хотя мокрота может отсутствовать или посева мокроты на патологическую флору могут быть отрицательными, но условно-патогенная флора, обнаруживаемая у ряда больных, получающих метотрексат, не позволяет исключить роль бактериального фактора [3,44,58,77,97,107]. Рентгенография грудной клетки позволяет в определенной степени уточнить диагноз, поскольку при метотрексатном пневмоните у большинства больных отмечаются диффузные интерстициальные изменения, что не типично для бактериальной пневмонии. Однако интерстициальные изменения бывают при пневмоцистных пневмониях, которые также встречаются у больных, получавших метотрексат, а могут также наблюдаться при вирусных и атипичных пневмониях. У небольшого числа больных наблюдается токсическое влияние метотрексата на плевру. Следует отличать метотрексатный пневмонит от ревматоидного легкого. К сожалению, мало работ посвящено описанию клинического течения последнего, поэтому его диагноз у большинства больных основывался на обнаружении одышки и признаков нарушения функции внешнего дыхания независимо от наличия интерстициальных изменений на рентгенограммах [33]. Поэтому для диагностики метотрексатных пневмонитов разными исследователями были предложены свои специальные критерии: 1) остро возникшая одышка; 2) лихорадка  $>38^{\circ}\text{C}$ ; 3) тахипное более 28 в 1 мин и непродуктивный кашель; 4) рентгенологические признаки легочной интерстициальной и альвеолярной инфильтрации; 5) лейкоцитоз  $<15\,000 \cdot 10^9/\text{л}$  (с эозинофилией или без); 6) отрицательные посева крови и мокроты на флору; 7) нарушение функции легких по рестриктивному типу; 8)  $\text{pO}_2$  при комнатной темпера-

туре менее 55 мм рт.ст.; 9) при морфологическом исследовании биоптатов — изменения, характерные для бронхиолита или интерстициального пневмонита с гигантскими клетками и без признаков микрофлоры.

Определенно о метотрексатном пневмоните можно говорить при наличии 6 из 9 критериев, о вероятном — при 5 из 9 критериев и возможном — при 4 из 9 [88].

Следующие диагностические критерии: 1) применение метотрексата не менее 4 нед до развития симптомов поражения легких (обязательный критерий); 2) исключение других легочных заболеваний (в том числе инфекционной природы); 3) вновь возникшие или изменившиеся инфильтраты на повторных рентгенограммах грудной клетки; 4) клиническое течение, характерное для реакций гиперчувствительности; 5) морфологическая картина биоптата легких, характерная для лекарственной патологии.

При наличии 4 из 5 критериев [37] диагностируется метотрексатный пневмонит. Позже была предложена модификация этих критериев с делением их на большие и малые.

#### **Большие критерии:**

1. Гиперчувствительный пневмонит при гистологической оценке (без признаков патогенных микроорганизмов).
2. Рентгенологические признаки интерстициальных или альвеолярных инфильтратов.
3. Отрицательные посева крови и мокроты на патологическую флору.

#### **Малые критерии:**

1. Одышка длительностью менее 8 нед.
2. Непродуктивный кашель.
3. Насыщенность кислородом менее 90% ко времени начальной оценки.
4. Диффузионная способность для СО менее 70% от предполагаемых возрастных нормативов.
5. Лейкоцитоз менее  $15\,000/\text{мм}^3$ .

Согласно этим критериям диагноз метотрексатного пневмонита считается определенным при наличии большого критерия 1 или критериев 2 и 3 и 3 из 5 малых; вероятным — при наличии больших критериев 2 и 3 и двух малых [55,56].

Для ранней диагностики метотрексатного пневмонита в качестве вспомогательного метода предлагается оценить клеточный профиль жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже. Установлено значительное повышение как  $\text{CD}^+$ -клеток (до 72–84% от общего числа лимфоцитов), так и отношения  $\text{CD4}/\text{CD8}$  [84]. Это объясняется тем, что метотрексатный пневмонит обусловлен лимфоцитарным альвеолитом. Кроме этого применяется сканирование легких галлием-67, очень чувствительного, но неспецифического теста для определения воспаления легких, который, однако, позволяет обнаружить патологические изменения до появления клинических и рентгенологических симптомов [63].

В связи с тем что клиренс метотрексата осуществляется в основном за счет почечной экскреции [81],

следует помнить, что у больных с исходным уровнем клиренса креатинина <62,6 мл/мин токсическое воздействие препарата на легочную ткань было в 6,9 раза более выражено, нежели у больных с клиренсом креатинина >99,8 мл/мин. Некоторые исследователи установили достоверное снижение ( $p=0,033$ ) клиренса креатинина [34] уже к концу 6-го месяца терапии метотрексатом в дозе 7,5 мг/нед. Распознавание метотрексатного пневмонита на ранней стадии позволяет отменить препарат до возникновения серьезных изменений в легких, поскольку это побочное действие потенциально опасно, смертельные исходы отмечены в 17% случаев. Опыт повторного применения метотрексата после исчезновения вызванных им изменений со стороны легких, хотя и небольшой, но убедительно показывает значительное нарастание частоты возникновения повторных пневмонитов (до 50% случаев). Поэтому возобновление терапии метотрексатом у таких больных должно быть строго ограничено.

Перспективных и контролируемых исследований по эффективности глюкокортикостероидов при метотрексатных пневмонитах не проводилось, но назначение этих препаратов быстро приводит к исчезновению легочных симптомов.

Считается, что предшествующие заболевания легких до начала терапии метотрексатом могут существенно повышать риск ( $p=0,028$ ) развития метотрексатного пневмонита [11], поскольку он возникал у 25% больных с рентгенологическими признаками интерстициального поражения легких до назначения метотрексата [37]. В то же время метотрексат в дозе 7,5 мг/нед оказался эффективным у больных системной красной волчанкой с интерстициальными изменениями легких [32].

Повреждение легких циклофосфамидом может начаться, как и при терапии метотрексатом, уже в самом начале лечения, но обычно наблюдается после длительной (годы) терапии [23] и клинически характеризуется постепенным возникновением с лихорадкой и респираторными симптомами хронического интерстициального заболевания легких с соответствующей морфологической картиной хронического воспаления и фиброза.

Таким образом, вызываемые антиревматическими препаратами патологические изменения легких, как правило, непредсказуемы; ранние симптомы в виде кашля, одышки и лихорадки нередко пропускаются как врачом, так и больным. Поэтому каждому больному, которому планируется назначение антиревматических препаратов, следует: а) сделать рентгенограмму органов грудной клетки и сохранить ее как исходный показатель состояния легких для последующих сравнений; б) четко знать, что ему следует обратиться к врачу в случае появления первых признаков легочных симптомов, включая кашель даже в течение нескольких дней или "надоедливый" кашель независимо от его длительности, одышку или лихорадку. Практическим врачам следует информировать

больных о возможности токсического влияния антиревматических препаратов на легкие для того, чтобы даже при отсутствии симптомов ринита и фарингита больные с кашлем и одышкой обязательно прекратили прием препарата и незамедлительно обратились к врачу для оценки своего состояния. При обнаружении тахипное необходимо назначить им рентгенографию органов грудной клетки. Если при этом выявляются интерстициальные или плевральные изменения, которых не было на исходной рентгенограмме, антиревматический препарат следует отменить и продолжить тщательное наблюдение за больным. При наличии мокроты необходимо сделать посевы на патологическую флору, в том числе и на грибковую. В дальнейшем проводившаяся терапия может быть возобновлена после исчезновения легочных симптомов, если клиническое течение заболевания соответствует вирусной инфекции, и больные будут информированы о необходимости обращения к врачу при появлении даже незначительных кашля и одышки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Княжеская Н.П. Аспириновая бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 1998; 6 (23): 1478–1481.
2. Кристал Р.Дж. Интерстициальные заболевания легких. В кн.: Браунвальд Е., К.Дж. Иссельбахер, Р.Г. Петердорфа и др. (ред.) Внутренние болезни: Пер. с англ. М.: Медицина; 1995; кн. 6: 146.
3. Aglas R., Rainer F., Hermann J. et al. Interstitial pneumonia due to cytomegalovirus following low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1995; 38: 291–292.
4. Alarcon G.S., Gispén J.G., Koopman W.J. Severe reversible interstitial pneumonitis induced by low dose methotrexate (letter). *J. Rheumatol.* 1989; 16: 1007–1008.
5. Anderson R.J., Potts D.E., Gabow P.A. et al. Unrecognized adult salicylate intoxication. *Ann. Intern. Med.* 1986; 85: 745–748.
6. Austr. ADR Bull. 1995; 14: 1. Цит. по: Безопасность лекарств. Экспресс-информ. 1997; 1: 15–16.
7. Averbuch M., Halpern Z., Hallak A. et al. Sulfasalazine pneumonitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1985; 80: 343–345.
8. Barrera P., van Ede A., Laan R.F. et al. Methotrexate-related pulmonary complications in patients with rheumatoid arthritis: cluster of cases in a period of three months. *Ann. Rheum. Dis.* 1994; 53: 479–480.
9. Bedrossian C.W.M., Miller W.C., Luna M.A. Methotrexate-induced diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *South. Med. J.* 1979; 72: 313–318.
10. Bekerman C., Hoffer P., Betran J., Gupta R. Gallium-67 citrate imaging studies of the lung. *Semin. Nucl. Med.* 1980; 3: 286–301.
11. Bell M.J., Geddie W.R., Gordon D.A., Reynolds W.J. Pre-existing lung disease in patients with rheumatoid arthritis may predispose to methotrexate lung (abstract). *Arthr. and Rheum.* 1986; 29 (suppl. 4): S75.
12. Briggs W.A., Johnson J.P., Teichman S et al. Antiglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis and Goodpasture's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58: 348.
13. Broderick T.V., Reinke R.T., Goldman E. Salicylate-induced pulmonary edema. *Am. J. Roentgenol.* 1976; 127: 865–866.
14. Buron G.H. Rash and pulmonary eosinophilia associated with fenbufen. *Br. Med. J.* 1990; 300: 82–83.
15. Buscaglia A.J., Cowden F., Brill H. Pulmonary infiltrates associated with naproxen. *J.A.M.A.* 1984; 251: 65–66.
16. Cannon G.W., Ward J.R., Clegg D.O. et al. Acute lung disease associated with low-dose pulse methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1983; 26: 1269–1274.

17. Cannon G.W., Reading J.C., Ward J.R. et al. Clinical and laboratory outcomes during the treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate. *Scand. J. Rheumatol.* 1990; 19: 285-294.
18. Carroll G.J., Thomas R., Phatouros C.C. et al. Incidence, prevalence and possible risk factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J. Rheumatol.* 1994; 21: 51-54.
19. Chuck A.J., Wilcox M., Bossingham D.H. Fenbufen-associated pneumonitis. *Br. J. Rheumatol.* 1985; 24: 302-305.
20. Cook N.J., Carroll G.J. Successful reintroduction of methotrexate after pneumonitis in two patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1992; 51: 272-274.
21. Cooke N.T., Bamji A.N. Gold and pulmonary function in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1983; 22: 18-21.
22. Cooper J.A.D., White D.A., Matthay R.A. State of the art: Drug-induced pulmonary disease. Part 1. Cytotoxic drugs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 321-340.
23. Cooper A.D., White D.A., Matthay R.A. Drug induced pulmonary disease. Part 2. Non-cytotoxic drugs. *Ibid.* 488-505.
24. Costabel U., Schmitz-Schumann M., Guzman J. et al. Gold-induced fibrosing alveolitis. *Dtsch. Med. Wschr.* 1985; 110: 1162-1166.
25. Davies D., MacFarlane A. Fibrosing alveolitis and treatment with sulphasalazine. *Gut* 1974; 15: 185-188.
26. Declaux B., Whitelaw W.A., Derenne J.P. Methotrexate and asthma (letter). *Chest* 1993; 103: 1307-1308.
27. Elasser S., Dalquen P., Soler M., Perruchoud A.P. Methotrexate-induced pneumonitis: appearance four weeks after discontinuation of treatment. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1089-1092.
28. Engelbrecht J.A., Calhoun S.L., Shcherer J.J. et al. Methotrexate pneumonitis after low-dose therapy for rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1983; 26: 1275-1278.
29. Epler G.R., Snider G.L., Gaensler E.A. et al. Bronchiolitis and bronchitis in connective tissue disease. A possible relationship to the use of penicillamine. *J.A.M.A.* 1979; 242: 528-532.
30. Evans R.B., Etensohn D.B., Fawaz-Estrup F. et al. Gold lung: Recent developments in pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Semin. Arthr. Rheum.* 1987; 16: 196-205.
31. Fein M. Sulindac and pneumonitis. Letter. *Ann. Intern. Med.* 1981; 95: 245.
32. Fink S.D., Kremer J.M. Successful treatment of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus with methotrexate. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 967-969.
33. Frank S.T., Weg J.G., Harkleorad L.E., Fitch R.F. Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease. *Chest* 1973; 63: 27-33.
34. Furst D.E., Ericson N., Clute L. et al. Adverse experience with methotrexate during 176 weeks of a long term prospective trial in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1990; 17: 1628-1635.
35. Garcia J.G.N., Munim A., Nugent K.M. et al. Alveolar macrophage gold retention in rheumatoid arthritis. *Ibid.* 1987; 14: 435-438.
36. Geddes D.M., Corin B., Brewerton D.A. et al. Progressive airway obliteration in adults and association with rheumatic disease. *Quart. J. Med.* 1977; 184: 427-444.
37. Golden M.R., Katz R.S., Balk R.A., Golden H.E. The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 1043-1047.
38. Gonzales E.B., Truslow W., Miller S.B., Agudelo C.A. Smoking and underlying lung disease are not contraindications to methotrexate therapy (abstract). *Arthr. and Rheum.* 1993; 36 (suppl.9): S81.
39. Gosink B.B., Freidman P.J., Liebow A.A. Bronchiolitis obliterans. Roentgenologic-pathologic correlation. *Am. J. Roentgenol.* 1973; 117: 816-832.
40. Green L., Schattner A., Berkenstadt H. Severe reversible interstitial pneumonitis induced by low dose methotrexate: report of case and review of literature. *J. Rheumatol.* 1988; 15: 110-112.
41. Hargreaves M.R., Movat A.G., Benson M.K. Acute pneumonitis associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of five cases and review of published reports. *Thorax* 1992; 47: 628-633.
42. Hassan W., Carpenter M., Kelly C. Acute pneumonitis associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis (letter). *Ibid.* 1993; 48: 191.
43. Hasselrann M., Maurier F., Lutun P.H. et al. Syndrome de goodpasture au cours d'une polyarthrite rhumatoïde par la d-penicillamine. *Rev. Med. Int.* 1982; 70: 237-238.
44. Heffner J.E., Sahn S.A. Salicylate-induced pulmonary edema. Clinical features and prognosis. *Ann. Intern. Med.* 1981; 95: 405-409.
45. Howard-Lock H.E., Lock C.J.L., Meura A. et al. D-penicillamine: Chemistry and clinical use in rheumatoid disease. *Semin. Arthr. Rheum.* 1986; 15: 261-281.
46. Hrnicek G., Skelton J., Miller W.C. Pulmonary edema and salicylate intoxication. *J.A.M.A.* 1974; 230: 866-867.
47. Hyland R.H., Gordon D.A., Broder I. et al. A systematic controlled study of pulmonary abnormalities in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1983; 10: 395-405.
48. Jansen H.M., Elema J.D., Hylkema B.S. et al. Progressive obliterative bronchiolitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Eur. J. Respir. Dis.* 1982; 63 (suppl.121): 43-52.
49. Jones G., Mierins E., Karish J. Methotrexate-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 179-181.
50. Juhl J.H. Paul and Juhl's essentials of roentgen interpretation. Philadelphia: Harper & Row Publishers Inc.; 1981. 988-989.
51. Kaplan R.L., Waite D.H. Progressive interstitial lung disease from prolonged methotrexate therapy. *Arch. Dermatol.* 1978; 114: 1800-1802.
52. Katzenstein A.A., Askinn F.B. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Philadelphia: W.B.Saunders; 1982. 108-112.
53. Kerstens P.J.S.M., van Loenhout J.W.A., Boerbooms A.M.T. et al. Methotrexate, pneumonitis, and infection (letter). *Ann. Rheum. Dis.* 1992; 51: 1179.
54. Khalil H., Molinary E., Stoller J.K. Diclofenac (Voltaren)-induced eosinophilic pneumonitis. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 1649-1652.
55. Kremer J.M., Petrillo G.F., Hamilton R.A. Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral weekly methotrexate: association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 months of therapy. *J. Rheumatol.* 1995; 22 (1): 38-40.
56. Kremer J.M., Alarcon G.S., Weinblatt M.E. et al. Clinical, laboratory, radiographic and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1997; 40 (10): 1829-1837.
57. Kudo K., Miyamoto J., Horruchi Y. One case of pulmonary fibrosis occurring during therapy and a review of the chest x-rays of asthmatic patients. *Jpn J. Thorac. Dis.* 1977; 15: 646-652.
58. Law K.F., Aranda C.P., Smith R.L. et al. Pulmonary cryptococcosis mimicking methotrexate pneumonitis. *J. Rheumatol.* 1993; 20: 872-873.
59. Leduc D., De Vuyst P., Lhereux P. et al. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: discrepancies between lung biopsy and bronchoalveolar lavage findings. *Chest* 1993; 104: 1620-1623.
60. Lee R.P., King E.G., Russel A.S. Ibuprofen: A severe systemic reaction. *Can. Med. Assoc. J.* 1983; 29: 854-855.
61. Leino R., Liippo K., Ekfors T. Sulfasalazine-induced reversible hypersensitivity pneumonitis and fatal fibrosing alveolitis: report of two cases. *J. Intern. Med.* 1991; 229: 553-556.
62. Levinson M.L., Lynch J.P., Bower J.C. Reversal of progressive, life threatening gold hypersensitivity pneumonitis by corticosteroids. *Am. J. Med.* 1981; 71: 908-912.
63. Line B.R., Hunninghake G.W., Keogh B.A. et al. Gallium-67 scanning to stage the alveolitis of sarcoidosis; correlation with clinical studies, pulmonary function studies and bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123: 440-446.
64. Lippmann M. Pulmonary reactions to drugs. *Med. Clin. N. Am.* 1977; 61: 1353-1367.

65. Louie S., Gamble C.N., Cross C.E. Penicillamine-associated pulmonary hemorrhage. *J. Rheumatol.* 1986; 13: 963-966.
66. Louie S., Lilington G.A. Low dose methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Thorax* 1986; 41: 703-704.
67. McCormick J.N., Wood P., Bell D. Penicillamine-induced Goodpasture's syndrome. In: Penicillamine research in rheumatoid disease. Oslo: Fabritius and Sonner; 1977. 132-138.
68. McKendry R.J.R., Cyr M. Toxicity of methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a case control of 131 patients. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 685-689.
69. Moseley R.H., Barwick K.W., Dobuler K., DeLuca V.A.Jr. Sulfasalazine-induced pulmonary disease. *Dig. Dis. Sci.* 1985; 30: 901-914.
70. Mulhierin D., Cumiskey J.M., Doyle G.D., Fitzgerald O. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis — a dramatic response to treatment. *Br. J. Rheumatol.* 1992; 31: 356-357.
71. Murphy K.C., Atkins C.J., Offer R.C. et al. Obliterative bronchiolitis in two rheumatoid arthritis patients treated with penicillamine. *Arthr. and Rheum.* 1981; 24: 557-560.
72. Nader D.A., Schillaci R.F. Pulmonary infiltrates with eosinophilia to naproxen. *Chest* 1983; 83: 280-282.
73. Newman E.D., Harrington T.M. Fatal methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis (letter). *Arthr. and Rheum.* 1988; 31: 1585-1586.
74. Park G.D., Spector R., Headstream T., Goldberg M. Serious adverse reactions associated with sulindac. *Arch. Intern. Med.* 1982; 142: 1292-1294.
75. Partanen J., van Assendelft A.H.W., Koskimies S. et al. Patients with rheumatoid arthritis and gold-induced pneumonitis express two high-risk major histocompatibility complex patterns. *Chest* 1987; 92: 277-281.
76. Peces R., Riesa J.R., Arboleya L.R. et al. Goodpasture's syndrome in patient receiving penicillamine and carbamimle. *Nephron* 1987; 45: 316-320.
77. Perruquet J.L., Harrington T.M., Davis D.E. Pneumocystis carinii pneumonia following methotrexate therapy for rheumatoid arthritis (letter). *Arthr. and Rheum.* 1983; 26: 1291-1292.
78. Pourel J., Guillemin F., Fener P. et al. Delayed methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis (letter). *J. Rheumatol.* 1991; 18: 303-304.
79. Reid J., Watson P.D., Sproull D.H. The mode of action of salicylate in acute rheumatic fever. *Quart. J. Med.* 1950; 19: 1-19.
80. Ridley M.G., Wolfe C.S., Mathews J.A. Life threatening acute pneumonitis during low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Ann. Rheum. Dis.* 1988; 47: 784-788.
81. Roenigk H.H., Auerbach R., Maibach H.I., Weinstein G.D. Methotrexate guidelines-revised. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1982; 6: 145-155.
82. Rosenow E.C. The spectrum of drug-induced pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1972; 77: 977-991.
83. Savihalli M. Pulmonary complications following the use of gold salts. *Ann. Med. Interne Fen.* 1948; 37: 263-266.
84. Schwartz G.F., Richter C., Bauerfeind S., Gross W.L. Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax* 1997; 52: 377-319.
85. Schwartz G.F., Anderson S.T. Methotrexate induced pneumonitis in a young woman with psoriasis and rheumatoid arthritis (letter). *J. Rheumatol.* 1990; 17: 980.
86. Scott D.L., Bradby G.V.H., Altman T.J. et al. Relationship of gold and penicillamine therapy to diffuse interstitial lung disease. *Ann. Rheum. Dis.* 1981; 40: 136-141.
87. Scully C.J., Andersen C.J., Cannon G.W. Long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.* 1991; 20: 317-331.
88. Searles G., McKendry J.R. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and review of the literature. *J. Rheumatol.* 1987; 14: 1164-1171.
89. Sheehan N.J. Pulmonary infiltrates and eosinophilia associated with naproxen. *Br. J. Rheumatol.* 1985; 24: 302-305.
90. Shettar S.P., Chattupadhyay C., Wolstenholme R.J. et al. Diffuse alveolitis on a small dose of penicillamine. *Ibid.* 1984; 23: 220-224.
91. Singerland R., Hoogsteden H.C., Adriaansen H.J. et al. Gold-induced pneumonitis. *Respiration* 1987; 52: 232-236.
92. Smith F.E., Lindberg P.J. Life-threatening hypersensitivity to sulindac. *J. A. M. A.* 1980; 244: 269-270.
93. Sostman H.D., Mathay R.A., Putman C.T. et al. Methotrexate-induced pneumonitis. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 371-388.
94. Sprung D.J. Sulifidac causing a hypersensitivity reaction with peripheral and mediastinal lymphadenopathy. *Ann. Intern. Med.* 1998; 97: 564.
95. Stemlieb I., Fisher M., Scheinberg I.H. D-penicillamine-induced Goodpasture's syndrome in Wilson's disease. *Ibid.* 1983; 82: 673-676.
96. Stenger A.A., Houtman F.M., Bruyn G.A. et al. Pneumocystis carinii pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 1994; 23: 51-53.
97. Sullivan S.N. Sulfasalazine lung. Desensitization to sulfasalazine and treatment with acrylic coated 5-ASA and azodisalicylate. *J. Clin. Gastroenterol.* 1987; 9: 461-463.
98. Takimoto C.H., Lynch D., Stulberg M.S. Pulmonary infiltrates associated with sulindac therapy. *Chest* 1990; 97: 230-232.
99. Thomas P., Seaton A., Edwards J. Respiratory disease due to sulphasalazine. *Clin. Allergy* 1974; 4: 41-47.
100. Thurston J.G., Marks P., Trapnel D. Lung changes associated with phenylbutasone treatment (letter). *Br. Med. J.* 1976; 2: 1422-1423.
101. Van der Veen M.J., Dekker J.J., Diant J.D. et al. Fatal pulmonary fibrosis complicating low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 1766-1768.
102. Weber J.C.P., Essigmen W.K. Pulmonary alveolitis and NSAID—fact or fiction? (letter). *Br. J. Rheumatol.* 1986; 25: 5-6.
103. Weinblatt M.E., Coblin J.C., Fox D.A. et al. Efficacy of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 118-122.
104. Weinstein A., Marlowe S., Korn J. et al. Low dose methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. Long-term observations. *Am. J. Med.* 1985; 79: 331-337.
105. Winterbauer R.H., Wilske K.R., Wheelis R.F. Diffuse pulmonary injury associated with gold treatment. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 919-921.
106. Wollner A., Mohle-Boetani J., Lambert R.E. Pneumocystis carinii pneumonia complicating low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Thorax* 1991; 46: 205-207.
107. Yamacado S., Yoshida Y., Yamada T. et al. Pulmonary infiltration and eosinophilia associated with sulfasalazine therapy for ulcerative colitis: a case report and review of literature. *Intern. Med.* 1992; 31: 108-113.

Поступила 19.10.2000

О.А.Яковлева, А.И.Косован, О.В.Дякова, В.В.Царук

## ГЕНОТИПИЧЕСКИЙ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ N-АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗ В РОЛИ ПРЕДИКТОРОВ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Винницкий государственный медуниверситет, Украина

Ферментативная метаболическая инактивация эндо- и экзогенных соединений — наиболее древний из всех способов защиты по сравнению с иммунологическим контролем и ограничительной ролью воспаления. Детоксикация химических загрязнителей из внешней среды так же, как и разрушение эндогенных активных биомолекул, осуществляется ферментами биотрансформации ксенобиотиков: в 1-й фазе — преимущественно семействами цитохромов CYP450, во 2-й фазе — с участием ферментов конъюгации, таких как изоформы глутатион-S-трансфераз (*GST*), глюкуронилтрансфераз, N-ацетилтрансфераз (*NAT*) и сульфотрансфераз. Новые технологии молекулярной биологии позволили уже к 1993 г. идентифицировать на эволюционном дереве более чем 150 генов цитохромов в микросомальной окислительной системе, причем около 30 из них являются общими для всех млекопитающих [24].

Быстро, "драматически" развивающиеся представления о молекулярных механизмах различной чувствительности к средовым факторам в сочетании с наследственным полиморфизмом предрасположенности позволяют считать роль этих ферментов судьбоносной для отдельных индивидов. Значительный прогресс за последние 15 лет достигнут в изучении ариламин-N-ацетилтрансфераз (EC2.3.1.5). Они кодируются в двух локусах (AAC-1 и AAC-2) на человеческой 8-й хромосоме [27,39]. *NAT* для про- и эукариотов классифицируются в соответствии с международными правилами генетической номенклатуры, где локус обозначается арабскими цифрами, аллели — латинскими, отделенными от локуса гена звездочкой [55].

Генетический контроль активности *NAT* отличается в разных популяциях. Так, в Японии на основе методов генотипирования — полимеразной цепной реакции (*PCR*) и полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (*RFLP*) — описаны 4 типа генов для ее полиморфизма: ген 1 — обеспечивает высокую активность фермента (быстрый тип), гены 2, 3 и 4 — низкую, где точки мутации приводят к потере ограничительных сайтов: *Bam*HI — для гена 2, *Taq*I — для гена 3 и *Kpn*I — для гена 4, вследствие их деградации соответствующими эндонуклеазами [21]. Ген, кодирующий образование *NAT1*, не имеет классического ацетиляторного полиморфизма, в то время как ген

*NAT2* формирует полиморфную N-ацетил-трансферазу, обеспечивающую быстрый, медленный и промежуточный аутосомно-рецессивно наследуемые фенотипы ацетиляторов. Эти фенотипы ассоциируются с различной степенью восприимчивости в "целевых" органах к химическим токсикантам или канцерогенезу [26]. Молекулярное строение ферментов ацетилирования еще не расшифровано полностью. Человеческая *NAT1* состоит из 290 аминокислот, ацетилюет ариламины с ацетил-КоА, используя меченый ацетил КоА как субстрат; 204 аминокислоты формируют с ним ацетилированные интермедиаты [52].

Спектр ферментативной активности *NAT* включает ацетилирование ариламинов как главный метаболический путь для многочисленных лекарственных средств и канцерогенов, предположительно эти же ферменты ответственны за N,O-трансацетилирование и O-ацетилирование. *NAT1* кодируется для белка с тканевым распределением, высоким сродством к р-аминобензойной кислоте как мономорфному субстрату, *NAT2* кодируется как белок, преимущественно экспрессируемый в печени, с высоким сродством к сульфаметазину или другим полиморфно метаболизируемым лекарственным средствам. Идентифицированы два частых (M1, M2) и редкий (M3) мутантные аллели, которые в 95% случаях при тестировании в *PCR* являются предикторами фенотипа [39].

Расовые различия в достаточной степени определяют уровень популяционных особенностей активности *NAT* в разных странах для европеоидного, монголоидного и негроидного населения. Для европейского региона более типично приблизительно равное распределение быстрых и медленных ацетиляторов. В Испании частота медленных ацетиляторов колеблется от 53–55% среди здорового населения [9] до 65,4% [16], во Франции среди французских кавказцев — 61,3% [45]; у польских детей — 56,6–68,9% [40]; частота их нарастает в желтой или черной расах: в Кении — 69,9% против 30,4% быстрых у больных с гипертензией [46], в иранской популяции — 78,4% [51], что соответствует вариациям в арабских странах, но выше, чем у европейцев; однако в двух египетских оазисах 73% оказались быстрыми ацетиляторами среди 1315 мужчин, а частота медленных ацетиляторов коррелировала с высокой частотой дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [31].

Более детальное сопоставление фенотипа ацетилирования с генотипом позволяет выявлять выраженную индивидуальную вариабельность [12,19]. Так, при анализе 1008 хромосом здоровых испанцев было описано 17 аллельных вариантов *NAT2* гена, из них три встречались наиболее часто: *NAT2\*5B* — 41,6%, *NAT2\*6A* — 23,6% и *NAT2\*4* — 21,6%, остальные — с частотой от 0,2 до 2,5%, гено- и фенотип совпадали в 97,5%. У австралийских западных аборигенов фенотипы распределялись подобно азиатским в соответствии с генотипом в 100%, но у больных лепрой наблюдались значительные отличия в мутантных аллелях M1, M2 и M3 (с частотой последнего до 40%, что выше любой этнической популяции) [33].

Исследования с применением различных лекарственных маркеров для оценки вариантов метаболизма позволяют предполагать, что внутриэтническая вариабельность более выражена, чем межэтнические отличия [61], корреляции гено- и фенотипа должны рассматриваться как дополняющие друг друга исследования [49]. Наиболее частые аллели среди медленных ацетиляторов встречаются у чернокожих, белых, индийцев, корейцев, китайцев, японцев, тайванцев, филиппинцев, гонконгцев, самоанцев (191A, 481T, 590A, M4, M4в, M1 и r3, M2/r2 и M3, S3), поэтому авторы считают, что ацетиляторный полиморфизм существовал прежде палеолитического раскола человеческих поселений из Африки [35].

В научных данных об эволюционно сложившихся биологических закономерностях инфекционного процесса, освещенных через призму достижений микробиологии, достаточно представлено многообразие микромира, но гораздо меньше внимания уделяется индивидуальным ответам макроорганизма. Если за иммунологией в этих подходах сохраняется приоритет и доминирующая роль, то создание концепций о роли систем детоксикации во взаимодействии с этим микромиром как в индивидуальном, так и в популяционном преломлении еще находится на этапе информационного накопления. Между тем уже формируется базис данных о причастности ферментативных систем защиты к развитию инфекционного процесса — от самого периода его инициации до характера и степени его выраженности, включая прогноз и течение.

Наиболее убедительно, на наш взгляд, звучат такие утверждения при изучении детского организма, еще не разбалансированного последующими средовыми и профессиональными влияниями и отражающего преимущественно наследственные механизмы восприимчивости. При оценке роли вирусно-бактериальных ассоциаций в формировании бронхолегочных заболеваний в НИИ детских инфекций (СПб) установлено, что дети с быстрым ацетиляторным фенотипом практически не болели тяжелыми формами пневмонии, осложняющей ОРВИ, преобладало моновирусное инфицирование (высоковирулентный вирус гриппа А), в то время как у медленных ацетиляторов имелись вирусные ассоциации, грипп В и другие ОРВИ. У детей с активностью *NAT* ниже 20% брон-

хит имел чисто пневмококковую этиологию, при более высоком уровне ее активности наблюдались микробные ассоциации (пневмококк+стафилококк, гемофильная палочка, клебсиелла и др.); возможно, что дети с более высоким наследственно обусловленным уровнем *NAT* более устойчивы к инфекции и заболевают при более инвазивных, вирулентных или сочетанных вариантах инфицирования [2].

Несомненно, что и течение муковисцидоза может определяться уровнем метаболической защиты. У 6 больных муковисцидозом (Сиэтл, 1994) при исследовании кинетики ацетилирования в лимфоцитах с ее сопоставлением с активностью крови, лизата эритроцитов и периферических мононуклеаров она оказалась достоверно выше контроля, причем наблюдалась высокая корреляционная связь ( $r=0,80$ ) с ацетилированием сульфаметоксазола [32]. На уровне целостного организма возможны отличающиеся результаты: в Канаде у 12 детей с муковисцидозом (5–11 лет) метаболиты в моче кофеина как модельного препарата с изученным спектром метаболитов, оценивались ВЭЖХ в сопоставлении с образцами крови, мутантными аллелями. При этом не было выявлено различий в активности *CYP 1A2*, *NAT* и 8-гидроксилазы, однако активность ксантиноксидазы была достоверно повышена у 9 из 12 детей против 1 из 12 здоровых добровольцев, что предопределяет межиндивидуальную устойчивость к свободнорадикальным повреждениям и подтверждает избирательное повреждение ферментов печени при муковисцидозе [25]. Сопоставление с более значительной популяционной выборкой (480 здоровых добровольцев-кавказцев) скорости N-ацетилирования у 59 больных муковисцидозом в Южной Каролине показало, что она была достоверно сниженной при оценке ее по уровню мочевых метаболитов кофеина, в то время как не выявлено различий в частоте медленных метаболитаторов по *CYP 2D6* против контроля, также как и для активности ксантиноксидазы, т.е. из трех ферментативных систем метаболизма изменения выявлены именно для ацетилирования [14].

В иммунологическом центре в Сиднее при обследовании 28 ВИЧ-инфицированных пациентов 71% из них оказались медленными ацетиляторами, 29% — быстрыми против 52% медленных в контрольной группе. Среди ВИЧ-инфицированных и страдающих гиперчувствительностью к триметоприм-сульфаметоксазолу с кожными проявлениями (16 больных) частота медленных ацетиляторов возросла до 94%, хотя только 42% медленного фенотипа встречались у длительно получающих препарат, но без гиперчувствительности ( $p<0,01$ ) [15]. В европейской же популяции (Базель) при 96% совпадении двух методов (*PCR* и *RFLP*) оценки генотипа и фенотипа частота медленных ацетиляторов у 50 ВИЧ-инфицированных на ранних стадиях составляла 64%, не отличаясь от таковой по распределению в белой популяции, но она также ассоциировалась с побочными реакциями к сульфаниламидам у 8 из 10 пациентов, хотя ацетилирующая способность не

коррелировала с индексом CD4/CD8-клеток [34]. Более чем десятикратное превышение непереносимости сульфаниламидов при ВИЧ-инфицировании проявляется двумя вариантами: ранней IgE-зависимой реакцией с отеком и уртикариями или поздней — между 6-м и 12-м днями лечения, чаще с лихорадкой, что может быть обусловлено повышением частоты медленных ацетиляторов среди больных [38].

Давно замеченные неоднозначные реакции восприимчивости к химическим агентам, при повышенной чувствительности описываемые как идиосинкразия, сегодня считают устаревшим понятием, так как эти годы принесли понимание факторов, контролирующей переносимость химических веществ, а молекулярный базис этой различной чувствительности был определен за счет разной активности и индуцируемости ферментов метаболизма химических токсикантов или лекарственных средств с последующим глубоким влиянием на межметаболические или индивидуальные проявления токсичности [13].

Если древнейшие метаболические системы детоксикации недостаточно активны, можно ожидать, что токсические метаболиты не только непосредственно оказывают нежелательные воздействия, но они могут становиться раздражителями и для иммунных систем защиты, способствуя развитию тяжелых аллергических или иммунологических синдромов. Все же степень снижения активности NAT при различных аллергиях малоизучена как в разных популяциях, так и при разных нозологиях. Однако и отдельные примеры убедительно доказывают значительную роль вариабельности ацелирования в утяжелении этих синдромов. Так, в Германии установлено, что все больные с синдромом Стивенса–Джонсона, или токсическим эпидермальным некролизом, имели низкую NAT-активность: 0,85 нмоль/мг/мин против 2,21 нмоль/мг/мин в контроле ( $p < 0,05$ ), причем эти данные получены при оценке NAT-активности в клетках корней волос и их гомогенатов с 2-аминофлюореном как субстратом [33].

В формировании тяжелых аллергических реакций на фоне низкой активности NAT могут быть повинны не только непосредственно этиологические (провоцирующие) факторы, но они еще усугубляются и нарушением обезвреживания медиаторов аллергии путем ацелирования, которому в физиологических условиях подвергаются гистамин, серотонин. Даже если ацелирование компенсаторно увеличивается, оно может не обеспечить достаточный уровень защиты: у 9 пациентов с анафилактическим шоком концентрации мочевых лейкотриенов (LTE<sub>4</sub>) и ацелированных LTE<sub>4</sub> были значительно повышены, нормализуясь за 3–11 дней [22]. Обезвреживание ЛТ, наиболее существенных медиаторов аллергии, может еще в большей мере снижаться при нарушении функции печени, где и должна происходить значительная доля их инактивации. При экспериментальном, индуцированном тиацетамидом, макронодулярном циррозе печени у крыс деградация LTE<sub>4</sub> в

изолированных гепатоцитах путем его N-ацелирования была значительно замедлена, а уровень гидроксилирования ЛТВ<sub>4</sub> снижался на 50%, при сохранном уровне элиминации ЛТС<sub>4</sub>, в то время как перевязка желчных протоков не влияла на активность ферментов [20].

Во взаимодействии местных и системных уровней регуляции принимает участие и мозговой пул серотонина с вовлечением в адаптацию нервной, сосудистой и дыхательной систем в их соподчинении циркадианным биоритмам. Серотонин-N-ацетилтрансфераза (ЕС 2.3.1.87) участвует в предпоследнем этапе синтеза мелатонина, контролируется биоритмом его ночь/день продукции в пинеальной железе, ее ген у человека имеет длину около 2,5 Кв, содержит 4 экзона и локализован на хромосоме 17q25, ею высоконасыщена пинеальная железа. Она также представлена в ретине, регионах мозга и в периферических тканях в разных уровнях, определяя в мозге и железе серотонинзависимые функции через адренергические влияния и цАМФ, а различия концентрации в зависимости от циркадианного ритма могут достигать 150-кратных изменений [54].

Однако при селективной стимуляции некоторых печеночных ферментов в условиях экспериментально повышенной физической активности у крыс активность NAT даже на фоне печеночной гипертрофии не повышалась (к р-аминобензойной кислоте, 2-нафтиламину, 2-аминофлюорену) [62]. Глюкортикоиды способны умеренно индуцировать повышение активности NAT в печени кроликов и крыс, у последних — на 30, 29 и 18% от преднизолона, дексаметазона и гидрокортизона соответственно в результате 10-дневного предшествующего их применения [63]. Некоторое влияние на повышение скорости ацелирования, особенно у медленных ацелиляторов, оказывают субстраты, участвующие в образовании ацетил КоА — пантотеновой или пировиноградной кислот [1,30].

Исключительно важное практическое значение приобретают системы детоксикации в патогенезе бронхообструктивного синдрома с позиций его формирования и прогноза течения. Уже в детском возрасте тяжелое течение и трансформация в бронхиальную астму взрослых обусловлены сочетанием медленного фенотипа ацелирования, антигенов В(III) группы крови, ММ и Нр 2–2-маркеров, против быстрого генотипа, А(11), МN, Нр 2–1-маркеров у 300 детей, наблюдаемых на протяжении 15 лет [36]. У взрослых больных ХОБ значительное снижение активности NAT2 менее 20% встречалось в 1,5 раза чаще, чем у здоровых или больных ХНБ [4]. Но при оценке полиморфизма NAT с интервалами активности 0–29, 30–49 и 50% и выше в соответствии с медленным, промежуточным и быстрым фенотипами у 46 больных ХОБЛ и 233 их родственников преобладали быстрые ацелиляторы за счет тяжелых форм болезни [3]. При бронхиальной астме у 48 коренных жителей Санкт-Петербурга 83,3% отнесены к мед-

ленным ацетиляторам с активностью *NAT* менее 50% против 66,5% в контроле, с преимущественным расположением активности в диапазонах 10–19 и 50–59% [7].

Стрептоцид как тест-препарат редко используется, так как он не имеет бимодального распределения (ацетируется *NAT1*) в популяции, однако при тестировании больных БА легкой и средней степени тяжести нами отмечена более высокая скорость его ацетилирования: прирост этого метаболита в моче за 0–6, 7–12 и 13–24 ч превышал контрольную группу в 1,5–2 раза, нарастая до 347,1 и 496,4%, но при тяжелом течении БА темп прироста скорости ацетилирования был значительно ниже (в аналогичных интервалах времени 7–12, 1–24 ч) — только 167 и 226%, что может означать негативное влияние тяжелой обструкции и более старшего возраста у этих больных на ферментативные реакции при БА [8]. В нашей же подольской популяции у здоровых лиц тестирование с сульфаниламидами показало: при бимодальном распределении по экскреции с мочой более 70% ацетилированного сульфаниламида за 0–6 ч из 210 тестируемых (средний возраст  $22 \pm 0,5$  года) 58,1% соответствовали медленным ацетиляторам, 41,9% — быстрым, при избытке массы тела более 20% должной наблюдалась тенденция к преобладанию медленных ацетиляторов.

Индивидуальная повышенная восприимчивость к влиянию пылевых профессиональных аггессоров при формировании пневмокониозов давно отмечена эмпирическими наблюдениями, которые позволяли нам считать заболевших лиц особой когортой, “просеянной” через сито наследственной уязвимости, однако молекулярные механизмы, кроме свободнорадикальной теории патогенеза, оставались неизвестными.

При сравнительном исследовании 145 финских рабочих на производстве асбестовых изоляторов с высоким уровнем экспозиции, из которых 69 не имели легочных поражений (контрольная группа), 24 — имели злокачественную мезотелиому, 52 — легочный или плевральный асбестоз, было установлено: риск развития асбестозависимых поражений легких не был достоверно связан с отсутствием гомозиготных *GSTM1* или *GSTT1-null* генов. Наоборот, риск незлокачественного асбестоза и злокачественного поражения легких при медленном генотипе ацетилирования был более чем вдвое выше (2,3 раза), чем при быстрым *NAT2*-генотипе, причем риск мезотелиомы для медленных ацетиляторов возрастал в 3,8 раза. Более того, для индивидуумов, имеющих сочетание дефицита гена *GSTM1* и обладателей гена медленного ацетилирования, риск поражений злокачественного и незлокачественного характера увеличивался в 5,1 раза, против имеющих сочетание *GSTM1*-гена с быстрым ацетилированием (для незлокачественного асбестоза возрастание риска до 4,1 раза, для мезотелиомы — 7,8 раза). Следовательно, двойной генотипический риск более опасен, и при высокой экспозиции асбеста индивидуиды с гомозиготным дефектным геном *GSTM1*

в сочетании с генотипом медленных ацетиляторов обладают повышенной чувствительностью к асбестозависимым поражениям легких [28]. Эти же группы наследственных ферментов определяют и различное течение легочного бериллиоза [59].

У 47 шведских некурящих водителей автобусов, контактирующих с дизельным топливом, частота медленных ацетиляторов оценивалась в сопоставлении с уровнем аддуктов ДНК (по меченому  $^{32}P$ ), которые оказались значительно и достоверно повышены, особенно у 16 из них с максимальной экспозицией токсиканта, также как и возросшая мутантная частота в гене гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы у них же. Среди медленных ацетиляторов повышение уровня аддуктов достоверно выше у индивидов с отрицательным вариантом *GSTM1* по сравнению с *GSTM1*-положительными, что усиливает негативную роль сочетанных (*GSTM1* и *NAT2*) вариаций [39].

Используя химическую модификацию с ацетилированием (по аналогии с модифицированными ацетилированными липопропротеидами) как инструмент для изучения молекулярных механизмов действия медиаторов или клеточно-рецепторных взаимодействий показано, что ацетилирование лизиновых сайтов или аминокислотных терминалей изменяет вазоконстрикторную активность эндотелина-1 в перфузируемых легких или в препарированных сосудах [36]; модификация ацетилированием пептидов в антителосвязывающих сайтах с учетом того, что, аминокислотные группы пептидов высокочувствительны к ацетилированию может быть использована для картирования взаимодействия антиген — антитело [60]. Такие экспериментальные подходы, по-видимому, могли бы способствовать выяснению более тонких механизмов непосредственных путей реализации влияния различной скорости ферментативной детоксикации на патофизиологические, иммунологические, гемодинамические и клинические синдромы в пульмонологии.

Несомненную актуальность приобретают проблемы ферментативной детоксикации применительно к развитию рака легких. Токсикология химического канцерогенеза, мута- и тератогенеза, инициаторами исследования которой считают Джеймса и Элизабет Миллер, объединяет сочетанные влияния генетических маркерных ферментов и образа жизни, диету и экологию на обеспечение детоксикации [43,50,57]. Наблюдается быстрое внедрение в изучение проблем рака определения фенотипов ферментов. Однако исследователи эпидемиологии рака в Италии считают, что отношение к этическим проблемам скринингового тестирования и предсказание у еще бессимптомных лиц риска рака неоднозначно: оно может быть связано с проблемами трудоустройства, страхования, выдачи кредита. Поэтому адресовать исследователям такие предсказания еще рано, учитывая существование различной степени выраженности генотипических различий ферментов, а генетическое скринирование рабочих на предрасположенность к раку кажется этически неприемлемым [57]. Исследователи

в США все же считают, что генетические различия в регуляции, экспрессии и активности генов, кодирующих I и II фазы ферментативного метаболизма, могут быть решающими среди причин канцерогенеза или, наоборот, лимитирующими ограничителями канцерогенной силы химических экологических аггессоров. Если такие исследования с определением эквивалентных биомаркеров генетической чувствительности к раку и токсикантам будут успешно развиваться, то идентификация индивидуального риска будет очень полезной для превентивной медицины [41].

Действительно, еще в 1992 г. исследователи из Торино [51] сомневались, достаточно ли данных, чтобы ассоциировать фенотип метаболизма дебризохина (CYP2D6 и 11D6) с риском развития рака легкого или фенотип ацетилирования — с раком мочевого пузыря, считая, что эти эпидемиологические доказательства еще проблематичны и завуалированы "путающими" факторами. Между тем различия в полиморфизме ацетилирования могут проследиваться даже на небольшой группе наблюдений: значительное преобладание медленных ацетиляторов (тест с сульфаниламидом) было замечено в Познани при сравнении 30 больных раком легких и 30 здоровых лиц [18]. Нивелирование "вуалирующих" факторов достигается более детальным исследованием генотипа: сопоставление 389 больных раком легкого и 657 лиц контрольной группы в Берлине (по кофейному тесту) не выявило достоверных различий между ацетиляторами (коэффициент риска 1,05). Однако при анализе генотипа у 155 больных раком легкого в сравнении с 310 неродственными пациентами и 278 здоровыми добровольцами методами *PCR-RFLP* определяли расположение нуклеотидов 191, 282, 341, 48 из 341. Генотипы быстрых ацетиляторов составили 43,9% среди больных раком легкого из 41,6% среди других пациентов, но распределение аллелей *NAT2\*4/\*4*-генотипа достоверно увеличивало риск в 2,36 раза, а зависимость от пола, возраста, курения при регрессионном анализе увеличивала риск до 3,04 раза. Таким образом, носители *NAT2\*4/\*4*-генотипа при его высокой ацетилирующей способности имеют достоверно повышенный риск рака легкого [17].

При подтверждении полного соответствия фенотипа и генотипирования *NAT* могут иметь значения и другие группы ферментов детоксикации: у 79 больных раком легкого выделено три фенотипа медленных метаболизаторов дебризохина (CYP2D6 и 11D6) [48]. В Испании у 108 пациентов с гистологически доказанным бронхогенным раком и у 243 здоровых лиц идентифицированы 14 мутантных аллеля гена *NAT2* методом *PCR*; при отсутствии преобладания медленных ацетиляторов частота мутантных аллелей была выше при карциноме: достоверно преобладали варианты аллелей 590A и 341C + 481T + 803G при аденокарциноме, плоскоклеточном и мелкоклеточном раке легкого. У пациентов с медленным гомозиготным вариантом ацетилирования и аллелем 341

риск развития рака возрастает в 1,75 раза, поэтому авторы заключают, что не ацетиляторный статус является главным в риске рака легкого, а присутствие 341 аллели в полиморфном *NAT2*-гене [37]. В Японии у 124 больных немелкоклеточным раком легкого и 376 контрольных лиц генотип медленных ацетиляторов выявлен у 14% больных против 11% в контроле, относительный риск медленных (против быстрых) ацетиляторов при аденокарциноме составлял 2,01 ( $p=0,05$ ), однако эта тенденция возрастала у пациентов старше 65 лет — риск увеличился до 2,7 ( $p=0,03$ ). Не было найдено такой тенденции у больных с плоскоклеточным раком и не установлено значительной ассоциации между мутациями гена *p53* и полиморфизмом ацетилирования при немелкоклеточном раке. Однако пациенты старше 65 лет включали 65% медленных ацетиляторов (в сфере действия *p53*) при аденокарциноме против 38% быстрых или промежуточных, что не исключает возможности нарушения метаболизма канцерогенов у медленных ацетиляторов, предрасполагающих к индивидуальной *p53* генной мутации [44].

Проблема выявления генетических предикторов рака легкого постоянно расширяется, с одной стороны, благодаря изучению ряда ферментативных систем, вовлеченных в детоксикацию, с другой — за счет соотношения их с фоновыми влияниями — профессиональными, средовыми, бытовыми (курение, диета) в различных этнических популяциях. Все это многообразие различий в индивидуальных сочетаниях и дисбаланс между активационным и детоксикационным метаболизмом значительно усложняет решение этой проблемы [43].

С точки зрения поиска биомаркеров чувствительности к канцерогенезу в Испании у 51 курильщика и 30 некурящих исследовали фенотипы ацетилирования и гидроксирования: уровень потребления табака, но не его тип, больше ассоциировался с выделением активированных электрофильных метаболитов с мочой (UT и MI-S9), однако соотношения категорий медленный ацетилятор — быстрый окислитель против быстрый ацетилятор — быстрый окислитель не отличались существенно по уровням мочевых метаболитов, возможно, из-за недостаточной специфичности этих маркеров [53]. Тем не менее среди канцерогенов табачного дыма нитрозамины через активацию цитохромами могут способствовать легочному канцерогенезу; наиболее драматичными описывают сочетания генотипов *CYP1A1* и *GSTM1* [43], риск развития рака легкого в субпопуляции, обладающей одновременно этими генотипами, может возрастать в 40 раз [47]. С позиций генетических модификаторов риска рака обсуждается и роль фенотипов CYP2D6 и 2E1 [47,58]. Повышенный риск рака легкого у носителей генотипа *GSTM1-null* и медленных ацетиляторов подтвержден в Новосибирске [5].

Хотя активность *NAT2* жестко детерминирована и не зависит от пола, некоторые отклонения, вероят-

но, допустимы в связи с возрастными или другими метаболическими факторами, а взаимосвязь курения с предрасположенностью к опухолям внелегочной локализации также привлекает исследователей. У 304 пациенток с раком молочной железы и 327 контрольных лиц ни курение, ни наличие опухоли не были непосредственно связаны с фенотипом NAT2, однако у постменопаузальных женщин NAT2 сильно модифицировано ассоциировалось с курением и риском рака: для медленных ацетиляторов и курящих риск рака молочной железы возрастал дозозависимо, наоборот, среди быстрых ацетиляторов курение не было связано с риском рака. Очевидно, что постменопаузальные женщины могут проявлять гетерогенный ответ на канцерогенные воздействия, курение становится для них важным фактором риска рака молочной железы [10].

Поиски более чувствительных прогностических предикторов канцерогенеза на фоне значительной межиндивидуальной вариабельности ферментных систем детоксикации нацеливает на использование в качестве предикторов восприимчивости к раку промутагенных ДНК-аддутов — молекулярных дозиметров канцерогенеза, особенно в тканях курильщиков [11]. Однако их уровни детерминировались прежде всего экспрессией CYP2C9/10, активность которого варьировала в 10-кратных колебаниях у разных индивидов. Этот цитохром катализирует метаболическую активацию бензпирена и как 9-гидроксибензпирен-ДНК-аддукт может составлять до 25% сформированных аддуктов в организме, значительно возрастая у курильщиков [11]. Сложность механизмов взаимодействия ферментов в органах подтверждают и экспериментальные данные о зависимости их от рецепторных механизмов. Уровни меченых <sup>32</sup>P-IQ ДНК-аддуктов у мышей отмечались в легких и печени, в зависимости от их способности к ответу Ahg-рецептора: в легких после стимуляции индуктором CYP1A бета-нафтолфлавоном у "отвечающих" мышей их было вдвое больше; в печени у неиндуцированных Ahg-"отвечающих" мышей формировались поразительные отличия с образованием в 6–18 раз больше аддуктов против "неотвечающих"; медленные ацетиляторы накапливали втрое больше аддуктов у Ahg-"отвечающих" мышей против быстрых. Очевидно, что индукция Ahg-рецептор-зависимых ферментов подавляет образование аддуктов в печени, но они возрастают в легких [42].

Вышеизложенное позволяет надеяться, что еще нередко противоречивые сегодня данные об активности ферментов детоксикации, с учетом значительно к ним интереса и нарастающего объема информации, будут все более однозначными и достоверными. Роль NAT трудно переоценить, настолько эти ферменты причастны, кроме проблем пульмонологии, к клинической фармакологии, онкологии. Поэтому остается повторить вслед за А. Гумбольтом, что "...познание игры внутренних, таинственных сил природы позволяет нам делать заключение о будущем".

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бориско А.С., Моргулис О.Г., Яковлева О.А. Состояние процессов ацетилирования у больных с синдромом бронхоспазма. Пульмонология. Респ. Межведомств. сб. 1991; 10: 56–57.
2. Иванова В.В., Аксенов О.А., Кветная А.С. и др. Вирусно-бактериальные ассоциации и их роль в формировании бронхолегочных заболеваний у детей. Педиатрия 1992; 4–6: 8–12.
3. Ивчик Т.В., Кокосов А.Н., Буловская Л.Н. и др. N-ацетилтрансфераза (NAT) — предрасполагающий фактор к развитию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Пульмонология 1998; Прил.: Международный конгресс Интерастма-98, Москва 20–21 окт. 1998. VIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сб. рез.: 440.
4. Кокосов А.Н., Ивчик Т.В., Буловская Л.Н. и др. Определенные фенотипа N-ацетилтрансферазы по интенсивности ацетилирования у больных хронической обструктивной болезнью легких. Там же. 204.
5. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Гуткина Н.И. и др. Фармакологический и фармакогенетический подходы к проблемам патогенеза и фармакотерапии экологически обусловленных заболеваний. В кн.: V Российский нац. конгресс "Человек и лекарство". М.; 1998. 334.
6. Родцевич О.Г. Роль гено- и фенотипических маркерных систем в прогнозе детской астмы. В кн.: 7-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1997. 82.
7. Рудинский К.А., Буловская Л.Н., Линцов А.Е. Характеристика активности полиморфной N-ацетилтрансферазы у больных бронхиальной астмой. Там же. 120.
8. Яковлева О.А., Косован А.И., Пентюк А.А. Индивидуальные особенности ацетилирования тест-препаратов при бронхообструктивном синдроме. В кн.: Клиническая фармакология — 25 лет: Материалы международной конф. М.; 1997. 96.
9. Agendes J.A., Marthnez S., Olivera M. et al. Identification and prevalens study of 17 allelic variants of the human NAT2 gene in a white population. Pharmacogenetics 1996; 6(5): 423–428.
10. Ambrosone C.B., Freudenheim J.L., Graham S. et al. Cigarette smoking, N-acetyltrasferase 2 genetic polymorphisms and breast cancer risk. J.A.M.A. 1996; 276 (18): 1494–1501.
11. Badawi A.F., Stern S.J., Lang N.P. et al. Cytochrome P-450 and acetyltransferase expression as biomarkers of carcinogen-DNA adduct levels and human cancer susceptibility. Progr. Clin. Biol. Res. 1996; 395: 109–140.
12. Bell D.A., Taylor J.A., Butler M.A. et al. Genotype/phenotype discordans for human arylamine N-acetyltransferase (NAT2) reveals a new slow-acetylator allele common in African-Americans. Carcinogenesis 1993; 14 (8): 1689–1692.
13. Boobis A.R. Molecular basis for differences in susceptibility to toxicants: introduction. Toxicol. Lett. 1992; 64–65 (spec. No): 109–113.
14. Bosso J.A., Liu Q., Evans W.E. et al. CYP2D6, N-acetylation and xanthine oxidase activity in cystic fibrosis. Pharmacotherapy 1996; 16 (5): 749–753.
15. Carr A., Gross A.S., Hoskins J.M. et al. Acetylation genotype and cutaneous hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-infected patients. AIDS 1994; 8 (3): 333–337.
16. Carrillo J.A., Benthez J. Caffein metabolism in a healthy Spanish population: N-acetylator phenotype and oxidation pathways. Clin. Pharmacol. Ther. 1994; 55 (3): 293–304.
17. Cascorbi I., Brockmyller J., Mrozikiewicz P.M. et al. Homozygous rapid arylamine N-acetyltransferase (NAT2) genotype as a susceptibility factor for lung cancer. Cancer Res. 1996; 56(17): 3961–3966.
18. Cofta S., Lowiski Z., Mynarczyc W. Acetylation phenotype in patients with lung cancer. Pneumonol. Alergol. Pol. 1995; 63 (7–8): 407–409.
19. Cribb A.B., Isbrucker K., Levatte T. et al. Acetylator phenotyping: the urinary caffeine metabolite ratio in slow acetylators correlates with a marker of systemic NAT1 activity. Pharmacogenetics 1994; 4 (3): 166–170.
20. Dargel K. Metabolism of leukotrienes is impaired in hepatocytes from rats with thioacetamide-induced liver cirrhosis. Prostagland. Leucot. Essent. Fatty Acids. 1995; 53(4): 309–314.

21. *Deguchi T.* Molecular pharmacology of polymorphic arylamine N-acetyltransferase involved in the metabolism of arylamine drugs. *Nippon Rinsho* 1992; 50 (4): 877-886.
22. *Denzlinger C., Haberl C., Wilmanns W.* Cystenyl leukotriene production in anaphylactic reactions. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995; 108(2): 158-164.
23. *Dietrich A, Kawakubo Y., Rzany B. et al.* Low N-acetylating capacity in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp. Dermatol.* 1995; 4 (5): 313-316.
24. *Goldstein J.A., Faletto M.V.* Advances in mechanisms of activation and deactivation of environmental chemicals. *Environ. Hlth Perspect.* 1993; 100: 169-176.
25. *Hamelin B.A., Xu K., Vally F. et al.* Caffeine metabolism in cystic fibrosis: enhanced xanthine oxidase activity. *Ibid.* 56 (5): 521-529.
26. *Hein D.W., Doll M.A., Rustan T.D. et al.* Metabolic activation and deactivation of arylamine carcinogens by human NAT1 and polymorphic NAT2 acetyltransferases. *Carcinogenesis* 1993; 14 (8): 1633-1638.
27. *Hickman D., Risch A., Bell D.A. et al.* Chromosomal localization of human genes for arylamine N-acetyltransferase. *Biochem. J.* 1994; 297 (pt 3): 441-445.
28. *Hirvonen A., Saarikoski S.T., Linnainmaa K. et al.* Glutathione-S-transferase and N-acetyltransferase genotypes and asbestos-associated pulmonary disorder. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996; 88 (24): 1853-1856.
29. *Hou S.M., Lambert B., Hemminki K.* Relationship between mutant frequency, aromatic DNA adducts and genotypes for GSTM1 and NAT2 in bus maintenance workers. *Carcinogenesis* 1995; 16 (8): 1913-1917.
30. *Hsu K.Y., Song D.J., Ho Y.* The influence of pyruvic acid the pharmacokinetics of sulphadiazine in rabbits. *Biopharm. Drug Dispos.* 1995; 16 (3): 233-244.
31. *Hussein E., Yamamah O., Saleh A.* Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and sulfadimidine acetylation phenotypes in Egyptian oases. *Biochem. Genet.* 1992; 30 (3-4): 113-121.
32. *Hutabarat B.M., Smith A.L., Unadkat D.J.* Disposition of drugs in cystic fibrosis, VII. Acetylation of sulphamethoxazol in blood cells: in vitro-in vivo correlation and characterization of its kinetics of acetylation in lymphocytes. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 55(4): 427-433.
33. *Ilett K.F., Chiswell O.M., Spargo K.M. et al.* Acetylation phenotype and genotype in aboriginal leprosy patients from the north-west region of Western Australia. *Ibid.* 1993; 3 (5): 264-269.
34. *Kaufmann G.R., Wenk M., Taeschner W. et al.* N-acetyltransferase 2 polymorphism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 60 (1): 62-67.
35. *Lin H.J., Han C. Y., Lin B.K. et al.* Ethnic distribution of slow acetylator mutation in the polymorphic N-acetyltransferase (NAT2) gene. *Ibid.* 1994; 4 (3): 125-134.
36. *Magazine H.I., Malik A.B., Beuner C.A. et al.* Acetylated endothelin-1 is a constrictor in guinea pig lung vasculature but not in isolated vascular strips. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 260 (2): 632-636.
37. *Marthnez C., Agendez J.A., Olivera M et al.* Lung cancer and mutations at the polymorphic NAT2 gene locus. *Pharmacogenetics* 1995; 5 (4): 207-214.
38. *Mathelier-Fusade P., Leynadier F.* Intolerance to sulfonamides in HIV infected subjects. Toxic and allergic origin. *Presse Med.* 1993; 22 (29): 1363-1365.
39. *Meyer U.A.* Polymorphism of human acetyltransferases. *Ibid.* 1994; 102 (suppl.6): 213-216.
40. *Mroskiewicz P.M., Cascorbi I., Roots I. et al.* Determination and allelic allocation of seven nucleotide transitions within the arylamine N-acetyltransferase gene in the Polish population. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 59 (4): 376-382.
41. *Nebert D.W., McKinnon R.A., Puga A.* Human drug-metabolizing enzyme polymorphisms: effects on risk of tox
42. *Nerurkar P.V., Schut H.A., Anderson L.M. et al.* Ahr locus phenotype in congenic mice influences hepatic and pulmonary DNA adduct levels of 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline in the absence of cytochrome P450 induction. *Mol. Pharmacol.* 1996; 49 (5): 874-881.
43. *O'Brien P.J., Hales B.F., Josephy P.D. et al.* Chemical carcinogenesis, mutagenesis and teratogenesis. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1996; 74 (5): 565-571.
44. *Oyama T., Kawamoto T., Mizoue T. et al.* N-acetylation polymorphism in patients with lung cancer and its association with p53 gene mutation. *Anticancer Res.* 1997; 17 (18): 577-581.
45. *Pontes Z.B., Vinsent-Viry M., Gueguen K. et al.* Acetylation phenotypes and biological variation in a French Caucasian population. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1993; 31 (2): 59-68.
46. *Rashid J.R., Kofi-Tsepko, Juma F.D.* Acetylation status using hydralazine in African hypertensives at Kenyatta National Hospital. *East Afr. Med. J.* 1992; 69 (7): 406-408.
47. *Raunio H., Husggafvel-Pursiainen K., Anttila S. et al.* Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility — a review. *Gene* 1995; 159 (1): 113-121.
48. *Roots I., Brockmyller J., Drakoulis N. et al.* Mutant genes of cytochrome P-450IID6, glutathione S-transferase class Mu and arylamine N-acetyltransferase in lung cancer patients. *J. Clin. Invest.* 1992; 70 (3-4): 307-319.
49. *Rothman M., Hayers R.B., Bi W. et al.* Correlation between N-acetyltransferase activity and NAT2 genotype in Chinese males. *Pharmacogenetics* 1993; 3 (5): 250-255.
50. *Rothman N., Hayers K.B.* Using biomarkers of genetic susceptibility to enhance the study of cancer etiology. *Environ. Hlth Perspect.* 1995; 103 (suppl.8): 291-295.
51. *Sardas S., Lahijany B., Cok I. et al.* N-acetylation phenotyping with sulfamethazine in an Iranian population. *Pharmacogenetics* 1993; 3 (3): 131-134.
52. *Sinclair J., Sim E.* A fragment consisting of first 204 amino-terminal aminoacids of human arylamine N-acetyltransferase one (NAT1) and the first transacetylation step of catalysis. *Biochem. Pharmacol.* 1997; 53 (1): 11-16.
53. *Sinues B., Ruena P., Benthez J. et al.* Thioether excretion, urinary mutagenicity and metabolic phenotype in smokers. *J. Toxicol. Environ. Hlth* 1994; 43 (3): 327-338.
54. *Soon S.L., Mazuruk K., Bernard M. et al.* The human serotonin N-acetyltransferase (EC 2.3.1.87) gene (AANAT): structure, chromosomal localization and tissue expression. *Genomics* 1996; 34 (1): 76-84.
55. *Vatsis K.P., Weber W.W., Bell D.A. et al.* Nomenclature for N-acetyltransferases. *Pharmacogenetics* 1995; 5 (1): 1-17.
56. *Vineis P., Landi M.T., Caporaso N.* Metabolic polymorphism and the cancer risk: the evaluation of epidemiological studies. *Med. J. Lavoro.* 1992; 83 (6): 557-575.
57. *Vineis P., Schulte P.A.* Scientific and ethical aspects of genetic screening of workers for cancer risk the case of the N-acetyltransferase phenotype. *J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48 (2): 189-197.
58. *Watanabe M.* Genetic and phenotypic polymorphisms in carcinogen-metabolizing enzymes and cancer susceptibility. *Nippon Rinsho* 1996; 54 (8): 2261-2275.
59. *Weber W.W.* Influence of heredity on human sensitivity to environmental chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 1995; 25 (suppl.26): 102-114.
60. *Yadav S.P., Rawitch A.B.* Effect of peptide acetylation on its interaction with antipeptide antibody. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 205 (3): 1688-1695.
61. *Yasunara H.* Ethnic factors in evaluation of drug efficacy and safety // *Nippon Yagurigaku Zasshi* 1994; 104 (2): 67-78.
62. *Yiamouyiannis C.A., Sanders B.A., Watkins J.B. et al.* Chronic physical activity: hepatic hypertrophy and increased total biotransformation enzyme activity. *Biochem. Pharmacol.* 1992; 44 (1): 121-127.
63. *Zaher H., Svensson C.K.* Glucocorticoid induction of hepatic acetyl-CoA:arylamine N-acetyltransferase activity in the rat. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1994; 83 (2): 195-208.

А.Н.Цой, Е.Б.Кепанова, В.В.Архинов

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕРЕТИДА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ ПО МАТЕРИАЛАМ ИССЛЕДОВАНИЯ *TRISTAN*

ММА им. И.М.Сеченова

Серетид (в США адваир) — новый комбинированный препарат, разработанный компанией "Glaxo Smith Kline" в 1999 г. (был одобрен *US Food Drug Administration* в августе 2000 г.). В состав препарата входят флутиказона пропионат (ФП) и сальметерола ксинафоат (СЛМ). В качестве средства доставки при лечении серетидом используется порошковый ингалятор — мультидиск.

Первоначально серетид был предназначен для больных бронхиальной астмой (БА), у которых он оказался более эффективным, чем его компоненты (ФП и СЛМ), назначаемые по отдельности. Результаты метаанализа, включающего 9 рандомизированных исследований с общим числом больных 2055 [3], показали, что при лечении БА применение СЛМ в сочетании со средними и высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) позволяет улучшить контроль над симптомами БА и не вызывает увеличения частоты обострений по сравнению с назначением в 2 раза более высоких доз иГКС. Эти данные позволили в 2002 г. назвать комбинацию иГКС с  $\beta_2$ -адреностимуляторами (Б2АС) длительного действия стандартом в лечении средней степени и тяжелой БА [6].

Эффективность иГКС при лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) до сих пор является предметом дискуссий [1,4]. По-видимому, преимущества терапии иГКС распространяются только на небольшую часть (около 10%) популяции больных [8] и/или носят кратковременный (1–1,5 года) характер [4]. В то же время эффективность Б2АС длительного действия у больных ХОБЛ представляется доказанной [8] и эти средства рекомендованы международными руководствами по клинической практике — *GOLD* [5].

В 2000 г. были опубликованы результаты 3-месячного сравнительного исследования СЛМ 100 мкг/сут vs комбинация СЛМ 100 мкг/сут и ФП 500 мкг/сут [7]. Полученные данные показали, что применение у больных ХОБЛ комбинированной терапии иГКС и Б2АС длительного действия имеет целый

ряд преимуществ по сравнению с лечением только Б2АС длительного действия (в том числе по влиянию на показатели функции дыхания). В прошлом году было завершено еще одно, на этот раз более крупное и в 4 раза более продолжительное исследование комбинированной терапии у больных ХОБЛ — *TRISTAN* [2]. В фокусе этого исследования находился новый комбинированный препарат серетид (СЛМ 50 мкг + ФП 500 мкг 2 раза в день). Настоящая публикация посвящена результатам применения серетиды у больных ХОБЛ, полученным в ходе этого исследования.

### Материалы и методы

Исследование *TRISTAN* проводили в 196 центрах 25 стран Европы и Северной Америки. В России в исследовании принимало участие 3 центра: НИИ пульмонологии МЗ РФ — акад. А.Г.Чучалин (32 больных); ЦКБ — проф. В.Е.Ноников (16 больных); ММА им. И.М.Сеченова — проф. А.Н.Цой (16 больных). В целом по числу больных, включенных в исследование, Россия заняла 5-е место среди стран, участвовавших в исследовании.

Продолжительность исследования составляла 52 нед, которым предшествовал 2-недельный вводный период, необходимый для оценки состояния пациентов и исключения из исследования больных с обострением ХОБЛ. Для выполнения двойного слепого исследования больные были рандомизированы на 4 лечебные группы: 1-я — получающие лечение серетидом 50/500 мкг дважды в день; 2-я — терапия ФП 500 мкг дважды в день; 3-я — терапия СЛМ 50 мкг дважды в день; наконец, 4-я группа получала плацебо.

Включение больных в исследование осуществлялось согласно следующим критериям: наличие у больного ХОБЛ, отвечающей критериям Европейского респираторного общества; наличие обострений ХОБЛ в последние 3 года; отсутствие обратимости при проведении пробы с Б2АС (<10% от исходного уровня объ-

Таблица 1

## Демографическая и клиническая характеристика пациентов

Демографические параметры	Лечебные группы			
	PL	SAL	FP	SFC
Число больных	361	372	374	358
Средний возраст, годы	63,4	63,2	63,5	62,7
Пол (% мужчин)	75	70	70	75
Курение, пачка/лет	43	44	42	42
ОФВ <sub>1</sub> , % к должному	44,2	44,3	45,0	44,8
Обратимость бронхообструкции, %	4,0	3,7	3,7	4,0

Примечание. Здесь и в табл.2: PL — плацебо; SAL — сальметерол; FP — флутиказон; SFC — серетид.

ема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>)); исходный уровень ОФВ<sub>1</sub> при включении больного в исследование должен составлять 25–70% от должного значения, а также величина индекса Тифно <70%. Из исследования были исключены больные с наличием БА и других аллергических заболеваний (экзема, ринит), а также те пациенты, которые за 4 нед до включения в исследование получали внутрь ГКС, антибиотики или имели другие существенные изменения в медикаментозной терапии ХОБЛ.

В течение всего исследования допускался прием сальбутамола в качестве средства для купирования отдельных симптомов ХОБЛ, в то же время больные не должны были получать другие ингаляционные бронхолитики, теофиллин и иГКС.

Индикаторами эффективности/безопасности лечения являлись:

- показатели функции дыхания больных (ОФВ<sub>1</sub>, пиковая скорость выдоха — ПСВ);
- частота обострений ХОБЛ;
- оценка качества жизни (по опроснику SGRQ);
- оценка симптомов ХОБЛ и частота использования сальбутамола для купирования этих проявлений заболевания;
- безопасность лечения (нежелательные лекарственные реакции на основании опроса больного, клинического и биохимического исследования крови, ЭКГ и контроля за возможными симптомами грибкового поражения орофарингеальной зоны).

## Демографическая и клиническая характеристика пациентов

В исследование были включены 1974 больных, из которых было рандомизировано 1465 пациентов (лечебные группы включали от 358 до 374 пациентов). Основные демографические характеристики пациентов представлены в табл.1.

Часть больных была исключена из исследования после рандомизации. Всего завершили исследование 1009 больных. Основными причинами исключения больных являлись нежелательные явления в ходе лечения (госпитализации, инвалидность), неэффективность терапии и смерть больных. Максимальное число исключенных из исследования — 140 (или 39%) отмечалась среди больных, получавших плацебо, минимальная — 89 (25%) в группе, получавший серетид (различия между группами по этому признаку оказались статистически значимыми;  $p < 0,001$ ) — см. табл.2. Также были выявлены различия по этому признаку между группами ФП vs плацебо ( $p = 0,007$ ) и СЛМ vs серетид ( $p = 0,033$ ).

## Результаты

Уже через 2 нед у больных, получавших серетид, был отмечен прирост уровня ОФВ<sub>1</sub> (vs плацебо  $p < 0,001$ ), который сохранялся весь период лечения. У больных, получавших СЛМ и ФП, было отмечено

Таблица 2

## Больные, исключенные из исследования после рандомизации

Причина исключения	Лечебные группы			
	PL	SAL	FP	SFC
Общее число больных, исключенных из исследования после рандомизации	140 (39)	119 (32)	108 (29)	89 (25)
больные с тяжелыми нежелательными явлениями	68 (19)	61 (16)	55 (15)	46 (13)
больные, у которых лечение оказалось неэффективным	18 (5)	5 (1)	7 (2)	2 (<1)
другие причины исключения из исследования	54 (15)	53 (15)	46 (12)	41 (11)
Общее число умерших	10 (3)	5 (1)	5 (1)	4 (1)

Примечание. В скобках — процент.

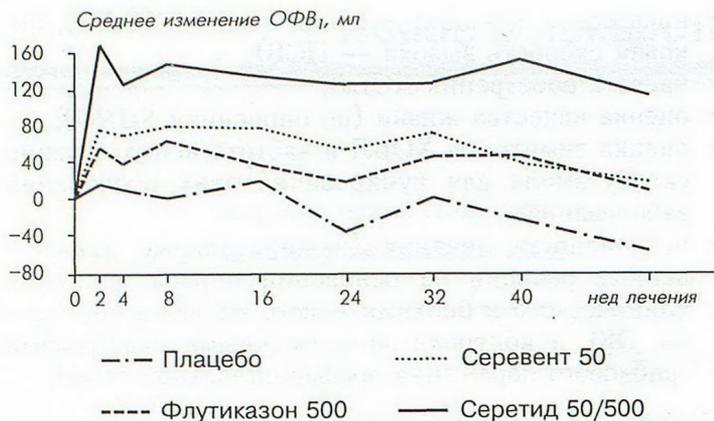


Рис. Динамика ОФВ<sub>1</sub> у больных на фоне лечения.

примерно одинаковое и статистически значимое увеличение уровня ОФВ<sub>1</sub>, однако менее выраженное, чем при лечении серетидом, — см. рисунок. Аналогичная тенденция была выявлена при исследовании динамики ПСВ.

За период исследования часть больных выбыла из исследования из-за нежелательных эффектов, неэффективности терапии или смерти. Следует отметить, что минимальное число умерших (1%) было в группах больных, получавших серетид и его компоненты (СЛМ и ФП), по сравнению с больными, получавшими плацебо (3%). Снижение риска тяжелых обострений ХОБЛ, требующих применения пероральных ГКС отмечено во всех лечебных группах (*vs* плацебо), однако у пациентов, принимавших серетид, этот показатель был максимальным (на 39%;  $p < 0,001$ ) по сравнению с СЛМ (на 29%) и ФП (на 34%).

Число дней, в течение которых больным не требовалось применять Б2АС короткого действия, также значительно отличалось у пациентов, получавших серетид (14% от общего времени лечения), ФП (2%; *vs* серетид  $p = 0,001$ ), СЛМ (2%; *vs* серетид  $p = 0,004$ ) и плацебо (0%; *vs* серетид  $p < 0,001$ ).

У больных, получавших серетид, было отмечено уменьшение числа симптомов и улучшение показателей качества жизни (*vs* плацебо  $p = 0,008$ ; *vs* ФП  $p = 0,039$ ).

Общее число нежелательных эффектов при терапии серетидом не отличалось от плацебо, а частота развития у больных орофарингеального кандидоза и инфекции дыхательных путей у больных, получав-

ших серетид, была несколько ниже, чем при терапии ФП (частота инфекций верхних/нижних дыхательных путей 5 и 6%, а частота орофарингеального кандидоза 6 и 8% соответственно).

## Выводы

У больных ХОБЛ применение серетидом вызывает значительно более выраженное улучшение бронхиальной проходимости как по сравнению с плацебо, так и по сравнению с компонентами этого препарата, назначаемыми по отдельности. Кроме того, серетид имеет преимущества перед ФП и СЛМ по влиянию на самочувствие больных, качество жизни и выраженность симптомов ХОБЛ. По способности уменьшать число умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ серетид превосходит СЛМ, но не отличается от ФП. Из числа исследуемых лекарственных средств только серетид обладает способностью снижать объем симптоматической терапии Б2АС короткого действия. Таким образом, серетид имеет хорошие перспективы для применения у больных ХОБЛ в качестве одного из наиболее эффективных лекарственных средств для долговременной терапии этого заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: s51-s53.
2. Barnes P.J. Novel approaches and targets for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Ibid.* 1999; 160 (5): S72-S79.
3. Cazzola M., Lorenzo G.D., Perna F.D. et al. Additive effects of salmeterol and fluticasone or theophylline in COPD. *Chest* 2000; 118: 1576-1581.
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH and World Health Organization. Executive summary. Bethesda; 2000.
5. NHLBI/WHO Workshop report: Global strategy for asthma management and prevention. NIH publication № 02-3659. Bethesda; 2002. 1-177.
6. Postma D.S., Kerstjens H.A.M. Are inhaled glucocorticosteroids effective in chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: S66-S71.
7. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *Br. Med. J.* 2000; 320: 1368-1379.
8. TRISTAN COPD study. TRISTAN COPD Newsletter 09.10.2001; 1-21.

Поступила 16.05.03

### САМУИЛ ЮРЬЕВИЧ КАГАНОВ К 80-летию со дня рождения



11 сентября 2003 г. исполняется 80 лет Самуилу Юрьевичу Каганову, выдающемуся ученому, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук профессору.

С.Ю.Каганов в 1948 г. с отличием закончил 1-й Московский медицинский институт им. И.М.Сеченова и с этого времени более полувека работает в московском научно-исследовательском институте педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ.

С.Ю.Каганов создал и на протяжении более 40 лет руководил отделом пульмонологии института. Он известный специалист в области пульмонологии, один из создателей отечественной педиатрической пульмонологии; его научные труды посвящены вопросам диагностики, клиники и лечения пневмонии, хронических инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваний легких у детей, врожденным и наследственным поражениям бронхолегочной сис-

темы, организации пульмонологической помощи детям. В отделе, которым он руководит, разрабатывались проблемы клинической фармакологии и экопатологии легких.

С.Ю.Каганов является автором более 250 публикаций, в том числе 7 монографий. Труды С.Ю.Каганова отличаются широким диапазоном проблем, актуальностью, тесной связью с практическим здравоохранением. Его имя хорошо известно как в нашей стране, так и за ее пределами.

Профессор С.Ю.Каганов — создатель крупной школы педиатров-пульмонологов. При его научном консультировании и руководстве защищены 63 диссертации (в том числе 13 докторских), посвященных актуальным проблемам педиатрической пульмонологии. Среди его учеников — профессора, руководители кафедр медицинских институтов и отделов научно-исследовательских институтов.

Профессор С.Ю.Каганов на протяжении 30 лет (1962–1992 гг.) был ответственным секретарем редколлегии журнала "Вопросы охраны материнства и детства", последние 10 лет — заместителем главного редактора журнала "Российский вестник перинатологии и педиатрии", член редколлегии журнала "Пульмонология".

С.Ю.Каганов организовал и возглавил пульмонологическую секцию Московского общества детских врачей. Самуил Юрьевич Каганов прекрасный врач, предельно внимательный к больным детям и их родителям.

С.Ю.Каганов ветеран Великой Отечественной войны, имеет боевые и трудовые государственные награды.

Самуил Юрьевич — талантливый, кристально честный и мужественный человек. Мудрость и доброжелательность снискали С.Ю.Каганову уважение и любовь окружающих.

*Сотрудники Московского  
научно-исследовательского института  
педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ,  
Редакционная коллегия журнала  
"Пульмонология"*

**БОРИС ТИХОНОВИЧ ВЕЛИЧКОВСКИЙ**  
К 80-летию со дня рождения



В октябре 2003 г. исполняется 80 лет со дня рождения и 53 года врачебной научной и общественной деятельности академика РАМН, профессора доктора медицинских наук Бориса Тихоновича Величковского.

Труды Б.Т.Величковского посвящены медицине труда, экологии человека и общественному здоровью. Им развито новое направление научных исследований в профилактической медицине — молекулярная экология.

Б.Т.Величковский родился в г. Орле. В годы Великой Отечественной войны на Урале в составе стройбата работал горнорабочим на шахте "Капитальная" Дегтярского медного рудника, затем шлифовщиком инструментального цеха.

В 1950 г. Б.Т.Величковский окончил с отличием Свердловский медицинский институт и стал работать врачом-фтизиатром. В 1954 г. закончил аспирантуру в Свердловском НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний, в 1957 г. стал заведующим лабораторией, в 1958–1965 гг. — заместителем директора по научной работе, в 1965–1974 гг. — директором этого института. Одновременно в 1970–1972 гг. заведовал кафедрой гигиены труда Свердловского медицинского института. С 1974 по 1985 г. Б.Т.Величковский — начальник Главного управления научно-исследовательских институтов и координации научных исследований, председатель Ученого совета, член коллегии Министерства здравоохранения РСФСР. В эти годы им проделана большая работа по совершенствованию форм и методов планирования и финансирования научных исследова-

ний, развитию сети научных учреждений в республике и укреплению их материально-технической базы и кадрового потенциала.

С 1985 г. Б.Т.Величковский работает в Российском государственном медицинском университете заведующим организованной им проблемной лаборатории патогенеза и экспериментальной терапии пневмокониозов, преобразованной в 1998 г. в отдел молекулярной биологии. В настоящее время он главный научный сотрудник этого отдела.

Кандидатскую диссертацию Б.Т.Величковский защитил в 1955 г., докторскую — в 1969 г. В 1970 г. ему присвоено ученое звание профессора, в 1978 г. он избран членом-корреспондентом, а в 1988 г. — академиком РАМН.

Б.Т.Величковский первым в мировой науке доказал высокую степень силикозоопасности особого класса промышленной пыли — дымов или аэрозолей конденсации диоксида кремния электротермического происхождения. Благодаря его трудам рабочие, занятые в таких производствах, подлежат предварительным и периодическим медицинским осмотрам, на них распространены льготы, установленные для силикозоопасных профессий. Б.Т.Величковским составлены санитарные требования по проектированию и эксплуатации электротермических плавильных цехов, которые послужили основанием для создания нового типа плавильных корпусов, отвечающих не только требованиям рационального ведения технологического процесса, но и снижения запыленности рабочей зоны. Им обоснованы предельно допустимые концентрации аэрозолей конденсации диоксида кремния в воздухе рабочей зоны и в атмосферном воздухе. Реализация комплекса профилактических мероприятий в электротермических плавильных цехах металлургических заводов привела к резкому снижению заболеваемости рабочих силикозом (золотая медаль ВДНХ СССР).

Фундаментальные исследования Б.Т.Величковского и его учеников позволили выяснить особенности строения и механизма биологического действия фиброгенной пыли. Им доказано, что развитие пневмокониоза и пылевого бронхита обусловлено активными формами кислорода и азота, образующимися в избыточном количестве при контакте пылевых частиц с альвеолярными макрофагами и нейтрофилами. Они же провоцируют возникновение злокачественных новообразований плевры, бронхов и легких у лиц пылевых профессий. Б.Т.Величковским обоснована патогенетическая классификация пневмокониозов и программа медико-биологической профилактики пылевой патологии (премия РАМН им. Ф.Ф.Эрисмана).

Б.Т.Величковским установлена роль свободнорадикального окисления как звена срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды. Им обоснована гипотеза о молекулярных механизмах ухудшения газообменной функции легких на Крайнем Севере.

Б.Т.Величковским проанализированы патогенетические механизмы ухудшения здоровья населения, в том числе детей, в годы реформ и пути преодоления негативных последствий. В этой работе, выдержавшей три издания, рассмотрены также такие важнейшие проблемы, оставшиеся за рамками осуществляемой реформы отечественного здравоохранения, как преобразование хозяйственно-правового статуса медицинских учреждений, находящихся в государственной собственности, введение внутриучрежденческих экономических отношений, структурная перестройка отрасли.

Усилия Б.Т.Величковского и его учеников привели к улучшению условий труда и уменьшению профессиональной заболеваемости на предприятиях черной и цветной металлургии при плавке ферросплавов и металлического кремния, электролизе алюминия, пирометаллургии никеля и меди, производстве сплавов цветных металлов и угольных электродов, а также в горнодобывающей и химической промышленности.

Б.Т.Величковским создана авторитетная научная школа. Им подготовлено 28 докторов и 26 кандидатов наук, опубликовано более 230 научных работ, в том числе 9 монографий и один учебник для средней школы "Здоровье человека и окружающая среда" (1997 г.), получено 8 авторских свидетельств на изобретение.

Многие годы он был членом правления Всесоюзного и Всероссийского научных медицинских обществ гигиенистов и санитарных врачей, членом экспертного совета ВАК, членом Научно-координационного совета по сотрудничеству с ВОЗ в "Программе безопасности химических веществ". В настоящее время он состоит членом Межведомственных научных советов РФ по экологии человека и гигиене окружающей среды, по медико-экологическим проблемам работающих, по гигиене и охране здоровья детей и подростков, по проблемам гипоксии. Он также член редколлегий журналов "Вестник Российской АМН" и "Пульмонология". Б.Т.Величковский награжден орденами "Знак почета" и "Дружбы народов", медалями "За доблестный труд" и "Ветеран труда", значком "Отличнику здравоохранения".

*Редакционная коллегия журнала  
"Пульмонология"*



Европейское Респираторное Общество (*European Respiratory Society — ERS*) является некоммерческой международной организацией, объединившей специалистов в области респираторной медицины из стран Западной и Восточной Европы. Респираторная медицина охватывает все направления практической и научно-исследовательской деятельности в области проведения терапии и изучения патологических механизмов, приводящих к заболеваниям органов дыхания. Респираторная медицина попадает в сферу интересов торакальных хирургов и пульмонологов, педиатров и реаниматологов, медицинских сестер по уходу за больными, физиотерапевтов и врачей функциональной диагностики. Общество ставит своей задачей координирование усилий, поощрение инициативы и стимулирование активности своих членов посредством обмена научной информацией, а также поддержки их интересов правительствами, спонсорскими организациями и политическими партиями.

## Зачем становиться членом ERS

Современная медицина является быстро развивающейся областью знаний. Каждые несколько месяцев происходит многократное увеличение объема информации о новых эффективных способах коррекции болезненных состояний. Для успешной работы врачу приходится постоянно учиться, эффективно пользоваться актуальной информацией о новых лекарственных препаратах, трезво оценивать прогноз и перспективы лечения патологических состояний. В одиночку этого сделать нельзя. Вот почему медицина XXI века представлена международными сообществами врачей, способными поддерживать высокую квалификацию своих членов. Активными членами ERS стали уже более 3500 специалистов в области респираторной медицины из разных стран. Их число растет с каждым днем. В Российской Федерации более 280 врачей ежегодно подтверждают свое членство в ERS, из них более 150 активно участвуют в ежегодных Конгрессах ERS, представляя свои научные работы на международном уровне.

## Как стать членом ERS

Европейское респираторное общество в отличие от многих других врачебных сообществ является открытым для своих членов и имеет понятную демократическую систему управления. Основой членства в ERS является регистрационный взнос. Предусмотрено несколько видов членства в ERS: полное членство, ассоциативное членство, добавочное членство, почетное членство. Каждый из видов членства предусматривает свою величину регистрационного взноса, которая соответственно уменьшается от полного к почетному. Кроме того, для стран Восточной Европы (Венгрия, Польша, Россия, Румыния, Словакия, Чехия) имеется специальное предложение, учитывающее экономическое положение этих стран. Так, постоянно проживая на территории Российской Федерации и оплатив регистрационный взнос в 15 швейцарских франков (около 10 долларов США), Вы можете стать на 12 последующих месяцев ассоциативным членом ERS. Это позволит Вам принимать участие в ежегодном Конгрессе ERS, Вы будете получать специально выпускаемые монографии по основным разделам респираторной медицины, Вас будут информиро-

вать о деятельности общества, проводимых обучающих семинарах, грантах на стажировку в лучших клиниках Европы. В случае оплаты регистрационного взноса в 125 швейцарских франков (около 85 долларов США), что соответствует полному членству для лиц, проживающих в странах Восточной Европы, в дополнение к указанным материалам Вы будете получать ежемесячный научный журнал общества (*European Respiratory Journal*).

Оплату своего членства Вы можете произвести тремя различными способами. Во-первых, путем перевода денежной суммы на счет общества. Такой денежный перевод можно произвести практически из любого банка Российской Федерации. После перевода денег копию платежного поручения и заполненную регистрационную форму следует направить по факсу в адрес общества. Регистрационную форму можно получить у национального делегата ERS от России или на русской странице ERS в сети Интернет по адресу <http://ers.pulmonology.ru>.

Во-вторых, для оплаты можно использовать дорожные чеки или кредитные и дебитные карты (*VISA, Eurocard/Mastercard, American Express*). При наличии таких платежных документов Вам необходимо указать их номер, срок действия, свой адрес, заполнить и подписать анкету регистрации и направить указанные данные по факсу в адрес общества.

В-третьих, Вы можете заплатить регистрационный взнос доверенному лицу ERS на специально организуемом стенде Общества в рамках Национальных конгрессов по болезням органов дыхания, или произвести оплату через российского национального делегата в Европейском респираторном обществе.

## Где и как ознакомиться с деятельностью ERS

Европейское респираторное общество представлено в глобальной информационной сети Интернет по адресу <http://www.ersnet.org>. Здесь Вы можете получить самую последнюю информацию о деятельности ERS и проводимых обществом мероприятиях, поучаствовать в викторинах, ознакомиться с самыми новыми клиническими рекомендациями и т.д. Сайт общества отличается дружелюбным дизайном и простотой организации поиска. Вы также можете найти информацию о других членах ERS по стране, имени или научной группе, и даже редактировать свои персональные данные на личной страничке, используя свой регистрационный номер в качестве пароля.

## Кто является национальным делегатом ERS от России

С 6 февраля 2002 г. по 6 февраля 2006 г. эти полномочия делегированы доктору *Сергею Львовичу Бабаку*, избранному на эту общественную должность из 6 претендентов членами ERS от России путем тайного голосования. В компетенцию национального делегата входят вопросы регистрации членов ERS, информирование о предстоящих конгрессах и мероприятиях общества, условиях организации стажировки за рубежом, а также персональные вопросы получения почтовой корреспонденции, предложения по улучшению работы структур общества. Национальный делегат не имеет полномочий в решении финансовых проблем общества и его участников.

### ERS Headquarters Lausanne Membership Department

4 Ave Saint-luce  
CH-1003 LAUSANNE, SWITZERLAND  
Tel: 41 21 213 01 42,  
Fax: 41 21 213 01 04,  
E-mail: [members@ersnet.org](mailto:members@ersnet.org)

### Национальный делегат ERS от России

105077 Москва, ул. 11-я Парковая 32/61,  
НИИ пульмонологии МЗ РФ,  
*Бабак Сергей Львович*  
Тел.: (095) 771-03-61, Факс: (095) 465-53-64,  
E-mail: [sergbabak@mail.ru](mailto:sergbabak@mail.ru)

Aventis Pharma



[www.tavanic.ru](http://www.tavanic.ru)

главное — победа, а не участие

**1**  
Таваник  
удобный  
антибиотик.  
Эффективность  
подтверждена  
у 200 миллионов  
пациентов

 **ТАВАНИК**  
(левофлоксацин)

# Серетид™ Мультидиск™ €29861

Сальметерол/флутиказона пропионат

Подписной индекс – 73322

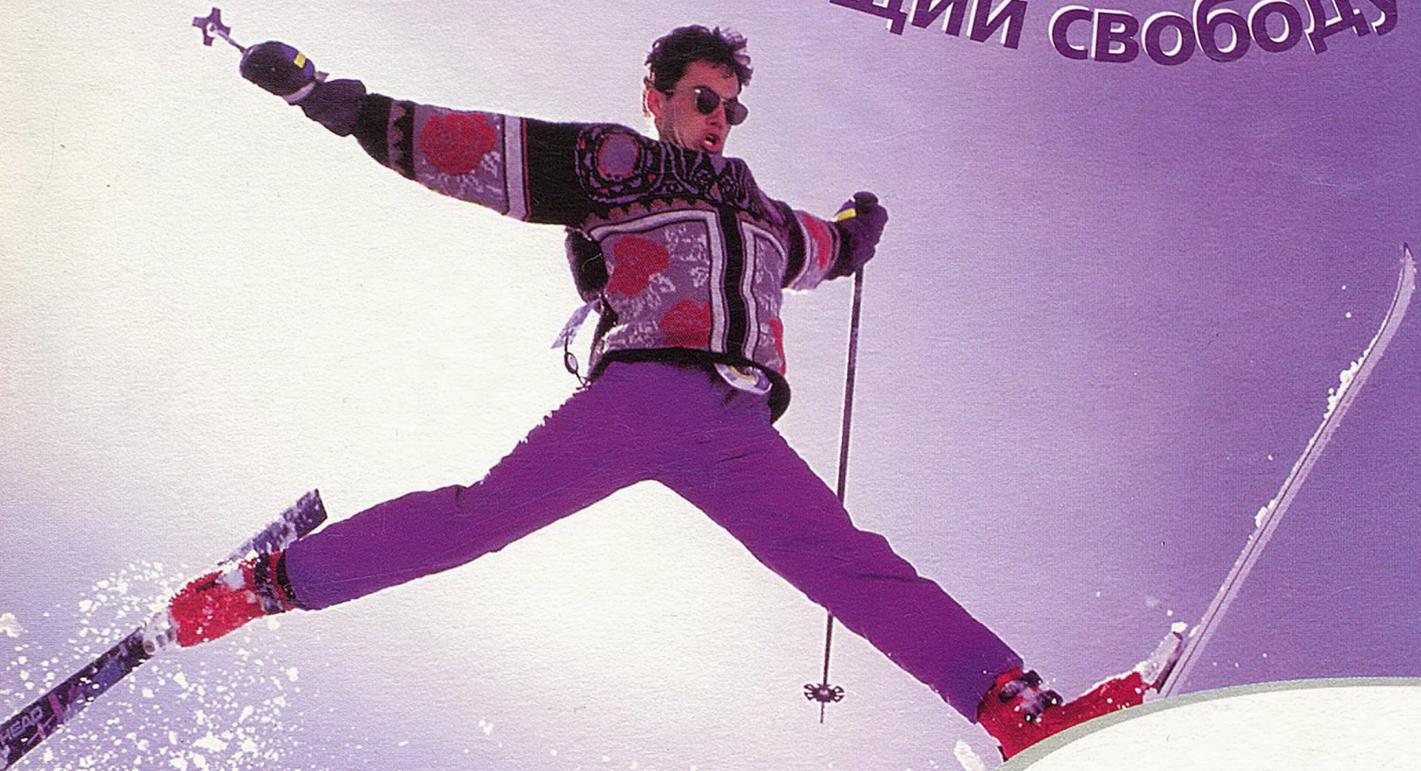
Для организаций – 80642

## КОНТРОЛЬ АСТМЫ,

## ДАЮЩИЙ СВОБОДУ.



00346626



- 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



60 доз

**СЕРЕТИД® МУЛЬТИДИСК®**

Сальметерол/Флутиказона пропионат  
Порошок для ингаляций

В одной дозе содержится 50 мкг сальметерола хлорида и 100 мкг флутиказона пропионата

GlaxoWellcome

**СЕРЕТИД®**

Порошок для ингаляций

GlaxoWellcome

Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство

**GlaxoSmithKline** по адресу:

Россия, 117418 Москва,  
ул. Новочеремушкинская, 61  
Тел. (095) 777 8900  
Факс (095) 777 8901



GlaxoSmithKline