

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

3'2003

2
1753780

2003 №3



ОПТИМАЛЬНЫЙ

ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ



Беродуал®Н

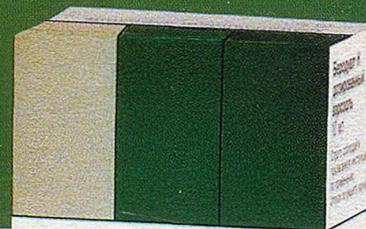
комбинированный бронхолитик

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе и продолжит
действия монокомпонентные препарат

Безопасный клинический профи
за счет снижения дозы симпатомиме

Расширенный спектр применения
включающий бронхиальную астму,
хроническую обструктивную болезн
либо их сочетание у одного больного

Возможность применения у больн
с сопутствующей сердечно-сосуд
патологией



ий номер: П № 013312/01-2001
ержит действующего вещества:
ипратропиума бромида – 20 мкг, фенотерола гидробромида – 50 мкг.

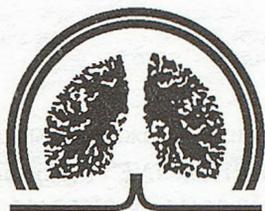
Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании «Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ»:

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

 Boehringer
Ingelheim

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



3'2003

Научно-практический журнал

Выходит 6 раз в год

Основан в 1990 году

Хроническая обструктивная болезнь легких

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), МАРACHEВ 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

<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 24.06.2003. Формат 84x108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.

Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1 — 1100). Заказ 177.

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

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

1753780

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Редакционная колонка

Editorial column

Передовая статья

Editorial

Ивчик Т.В., Кокосов А.Н., Янчина Е.Д., Ходжаянц Н.Е., Разоренов Г.И., Киселева Е.А., Карлова Л.Н. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких

Ivchik T.V., Kokosov A.N., Yanchina E.D., Khodzhayants N.E., Razorenov G.I., Kiseleva E.A., Karlova L.N. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease

6

Оригинальные исследования

Original studies

Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т., Чучалин А.Г. Морфологическая характеристика хронического обструктивного бронхита

Kruglikov G.G., Velichkovsky B.T., Chuchalin A.G. Pathological features of chronic obstructive bronchitis

16

Бримкулов Н.Н., Винников Д.В. Особенности табачной зависимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Brimkulov N.N., Vinnikov D.V. Smoking dependence in patients with chronic obstructive pulmonary disease

20

Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Холодовая реактивность дыхательных путей у больных хроническим бронхитом

Prihodko A.G., Perelman Yu.M. Airway cold reactivity in patients with chronic bronchitis

24

Колпакова А.Ф. О связи нарушений функции внешнего дыхания у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких со степенью антропогенного загрязнения среды обитания населения Крайнего Севера

Kolpakova A.F. About the relationships between lung function disorders and antropogenous environmental contamination in patients with chronic obstructive pulmonary diseases in the Extreme North

28

Шестовицкий В.А., Гринштейн Ю.И., Кулигина-Максимова А.В. Цитооксидантные маркеры воспаления у больных с тяжелыми формами обструктивной патологии легких

Shestovitsky V.A., Grinshtein Yu.I., Kuligina-Maximova A.V. Cytooxidative inflammatory markers in patients with severe obstructive pulmonary pathology

31

Козлова Л.И., Чучалин А.Г., Айсанов З.Р. Принципы формирования функционального диагноза у больных с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца

Kozlova L.I., Chuchalin A.G., Aisanov Z.R. Principles of forming the functional diagnosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease accompanied by the ischaemic heart disease

37

Коновалова Е.Н., Невзорова В.А., Чикаловец И.В., Пазыч С.А. Биохимическое тестирование индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом

Konovalova Ye.N., Nevzorova V.A., Chikalovets I.V., Pazych S.A. Biochemical testing of induced sputum in patients with bronchial asthma and chronic obstructive bronchitis

43

Биджани К.А., Эсмаил Н.Т., Граэйлли Б. Легочный туберкулез у больных с нормальной рентгенограммой легких в районе с высокой заболеваемостью туберкулезом

Bijani K.A., Esmail N.T., Graeilli B. Pulmonary tuberculosis in patients with normal chest radiograph in a region with a high incidence of tuberculosis

47

Янардаг Халил, Хатеми Жулэн, Хатеми Ибрагим, Карайель Тунсер. Развитие плеврального выпота туберкулезной этиологии у больного с саркоидозом на фоне кортикостероидной терапии

Yanardag Halil, Hatemi Gulen, Hatemi Ibrahim, Karayel Tuncer. Tuberculous effusion development in a patient with sarcoidosis during corticosteroid therapy

51

Виноградова Д.Н., Амосов В.И., Илкович М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: возможности компьютерной томографии в первичном распознавании и уточнении стадии патологического процесса

Vinogradova D.N., Amosov V.I., Ilkovich M.M. Idiopathic pulmonary fibrosis: CT ability for primary detection and definition of stage

54

Севостьянова Н.В., Малкова Е.М., Огородова Л.М., Уразова Л.Н., Чердынцева Н.В., Коломиец С.А., Рябчикова Е.И. Особенности экспрессии онкоассоциированных белков при раке легкого

Sevostyanova N.V., Malkova E.M., Ogorodova L.M., Urazova L.N., Cherdyntseva N.V., Kolomiyets S.A., Ryabchikova E.I. Peculiarities of cancer-associated protein expression in lung cancer

59

Бажин А.В., Шифрина О.Н., Савченко М.С., Тихомирова Н.К., Чучалин А.Г. Применение методов ELISA и иммуноблота для выявления аутоантител против реCOVERина в сыворотке крови больных мелкоклеточной карциномой легких

Bazhin A.V., Shifrina O.N., Savchenko M.S., Tikhomirova N.K., Chuchalin A.G. Application of ELISA and immunoblotting methods for detection of anti-recoverin autoantibodies in sera of small-cell lung carcinoma patients

62

Краснова Ю.Н., Черняк Б.А., Дзизинский А.А. Безопасность β_2 -агонистов и атровента у больных хроническими обструктивными болезнями легких в сочетании с ишемической болезнью сердца

Krasnova Yu.N., Cherniak B.A., Dzizinsky A.A. Safety of β_2 -agonists and Atrovent in patients with chronic obstructive lung diseases associated with ischaemic heart disease

65

Косарев В.В., Лотков В.С., Жестков А.В. Респираторные и иммунологические изменения при хроническом диоксиновом воздействии

Kosarev V.V., Lotkov V.S., Zhestkov A.V. Respiratory and immunological changes at the chronical influence of the dioxines

70

Визель А.А., Булашова О.В., Амиров Н.Б., Дмитриев Е.Г., Казаков И.М., Исламова Л.В., Гурылева М.Э., Насретдинова Г.Р. Интегральная модель диагностики и наблюдения больных саркоидозом в современных условиях

Visel A.A., Bulashova O.V., Amirov N.B., Dmitriev E.G., Kazakov I.M., Islamova L.V., Guryleva M.E., Nasretdinova G.R. Integral modern model of diagnosis and observation of sarcoidosis patients

74

Волков И.К., Давыдова И.В., Куличихин В.Г., Симонова О.И., Шаталова А.М., Лукина О.Ф. Эффективность дорназы альфа (пульмозим) у детей с хроническими заболеваниями легких

Volkov I.K., Davydova I.V., Kulichikhin V.G., Simonova O.I., Shatalova A.M., Lukina O.F. Efficacy of dornase alfa (Pulmozyme) in children with chronic lung diseases

79

Авдеева Е.В., Потапов В.Н., Павлущенко Е.В., Кудрявцева В.А. Внутрисемейные факторы риска развития бронхиальной астмы

Avdeeva E.V., Potapov V.N., Pavluschenko E.V., Kudryavtseva V.A. Intrafamilial risk factors for development of bronchial asthma

83

Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Ш.Э., Коликова С.А., Каюмова Л.М. Методика неинвазивного мониторинга дыхательного паттерна у больных бронхиальной астмой 89

Мишин В.Ю., Завражных С.П., Радзевич А.Э., Евстафьев Ю.А., Григорьев Ю.Н., Фомин Е.Г., Макеева В.Г. Хроническая обструктивная болезнь у больных туберкулезом легких 92

Обзоры

Илькович М.М., Новикова Л.Н., Королева М.Г. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: противоречия в современных представлениях 98

Титова Е.А. Сахарный диабет и болезни органов дыхания 101

Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Петровский Ф.И. Новый взгляд на проблему детской астмы: течение заболевания, функция легких и роль ранней фармакотерапии 105

Дундас Изобел, Мак-Кензи Шейла. Оценка функции легких у детей дошкольного возраста 109

Авдеев С.Н. Беклоджет: новые технологии доставки ингаляционных глюкокортикостероидов 115

Бородин М.А., Мерзликин Л.А., Щетинин В.В., Иванов С.Г., Бородин В.И. О механизмах развития легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких 120

Некролог

Памяти Льва Михайловича Клячкина 125

Хроника. Информация

Новости ERS

Zoukarneev R.Kh., Zagidullin Sh.Z., Kolikova S.A., Kajumova L.M. Noninvasive breathing pattern monitoring in patients with bronchial asthma 89

Mishin V.Yu., Zavrazhnov S.P., Radzevich A.E., Evstafiev Yu.A., Grigoriev Yu.N., Fomin E.G., Makieva V.G. Chronic obstructive pulmonary disease in lung tuberculosis patients 92

Reviews

Ilkovich M.M., Novikova L.N., Koroleva M.G. Idiopathic pulmonary fibrosis: modern contradictions 98

Titova Ye.A. Diabetes mellitus and respiratory diseases 101

Ogorodova L.M., Petrovskaya Yu.A., Petrovsky F.I. New approach to a problem of child asthma: a course of the disease, lung function and a role of early detection 105

Dundas Isobel, McKenzie Sheila. Lung function assessment in pre-school children 109

Avdeev S.N. Beclojet: new techniques of delivery of inhaled glucocorticosteroids 115

Borodina M.A., Merzlikin L.A., Schetinin V.V., Ivanov S.G., Borodina V.I. Mechanisms of development of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease 120

Obituary

In commemoration of L.M.Klyachkin 125

Current events. Information.

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 Богоматери, и тотчас из иконы потекла кровь. Пораженный увиденным воин в раскаянии пал перед иконой. Желая спасти от поругания святыню, одна благочестивая вдова после усердной молитвы опустила икону в море. Икона, стоя прямо, двинулась по морю.

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

О чудотворной Иверской иконе Пресвятой Богородицы узнали в России. Был заказан список. 13 октября 1648 г. икона была привезена с Афонского Иверского монастыря в Москву. У Воскресенских ворот, где ее торжественно встречали, была построена часовня, Иверская. Для нее был написан другой список, получивший наименование московского. Господь прославил Иверскую икону Божией Матери многими чудесами и 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

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу болезней, которым в последние годы в мире уделяется самое пристальное внимание. Это связано с несколькими причинами. Одна из них — высокая распространенность заболевания, которая в 2–3 раза выше, чем распространенность бронхиальной астмы. По научным прогнозам в ближайшие 10–15 лет ХОБЛ выйдет на 3–4-е место как причина смерти.

Выходящий номер журнала "Пульмонология" в значительной степени посвящен этой проблеме. Рассматриваются различные аспекты морфологических изменений у больных, страдающих хронической обструктивной болезнью органов дыхания, биофизические маркеры воспаления. Хотелось бы привлечь внимание клиницистов к тому, что ХОБЛ в клиническом отношении является очень многоплановой болезнью. Обычно выделяют: эмфизематозный тип и бронхитический тип, т.е. типы заболевания с разным прогнозом, с разной продолжительностью жизни и с некоторыми отличиями течения этой болезни. Вместе с тем клиницисты меньше уделяют внимание таким проблемам, как развитие острой хронической дыхательной недостаточности, развитию острого и хронического легочного сердца, появлению признаков глобальной сердечной недостаточности. К синдромам, которые отягощают течение болезни у больных, страдающих хронической обструктивной болезнью органов дыхания, относят также и синдромы утомления дыхательных мышц, полицитемию и целый ряд других проявлений, которые делают клинику хронической обструктивной болезни органов дыхания и многообразной, и неповторимой, поэтому от врача требуется высокая профессиональная подготовка, чтобы увидеть индивидуальности болезни, которая называется хронической обструктивной болезнью органов дыхания.

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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24-036.12-02

*Т.В.Ивчик, А.Н.Кокосов, Е.Д.Янчина, Н.Е.Ходжаянц, Г.И.Разоренов,
Е.А.Киселева, Л.Н.Карлова*

ФАКТОРЫ РИСКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание с полигенным характером наследования (много генов, много факторов внешней среды) — относится к группе экологически зависимых болезней органов дыхания. В этом определении подчеркивается роль наследственного предрасположения и воздействия поллютантов окружающей среды (в сложном взаимодействии) как в развитии болезни, так и ее прогрессирования. Поэтому факторы риска возникновения хронического обструктивного бронхита и эмфиземы легких следует подразделять на 2 большие группы.

Первая группа (экзогенные факторы, или факторы окружающей среды) включает такие вредные привычки человека, как табакокурение, злоупотребление алкоголем, наркотики и др., а также поллютанты окружающей среды (диоксида серы, азота, озон, черный дым и т.п.). К экзогенным факторам относят также социально-экономический статус пациента, профессиональный фактор, особенности питания. Аденовирусную инфекцию и дефицит витамина С в пище мы также рассматриваем как возможные предрасполагающие экзогенные факторы риска.

Вторую группу составляют факторы, которые обусловлены индивидуальными особенностями организма: низкая масса тела при рождении, респираторные инфекции в детстве, генетические факторы, включая семейный анамнез и ассоциацию ряда генетических маркеров с заболеванием.

Наследственное предрасположение из ряда предполагаемых ([56]; GOLD) переходит в высоковероятный фактор риска [1].

I. Экзогенные факторы

Табакокурение (активное). Табакокурение является наиболее агрессивным фактором риска, но проходит значительный период времени, иногда более 10–15 лет, прежде чем клинические проявления ХОБЛ дадут основания человеку осознать болезнетворную силу табакокурения [12].

В Американском хирургическом отчете о влиянии курения на здоровье за 1988 г. на основе обобщения 2500 научных работ сделаны выводы, позволившие приравнять сигареты и другие формы табака к наркотикам, а никотин к препаратам, вызывающим развитие наркомании. Фармакологические и поведенческие процессы, определяющие табачную наркоманию, схожи с аналогичными процессами при наркомании, вызванной героином и кокаином.

В России табакокурение очень распространено и число курящих продолжает расти. Эпидемиологические исследования по курению в России свидетельствуют, что в среднем около 70% населения подвержены этой вредной привычке, а среди жителей сельской местности их количество достигает 80% [9]. При анализе выборки населения старше 15 лет с учетом пола эти показатели составляют 63,2% у мужчин и 9,7% у женщин [13]. В среднем по стране за последние 10 лет число курильщиков возросло на 14% [7]. Распространенность курения увеличивается с возрастом, достигая максимума к 35 годам у мужчин (70,5% случаев). Среди женщин старше 55 лет табакокурение распространено в среднем в 3% случаев; приводятся сведения о том, что женщины более чувствительны к вредному влиянию табачного дыма при формировании ХОБЛ, чем мужчины [50]. В нескольких независимых популяционных исследованиях в Дании (13 897 человек, продолжительность наблюдений 7–16 лет) подтвердилось, что у курящих женщин ежегодное снижение ОФВ₁ превышало таковое у мужчин (10,5 и 8,4 мл соответственно) [51]. В целом, когда в исследованиях учитывалось количество выкуриваемых сигарет, снижение показателя ОФВ₁ было дозозависимым [52]. Лица, продолжающие курить в течение всей жизни, имеют более низкие показатели легочной функции, что приводит к уменьшению продолжительности жизни [38,50,53].

Тревогу вызывает растущая распространенность табакокурения среди детей школьного и особенно подросткового возраста. Дети делают первые попытки закурить в возрасте 8–10 лет [9].

Факторы риска развития ХОБЛ

Степень достоверности	Экзогенные факторы	Эндогенные факторы (индивидуальные, наследственное предрасположение)
Роль факторов доказана	Активное курение Некоторые профессиональные вредности	Дефицит α_1 -ингибитора протеиназ
Высокая вероятность	Курение: пассивное, курение матери во время беременности Загрязнение атмосферного воздуха и воздуха внутри помещений Профессия Социально-экономический статус (бедность) Питание соль (поваренная), поли-ненасыщенные жирные кислоты, антиоксиданты	Низкая масса тела при рождении Респираторные инфекции в детстве Высокий уровень IgE Гиперреактивность дыхательных путей Выраженность обратимого компонента обструкции Семейный анамнез
Роль фактора предполагается	Аденовирусная инфекция	Генетическая предрасположенность

В России рост табакокурения, возможно, связан со стрессовыми ситуациями последних лет и недостаточным вниманием к этой проблеме со стороны медицинской общественности и органов здравоохранения, отсутствием серьезных медицинских, научных и социальных программ (мероприятий) по антитабачной пропаганде.

Почему табакокурение относится к агрессивным факторам риска и возникновения ХОБЛ? Ответ на этот вопрос необходимо искать в химическом составе табачного дыма. При табакокурении в дыхательные пути человека поступают как газообразные элементы, так и элементы твердой фазы табачного дыма. Среди газообразных соединений имеются формальдегид, бензпирен и другие канцерогенные вещества. Элементы твердой фазы представлены соединениями кадмия, никеля, полония и некоторых других тяжелых металлов. Основной субстанцией, вызывающей привыкание к курению табака, является никотин. Развитие зависимости от табакокурения обусловлено способностью никотина воздействовать на центральные холинергические структуры гипоталамической области и, таким образом, оказывать влияние на эмоциональный настрой курящего человека. Под влиянием никотина формируется целый комплекс депрессивных реакций, которые особенно остро проявляются в период отказа от курения. Синдром абстиненции может проявиться тяжелым депрессивным состоянием. Необходимо подчеркнуть, что в понятие "болезни курящего человека" в последнее время включены не только изменения со стороны психоэмоциональной сферы человеческой деятельности, но также и болезни органов дыхания,

желудочно-кишечного тракта сердечно-сосудистой, эндокринной систем [9,10].

Научные исследования, проводимые в последние годы особенно активно, позволили установить, что при индексе курящего человека, превышающем число 120 (количество сигарет, выкуриваемых в течение дня, умноженное на число месяцев в году, в течение которых человек курит), как правило, появляются симптомы ХОБЛ. Желательно, чтобы врач вносил в историю болезни индекс курящего человека, по которому можно судить о курении как о факторе риска возникновения болезни у каждого больного. К "злостным" курильщикам относятся лица, имеющие индекс 240 (человек выкуривает в день 20 сигарет и курит круглый год). Существует и другая расчетная формула, которая учитывает стаж курящего человека и выражается через формулу пачка/лет, т.е., если стаж курения составляет 20 лет, и в день человек выкуривает пачку сигарет, то его индекс составляет 20 пачка/лет.

Табакокурение (пассивное). Многочисленными исследованиями было установлено, что пассивное, или принудительное курение, — вдыхание загрязненного табачным дымом воздуха, следует рассматривать как триггерный фактор в возникновении значительной группы легочных заболеваний. Последние данные говорят о том, что воздействие табачного дыма, которому подвергаются некурящие, также может увеличить риск ХОБЛ, хотя степень риска обычно меньше, чем при активном курении. В прокуренных помещениях содержание бенз(а)пирена больше, чем в чистом наружном воздухе. Пассивный курильщик, находясь в одном помещении с активным курильщи-

ком в течение часа, вдыхает такую дозу газообразных составных частей табачного дыма, которая равносильна выкуриванию половины сигареты. Однако доза вдыхаемых твердых частиц, в том числе смолы, несколько меньше и соответствует выкуриванию 0,1 части сигареты; пребывание в течение 8 ч в закрытом помещении, где курят, приводит к воздействию табачного дыма, соответствующему курению более 5 сигарет. Эпидемиологические исследования показали, что пассивное курение может вызывать небольшое снижение функции легких и увеличение респираторных симптомов у взрослых. Проведенные исследования подтвердили данное заключение. Было показано статистически значимое увеличение в 1,4–3,6 раза респираторных симптомов (кашель, мокрота, диспноэ) при высоком содержании конденсатов табачного дыма в воздухе по сравнению с некурящими, которые не являлись пассивными курильщиками [13]. Симптомы могут появляться в результате присутствия продуктов сгорания табака как дома, так и на рабочем месте.

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Тюмени (1735 человек), также выявило широкое распространение пассивного курения среди взрослых: в основном люди подвергались воздействию пассивного курения на работе (74,8%), значительно меньше дома и в общественных местах (14,6 и 10,5%). Мужчины чаще, чем женщины, выступали в роли пассивных курильщиков на работе (80,7 и 7,6% соответственно). Напротив, доля женщин — пассивных курильщиков была несколько больше дома (10,9 и 16,7%) и в общественных местах (8,4 и 11,7%) [7,13].

По данным НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, 75% больных ХОБЛ (мужчин), наблюдавшихся в институте, в детстве были пассивными курильщиками [3,4].

Курение и беременность. Описаны симптом повреждения плода и влияние на развитие плода табачного дыма, что особенно остро проявляется, если беременная курит. Неблагоприятное действие курения на плод является индексом его ранимости, повышенного риска спонтанного аборта, преждевременных родов, перинатальной смерти и даже возможного длительного вредного влияния на физический рост, развитие нервной системы и интеллекта ребенка [56]. Для суммарной оценки влияния курения матерей на плод пользуются термином "фетальный табачный синдром". Курение во время беременности может привести к следующим основным последствиям:

- увеличение частоты самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов;
- рост частоты недоношенности и недостаточность массы тела при рождении [54];
- нарушения в кормлении новорожденных;
- снижение адаптационных возможностей и риск заболеваний новорожденных [54].

Дети, рожденные от курящих матерей, имеют более высокую вероятность атопических реакций, хотя

не все исследования подтверждают этот факт [67]. Однако имеются данные, что дети курящих матерей имеют более низкую легочную функцию [71,74] и у четверти из 100 таких детей повышена респираторная заболеваемость. Имеются данные о повышенной распространенности гиперреактивности у детей курильщиков [17,67], т.е. дети особенно чувствительны к токсическому и аллергизирующему воздействию компонентов табачного дыма. В семьях, в которых курят взрослые, дети более восприимчивы к заболеваниям дыхательных путей, острые инфекционные заболевания у них приобретают затяжной характер, они значительно чаще болеют бронхиальной астмой.

У курящих женщин чаще, чем у некурящих, рождаются дети с пороками сердца и дефектами развития носоглотки, паховой грыжей, косоглазием. Курение неблагоприятно влияет на процесс закладки и развития нервной трубки у плода, ведет к рождению анэнцефалов, младенцев с врожденными аномалиями умственного развития, с волчьей пастью и заячьей губой. Доказано, что у курящих отцов часто наблюдаются множественные морфологические изменения сперматозоидов, от них в 2 раза чаще, чем от некурящих, рождаются дети с врожденными пороками развития, что говорит о поражении генетического характера [33].

Дети, родившиеся у курящих женщин, характеризуются замедлением не только физического, но и интеллектуального, в том числе эмоционального, развития; они позднее начинают читать и считать. Неврологические отклонения, включая минимальные церебральные дисфункции, патологические энцефалограммы, встречались несколько чаще у детей курящих матерей, хотя это различие не было статистически значимым. Психологические тесты оказывались также лучше у детей, матери которых не курили [33].

Несмотря на четкую взаимозависимость курения и эндобронхита с обструкцией, существуют индивидуальные варианты реакции организма на курение, что доказывает существование дополнительных генетических факторов или факторов окружающей среды, способствующих развитию ХОБЛ [18]. Кофакторы, такие как респираторные вирусные инфекции в детском возрасте и профессиональные вредности, несомненно, играют определенную роль в формировании индивидуальной восприимчивости к действию табачного дыма.

Профессиональные факторы. Некоторые профессиональные факторы играют важную роль в формировании ХОБЛ и развитии обострений. Известно более 100 видов производств, на которых человек сталкивается с факторами, провоцирующими возникновение ХОБЛ. Повышенный риск развития ХОБЛ описан для ряда профессий, связанных обычно с воздействием пыли или паров, в частности с угольной пылью [14,25,62] кремния [33], кадмия, кормов для животных [30,62], а также других видов пыли, паров и растворителей [18,38,40,47,50,73]. В большинстве исследований было показано, что сила воздействия

профессиональных факторов меньше силы воздействия активного курения.

Как известно, одними из наиболее агрессивных поллютантов, с которыми связывают развитие обструктивных заболеваний дыхательных путей, являются аэрозоли, содержащие соединения кадмия. Соли кадмия используют в технологии приготовления красок для покрытия автомобилей. В Нижнем Новгороде, где расположен один из самых крупных автомобильных заводов России, установлена чрезвычайно высокая концентрация кадмия. Кстати, для этого региона России характерна и высокая распространенность хронической обструктивной болезни легких [12]. Известно, что асбест, минеральная пыль, пыль текстильных производств являются факторами риска возникновения обструктивного бронхита, эмфиземы легких, пневмокониозов. Особенно опасно аэрозольное проникновение в дыхательные пути нитей асбеста, который не выводится из дыхательных путей, а его нити депонируются субплеврально, амплифицируя онкогены. С асбестом связывают рост числа больных мезотелиомой плевры. Международной конвенцией запрещено использование асбеста при строительстве жилых помещений. Россия же является одним из мировых лидеров по производству асбеста.

Практическим врачам всегда важно учитывать профессиональный "маршрут" своих пациентов с клиническими проявлениями ХОБЛ и уметь объективно оценить роль профессиональных факторов в ее возникновении.

Особенно важно учитывать негативное влияние на дыхательную систему человеческого организма вредных привычек (в первую очередь курения) и их сочетание с профессиональными факторами. В середине 90-х годов XX века в Институте пульмонологии МЗ РФ было проведено обследование сталеваров металлургического завода. Сталевары — молодые мужчины в возрасте до 50 лет, которые считали себя здоровыми людьми и не предъявляли активных жалоб со стороны органов дыхания, — были обследованы целенаправленно на предмет ранней диагностики ХОБЛ. Клинико-функциональное обследование установило, что более 30% сталеваров уже имели выраженные признаки ХОБЛ [12]. Это исследование еще раз продемонстрировало факт поздней диагностики этой патологии. Среди обследованных сталеваров можно было выделить 2 фактора риска в формировании ХОБЛ: курение и промышленные поллютанты металлургического производства [12].

Загрязнение атмосферного воздуха, загрязнение воздуха внутри помещений. Хронический обструктивный бронхит и эмфизема легких значительно чаще встречаются среди жителей тех мест, в окружающую среду которых происходит выброс повышенных концентраций таких поллютантов, как диоксид азота, серы, черный дым, формальдегид, озон. Основными источниками диоксидов серы и азота являются грузовая и легковая автотранспорт, тепловые электростанции. В Екатеринбурге было

проведено эпидемиологическое исследование по распространенности ХОБЛ, в котором была продемонстрирована зависимость обострений ХОБЛ от содержания указанных диоксидов и формальдегида в воздушной среде Екатеринбурга [12]. Эпидемиологическая ситуация особенно обострялась в зимний период, когда добавлялось еще и влияние холодового фактора.

Роль озона, как фактора риска в возникновении ХОБЛ, нуждается в пояснении, так как в России распространение получили методы лечения с помощью аэрозолей озона. Другое обстоятельство, которое может привести к недопониманию роли озона, обусловлено глобальной экологической проблемой — потепление климата, которое связывают с формированием "озоновых дыр". Озон как газ является высоко реактогенным и способствует истощению антиоксидантных свойств живых организмов. Основная патогенетическая концепция ХОБЛ построена на нарушении в системе оксиданты — антиоксиданты, которая тесно взаимосвязана с процессами протеолиза и антипротеолиза, поэтому больным ХОБЛ не целесообразно назначать аэрозоли озона [12].

В течение дня каждый человек подвергается воздействию атмосферного и комнатного воздуха в различных условиях, каждый из которых содержит определенный набор загрязняющих веществ. Хотя влияние атмосферных и домашних поллютантов чаще рассматривается в отдельности, для оценки влияния окружающей среды на развитие ХОБЛ более целесообразно принятие концепции общего индивидуально-воздействия. Снижение рисков неблагоприятного влияния атмосферных и домашних поллютантов требует как индивидуальных мер профилактики, так и общественных гигиенических мероприятий.

Пациенты с тяжелым течением ХОБЛ должны следить за информацией о степени загрязнения атмосферного воздуха и, по возможности, оставаться дома во время эпизодов выраженного загрязнения. В большинстве случаев врачи не считают подобные меры профилактики методом снижения влияния фактора риска. Применение очистителей воздуха и воздушных фильтров, направленных на защиту от домашних поллютантов или от поступающего атмосферного воздуха, не дает доказанного положительного влияния на состояние здоровья.

Питание. В настоящее время появляется все больше и больше данных о том, что некоторые пищевые факторы, в частности витамины, обладающие антиоксидантными свойствами, такие как С и Е, рыбий жир и магний, могут давать защитный эффект в отношении развития ХОБЛ. Интерес к эффектам от витаминов, обладающих антиоксидантными свойствами, возникает в связи с тем, что имеются данные о роли ингалируемых и образующихся эндогенно оксидантов в патогенезе эмфиземы [20,24]. Считается, что повреждающее действие оксидантов, как ингалируемых, так и образующихся в организме, а также протеолитических ферментов, высвобождающихся после мобилизации и

активации нейтрофилов, играет важную роль в патогенезе поражения легких, вызываемого табачным дымом и другими ингалируемыми поллютантами. Эффект нейтрофильных протеаз усиливается также за счет того, что ингалируемые антиоксиданты инактивируют ингибитор α_1 -протеиназ [60]. Индивидуальная восприимчивость к развитию эмфиземы может, таким образом, определяться пониженной способностью легких отражать атаку ингалируемых оксидантов. Защита против действия оксидантов в легком обеспечивается эндогенными системами ферментов и экзогенными антиоксидантами, в частности витаминами С и Е [19,23], которые могут действовать однонаправленно, образуя единую систему: витамин Е, задерживающийся в клеточных мембранах и других липидных структурах, будет сохраняться в восстановленном состоянии за счет взаимодействия с водорастворимым витамином С [48,57]. Прием этих витаминов с пищей может играть роль в защите организма против повреждения легких оксидантами. По данным исследований *C. Tabak и соавт.* [70,71], в котором участвовали Финляндия (1248 человек), Италия (1386 человек) и Нидерланды (691 человек), было установлено, что во всех трех странах у мужчин, употреблявших как фрукты, так и овощи, средние значения $ОФВ_1$ были выше, чем у мужчин малоупотреблявших эти продукты, и при среднем содержании катехина, флавонов и флавонолов в пище равном 58 мг/день симптомы бронхита встречались реже [22]. Похожие данные были получены *I. Godoy и соавт.* [32], которые с 1994 по 1997 г. провели перекрестное исследование (13 651 мужчин и женщин в возрасте от 20 до 59 лет) в рамках обследования *MORGEN*.

Гипотеза о том, что рыбий жир также может оказывать защитное действие от ХОБЛ, возникла после того, как начали изучать роль простагландиновых и лейкотриеновых эйкозаноидных метаболитов арахидоновой кислоты в патофизиологии заболеваний легких [31,34,65]. Считается, что п-3 полиненасыщенные жирные кислоты, которые присутствуют в рыбьем жире, в меньшей степени метаболизируются в медиаторы бронхоконстрикции и воспаления, чем п-6 полиненасыщенные жирные кислоты. В исследовании [63] показано, что употребление в пищу большого количества рыбы благоприятно влияет на функцию легких. Как и в случае с витаминами, обладающими антиоксидантными свойствами, роль рыбьего жира должна быть изучена клинически.

Социально-экономический статус. В развитии ХОБЛ важен и социально-экономический статус человека. Известно, что представители малоимущих слоев и лиц, занятых тяжёлым физическим трудом, особенно в условиях холодного климата чаще болеют обструктивными заболеваниями дыхательных путей и у них раньше проявляются признаки дыхательной недостаточности и легочного сердца. При обсуждении эпидемиологии ХОБЛ указывалось, что эта группа заболеваний является одной из лидирующих в причинах смерти.

Влияние социально-экономического статуса на развитие ХОБЛ на основании имеющихся эпидемиологических исследований оценить трудно из-за существующих корреляций между низким социально-экономическим статусом и другими факторами риска ХОБЛ, в особенности такими, как курение, питание и профессиональные вредности. Однако в некоторых исследованиях было показано, что после внесения поправок на известные факторы риска, риск ХОБЛ независимо увеличивался у лиц с низким социально-экономическим статусом, определяемым обычно по общему уровню дохода [15,45] и показатели легочной функции у представителей этих социально-экономических групп ниже [20]. По данным НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, 84% пациентов ХОБЛ имели начальный или средний уровень образования и рабочие специальности низкой квалификации. Из них у 80% отмечено тяжелое течение ХОБЛ с $ОФВ_1 < 49\%$ должной [3,4]. Трудность при интерпретации данных этих исследований заключается в том, что сложно быть уверенным, что влияние других значимых факторов было полностью исключено.

Инфекция. Инфекционные заболевания (вирусные и бактериальные) как верхнего, так и нижнего отделов дыхательных путей играют важную роль в возникновении и развитии обострений ХОБЛ. С практических позиций всегда важно оценить место инфекционного фактора и установить его возможную причинную связь с возникшим обострением ХОБЛ. Наиболее часто высеваемыми из бронхиального секрета патогенами у больных ХОБЛ являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Большое значение придается респираторным вирусам, которые могут играть самостоятельную роль в патогенезе ХОБЛ или выступать в ассоциации с микроорганизмами.

Острые эпизоды респираторных инфекций вызывают временное ухудшение проходимости дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ, но в исследованиях [30] было доказано, что эти эпизоды не увеличивают скорости ухудшения $ОФВ_1$ и, таким образом, не являются причиной ХОБЛ у взрослых. Существуют, однако, не менее убедительные данные о том, что некоторые респираторные персистирующие инфекции в детском возрасте приводят к развитию ХОБЛ во взрослой жизни, хотя причинно-следственные связи еще окончательно не установлены. Вопрос о том, вызывают ли респираторные инфекции в детском возрасте нарушение легочной функции или лишь предшествуют нарушению легочной функции у предрасположенных лиц, может быть решен только с помощью проспективных исследований, которые будут включать измерения функции легких до первого эпизода респираторной инфекции.

Результаты исследований в НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова показали, что у 39% пациентов с ХОБЛ имелись указания на перенесенную в прошлом тяжелую пневмонию и еще

34% отмечали подверженность вирусным инфекциям. Эти же факторы являлись "манифестирующими" для ХОБЛ у данной группы больных.

II. Факторы эндогенные (индивидуальные)

К индивидуальным факторам риска относится и малая масса тела при рождении, которая ассоциируется со сниженной функцией легких, респираторными инфекциями, бронхиальной астмой в детском возрасте. Имеются данные, что у лиц с малой массой тела при рождении определялось снижение $ОФВ_1$ на каждые недостающие 450 г массы на 0,09 л у мальчиков и 0,06 л у девочек [67]. Если раньше низкая масса при рождении, как правило, была связана с низким уровнем жизни и недостатком питания, то в настоящее время подобное состояние наблюдается у детей, рожденных курящими матерями, внутриутробное воздействие табака нарушает функцию легких ребенка [43].

Детские респираторные инфекции географически связаны с показателем смертности от хронического бронхита [16] и ранние респираторные инфекции ассоциируются со снижением функции легких независимо от влияния низкой массы при рождении.

Пол. Общеизвестно, что мужчины страдают ХОБЛ гораздо чаще, чем женщины, и этому есть ряд объяснений. Факторы окружающей среды могут по-разному влиять на мужчин и женщин. При обследовании женщин и мужчин (добровольцев), которые были в возрасте от 18 до 25 лет, было показано, что мужчины более склонны к развитию заболевания мелких дыхательных путей, если они начинают курить, а женщины были более восприимчивы к сосудистым реакциям [30].

В целом сообщения о влиянии курения на снижение легочной функции у взрослых мужчин и женщин противоречивы, в некоторых исследованиях говорится о более значительном влиянии курения на женщин [27,28,73], в некоторых — на мужчин, в некоторых не описывается никаких различий [22]. Различия во влиянии факторов окружающей среды на женщин и мужчин могут быть объяснены по-разному. В какой-то степени могут сказываться биологические различия между полами, такие как гормональные эффекты и объем легких. Другим возможным объяснением могут служить некоторые отличительные характеристики женского курения, в частности глубина вдоха, длительность нахождения дыма в легких и более низкое содержание смол в сигаретах. Одновременно с курением у мужчин чаще наблюдается воздействие профессиональных факторов. Что касается половых различий, то следует отметить, что в целом это заболевание чаще встречается у мужчин (56%). Однако частота ХОБЛ среди женщин в таких странах, как США (55%), Канада (51%) и Англия (51%), немного выше, чем среди мужчин (практически одинаковая) [30].

Возраст. Возрастной фактор имеет определенное значение в развитии ХОБЛ. Пожилые люди страда-

ют патологией органов дыхания чаще, чем лица моложе 40 лет. Средний возраст больных ХОБЛ (147 мужчин — жителей Санкт-Петербурга) при обследовании в НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова в 2000–2001 г. составил 58 лет; у 70,7% из них диагностировали тяжелую степень дыхательной недостаточности ($ОФВ_1 < 49%$ должной) уже при первом обращении [3,4].

ХОБЛ часто описывается как болезнь пожилых людей. Однако популяционные исследования показывают, что 54% пациентов с ХОБЛ не старше 65 лет [30]. Люди среднего возраста (45–65 лет) составляют большинство больных ХОБЛ в США (51%), Канаде (57%), Англии (58%), Франции (60%), Нидерландах (62%) и Германии (64%). По данным НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, пациенты старше 65 лет составляли 57% обследованных, средний возраст пациента первично обратившегося с ХОБЛ — 51 год [3,4].

Сложным вопросом остается роль гиперреактивности дыхательных путей, индивидуальной обратимости обструкции, атопии и аллергических реакций в развитии ХОБЛ.

При хроническом обструктивном бронхите феномен гиперреактивности проявляется больше как неспецифическая реакция на разнообразные по своей природе вещества. Неспецифическая гиперреактивность дыхательных путей выявляется чаще у женщин, чем у мужчин, что объясняется особенностями реактивности женского организма.

В клиническом исследовании, в которое были включены пациенты с тяжелой ХОБЛ ($ОФВ_1 \leq 1$ л) [38], было показано, что частичная обратимость обструкции ассоциировалась с лучшим прогнозом независимо от исходного уровня $ОФВ_1$, курения и гиперреактивности дыхательных путей, в других исследованиях эти данные не подтверждены. Таким образом, прогностическое значение обратимости обструкции дыхательных путей в настоящее время остается противоречивым.

Клиническими показателями атопии являются общий уровень IgE в сыворотке крови, уровни специфических IgE и положительные кожные пробы на распространенные аллергены, а также число эозинофилов в периферической крови. В ряде исследований и положительные кожные пробы, и большое число эозинофилов в периферической крови ассоциировались с наличием респираторных симптомов разной степени выраженности. Показано, что высокий уровень IgE ассоциируется с более низкими значениями $ОФВ_1$, в то время как положительные кожные пробы не дают такой зависимости [59]. Однако взаимоотношения между курением, уровнем IgE, кожными пробами, реактивностью дыхательных путей и симптомами сложны и носят комплексный характер, что затрудняет интерпретацию результатов исследований [47]. Для того чтобы определить, является ли снижение $ОФВ_1$ причиной или следствием гиперреактивности дыхательных путей, необходимы дальнейшие исследования.



Рис. Концептуальная модель причин мультифакториального заболевания.

Дискутабельным остается вопрос о диагностическом значении гиперэозинофилии. Имеются сведения о том, что гиперэозинофилия может регистрироваться у больных ХОБЛ [12].

III. Факторы эндогенные (наследственное предрасположение)

Особенности изучения генетики ХОБЛ как мультифакториального заболевания с полигенным характером наследования. Рассмотренные факторы риска I группы (экзогенные) довольно хорошо изучены и рекомендованы в качестве учитываемых факторов при первичной и вторичной профилактике ХОБЛ. В то же время для решения первостепенного вопроса пульмонологии — стратегии ранней диагностики ХОБЛ и прогнозирования риска развития бронхообструктивного синдрома на доклиническом этапе болезни (0 и I стадии ХОБЛ по классификации GOLD) они остаются маловостребованными. Видимо, недостаточно изучено их взаимодействие с эндогенными факторами риска при ХОБЛ, однако надо отметить, что не все жители мегаполисов, даже работающие в условиях профессиональной вредности и курящие, т.е. имеющие высокие факторы риска I группы, заболевают. Как известно и не все "злостные" курильщики страдают ХОБЛ, а лишь 15–20% из них [55] и лишь у трети пациентов, страдающих хроническим бронхитом, развивается ХОБЛ. Почему? Логично предположить существование наследственной предрасположенности не только к ХОБЛ, но и к воздействию табачного дыма.

ХОБЛ — заболевание со сложным полигенным механизмом наследования (мультифакториальное заболевание) и лишь небольшой процент случаев может быть связан с дефектом одиночного гена или одиночным фактором внешней среды, но в большинстве случаев заболевание вызывается взаимодействием многих генов и факторов внешней среды.

На рисунке представлена концептуальная модель полигенного заболевания и особенности изучения ХОБЛ как заболевания с наследственным предрасположением.

Подходы, которые используются при исследовании моногенных болезней, при ХОБЛ неприменимы. В моделях мультифакториальных болезней концепция мутантного гена применима не полностью, поскольку аллели выступают в качестве факторов риска в комбинации с другими факторами (взаимодействие ген/ген или ген/окружающая среда).

Особенностью мультифакториального заболевания является:

- наличие ассоциаций с рядом количественных и качественных признаков, объединяемых понятием маркеры, что позволяет выявлять фенотип или маркерный профиль болезни и разделить пациентов на имеющих данный фенотип и на тех, у кого он отсутствует;
- сложное взаимодействие генетических и средовых факторов.

Поэтому на современном этапе изучения ХОБЛ важно определять вклад и весомость наследственных (эндогенных) и внешних (экзогенных) факторов в развитие болезни, в частности бронхообструктивного синдрома. Для решения этой задачи необходимы новые методологические подходы, основанные на современных информационных технологиях, которые позволяли бы достаточно точно прогнозировать ХОБЛ на ранних этапах заболевания, когда клиничко-лабораторная диагностика еще затруднительна, а профилактические мероприятия могут иметь решающее значение.

Семейные исследования. Семейные исследования имеют длительную историю и многочисленные указания на частую распространенность хронических заболеваний легких, включая ХОБЛ, у родственников больных [25].

В НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова был проведен сравнительный анализ 128 семей — пациентов с хроническим бронхитом, из них 82 семьи с ХОБЛ, 46 семей с хроническим не-обструктивным бронхитом (ХНБ) и 54 семьи случайной выборки жителей Санкт-Петербурга (всего 1665 человек). Группу больных хроническим бронхитом составили мужчины славянской национальности с четко верифицированными диагнозами, наблюдавшиеся в динамике в институте от 5 до 26 лет. Сравнительный анализ семей выявил различия в структуре заболеваемости, смертности и структуре болезней органов дыхания в семьях, отягощенных по этим заболеваниям. В анализируемых семьях учитывался факт курения. Было выявлено, что у отцов пробандов с ХОБЛ доминировали болезни органов дыхания (38,10%), опережая сердечно-сосудистые заболевания (28,57%), что отличало их от популяции. У матерей больных ХОБЛ превалировали сердечно-сосудистые заболевания (53,89%). Хронические болезни органов дыхания как причина смерти у отцов пробандов ХОБЛ составляли 20% и укорачивали в среднем на 18 лет продолжительность их жизни [3,4].

В семьях больных ХОБЛ хронический бронхит встречался в 28,4% случаев, причем в поколениях родителей и сибсов (родных братьев и сестер) был

подтвержден половой диморфизм — мужчины страдали хроническим бронхитом в 6 раз чаще, а болезнями органов дыхания более чем в 2,5 раза чаще, чем женщины.

При анализе факта курения в семьях выяснилось, что курящих мужчин в семьях ХОБЛ было в 1,2 раза, а курящих женщин в 2,8 раза больше, чем в семьях ХНБ. У мужчин-родственников в семьях ХОБЛ частота курения составила 0,533, у женщин-родственников — 0,417, что составило разницу между ними лишь в 1,3 раза [2,4].

Роль наследственных факторов в возникновении ХОБЛ подтверждает обширные близнецовые исследования, оценивающие соотношение наследственности и окружающей среды посредством сравнения корреляции признаков у монозиготных и дизиготных близнецов. Рассчитанный по этому принципу коэффициент Хольцингера при ХОБЛ в 2,2 раза выше, чем при простом (необструктивном) ХНБ [5].

Наследуемость ряда показателей функции внешнего дыхания (сегрегационный анализ). Результаты исследований последних лет с применением сегрегационного анализа подтверждают, что основная часть показателей функции внешнего дыхания, включая ЖЕЛ и ОФВ₁, генетически детерминирована [26]. Наследуемость для такого показателя, как ОФВ₁, например, составляет 50–80% [37].

Имеются указания, что вентиляционный ответ на гиперкапнию и гипоксию также имеет генетическую основу [55]. Не трудно заметить, насколько близки к патогензу ХОБЛ перечисленные показатели.

Гены-кандидаты предрасположения к ХОБЛ. Рассматриваются следующие гены-кандидаты:

- α_1 -антитрипсин,
- α_1 -антихимотрипсин,
- ген муковисцидоза,
- витамин D-связывающий белок,
- α_2 -макроглобулин,
- цитохром P-450A1,
- АВН-секретор, *Lewis* и АВ0 группы крови,
- HLA,
- Ig недостаточность,
- гаптоглобин.

К настоящему времени доказана лишь роль гена α_1 -ингибитора протеиназ (α_1 -ИП), но в очень небольшом числе случаев при ХОБЛ: 1–2% и вариации в клинических проявлениях полиморфизма α_1 -ИП еще не объяснены окончательно [61]. Гетерозиготное состояние по $\Delta F508$ -гену муковисцидоза, как было показано в том числе и в работах сотрудников НИИП СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, не является причиной ХОБЛ [37].

Изучение других генов кандидатов и поиск новых активно продолжаются.

Поиск гено- и фенотипических особенностей "чувствительных" и "нечувствительных" к табачному дыму курильщиков. Одним из направлений является поиск наследственных факторов предраспо-

ложения к ХОБЛ, включающий изучение генов и фенотипических особенностей "чувствительных" и "нечувствительных" к табачному дыму курильщиков. Толерантность, или привыкание к никотину, — строго индивидуальные процессы [9]. Эта индивидуальность определяется генетическим полиморфизмом ферментов и изоформ, участвующих в детоксикации ксенобиотиков. Как известно, процесс детоксикации ксенобиотиков, поступающих в организм человека, включает 2 этапа. В первую фазу чужеродные соединения инактивируются с помощью ферментов семейства цитохрома P-450 или *mEPOX* (микросомальные эпоксидгидролазы) с образованием промежуточных короткоживущих электрофильных соединений. На втором этапе эти промежуточные соединения с помощью ферментных систем N-ацетилтрансферазы, глутатионтрансферазы, глюкуронсульфотрансферазы превращаются в водорастворимые нетоксичные продукты и выводятся из организма [1].

Пристальное внимание привлекают энзимы семейства металлопротеиназ, участвующие в развитии эмфизематозного процесса. Традиционно процессы деградации соединительнотканного остова легких при формировании эмфиземы у больных хроническим бронхитом связывают с действием сериновых протеаз (нейтрофильной эластазы и ее ингибиторов (α_1 -ИП)). Влияние ферментов семейства матриксных металлопротеиназ изучено мало, хотя они также участвуют в деградации основных компонентов альвеолярного внеклеточного матрикса.

В каждой из этих групп ферментов обнаружен генетический полиморфизм и встречаются изоформы с нарушенной функцией. Как оказалось, эти функционально неполноценные аллели значительно чаще встречаются у лиц с различными заболеваниями, являясь генами предрасположения к болезни [55].

Нельзя исключить, что мультифакториальные заболевания определяются всего несколькими генами, что еще более увеличивает частоту специфических аллелей у предрасположенных лиц [47]. Когда гены, играющие роль в развитии ХОБЛ, будут картированы, выяснение их функции может привести к новому пониманию патогенеза ХОБЛ. Безусловно, за этим последует и новая терапевтическая инициатива.

Создание новых способов прогнозирования ХОБЛ на ранних этапах с учетом наследственных факторов, ОФВ₁ и фактора курения. Учитывая, что генетическое исследование ХОБЛ считается одним из наиболее перспективных в поисках новых диагностических тестов, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, в ряде работ были предприняты попытки использовать генетические маркеры для прогнозирования риска развития ХОБЛ. До недавнего времени эти прогнозы традиционно выражались в показателях относительного риска, что давало качественную характеристику риска. Например, "курить плохо" — качественная характеристика, но насколько индивидуально плохо для конкретного

лица с учетом его наследственных факторов и факторов риска окружающей среды, на 5% или на 95%?

В НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова совместно с ВНИИП им Н.И.Вавилова был разработан новый доступный практическому здравоохранению способ прогнозирования риска развития обструктивного синдрома у больных на ранних этапах болезни с учетом наследственных факторов, основанный на использовании минимального набора значимых генетических маркеров (группа крови, резус-фактор, фенотип гаптоглобина) в сочетании с определением ОФВ₁ и учетом факта курения. Метод прост и недорог в применении, имеет точность 94% [2].

Выход на индивидуальную количественную оценку риска заболеть ХОБЛ с преодолением недостатков монофакторного анализа. Использование комплексного подхода с применением многофакторного анализа (метода статусметрии) [6] позволило впервые количественно оценить и ранжировать по силе влияния вклад фактора курения, каждого из трех генетических маркеров и показателя ОФВ₁ в формировании обструктивного синдрома у больных хроническим бронхитом. Таким образом, для каждого маркера была определена количественная характеристика и весомость вклада в предрасположение к ХОБЛ. Это позволило рассчитать индивидуальные количественные риски. Значение обобщенного критерия прогнозирования ХОБЛ (*Z*) может соответствовать высокому риску заболеть, низкому и иметь неопределенное решение. Выявление *Z*, соответствующее высокому риску заболеть ХОБЛ, может рассматриваться как один из объективных критериев для профориентации и настоятельной рекомендации отказа от курения [4].

В настоящее время с учетом наследственных факторов становится возможной донозологическая диагностика болезни, определение угрожаемых по фенотипу, т.е. выявление риска заболеть ХОБЛ еще в детском возрасте с выходом на индивидуальную первичную профилактику ХОБЛ.

Таким образом, современные требования медицинской науки ориентируют врача на активный поиск факторов риска в развитии ХОБЛ, так как анализ индивидуальных факторов риска конкретного больного может существенно повлиять на течение болезни, прогноз и возможности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены "предрасположенности". (Введение в предиктивную медицину). СПб: Интермедина; 2000.
2. Способ прогнозирования развития обструктивного синдрома у больных хроническим бронхитом с учетом наследственных факторов. Метод. Рекомендации / Ивчик Т.В., Кокосов А.Н., Разоренов Г.И. и др. СПб: ГНЦП МЗ РФ; 1998.
3. Роль наследственных факторов в прогнозировании риска развития бронхообструктивного синдрома в семьях больных хроническим бронхитом. Пособие для врачей / Ивчик Т.В., Кокосов А.Н., Разоренов Г.И. и др. СПб: НИИ пульмонологии ГМУ им.акад.И.П.Павлова; 2001.
4. Ивчик Т.В., Кокосов А.Н., Разоренов Г.И. и др. Прогнозирование развития обструктивного синдрома у больных хроническим бронхитом с учетом наследственных факторов. Тер. арх. 2001; 3: 33-37.
5. Разоренов Г.И., Поддубский Г.А. Автоматизированная оценка и анализ состояния организма (медицинская статусметрия). Л.: Препринты ЛИИАН; 1985; ч.1-2.
6. Ткаченко Г.Б. Сколько мы платим за табак. К всемирному Дню без табачного дыма — 31 мая 1995 года. Данные Всемирной организации здравоохранения. В кн.: Серия докладов по политике в области охраны здоровья населения "Здоровье для всех — Все для здоровья в России" / Под ред. А.К.Демидова. М.; 1996. 28-155.
7. Ткаченко Г.Б. О ситуации, связанной с курением табака в России. Нижегород. мед. журн. 1998; 1: 7-10.
8. Хоменко А.Г. (ред.) Проблемы наследственности при болезнях легких. М.: Медицина; 1990.
9. Чучалин А.Г. Болезни курящего человека. Тер. арх. 1998; 3: 5-13.
10. Чучалин А.Г. Эмфизема. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб.: Невский Диалект; 1998. 6-13.
11. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Тер. арх. 2001; 3: 5-9.
12. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. / Под ред. Н.Хмельковой. М.: НИИ пульмонологии МЗ РФ; 2001.
13. Anto J.M., Sunyer J., Vermeire P., Vestbo J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2001; 17(5): 982-994.
14. Attfield M.D., Hodous T.K. Pulmonary function of US coal miners related to dust exposure estimates. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 605-609.
15. Bakke P.S., Baste V., Gulsvik A. Bronchial responsiveness in a Norwegian community. // Ibid. 1991; 143: 317-322.
16. Bakke P.S., Baste V., Hanoa R., Gulsvik A. Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents. Thorax 1991; 46: 863-870.
17. Bakke P.S., Hanoa R., Gulsvik A. Educational level and obstructive lung disease given smoking habits and occupational airborne exposure: a Norwegian community study. Am. J. Epidemiol. 1995; 141: 1080-1088.
18. Bascom R. Differential susceptibility to tobacco smoke: possible mechanisms. Pharmacogenetics 1991; 1: 102-106.
19. Bast A., Haenen G.R.M.M., Doelman C.J.A. Oxidants and antioxidants: state of the art. Am. J. Med. 1991; 91: 2-13.
20. Britten N., Davies J.M.C., Colley J.R.T. Early respiratory experience and subsequent cough and peak expiratory flow rate in 36 year old men and women. Br. Med. J. 1987; 294: 1317-1320.
21. Butland B.K., Fehily A.M., Elwood P.C. Diet, lung function, and lung function decline in a cohort of 2512 middle aged men. Thorax 2000; 55 (10): 2108.
22. Camili A.E., Burrows B., Knudson R.J. et al. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 135: 794-799.
23. Cantin A., Crystal R.G. Oxidants, antioxidants and the pathogenesis of emphysema. Eur. J. Respir. Dis. 1985; 66: 7-17.
24. Carrozzi L. et al. Family history for chronic lung disease and epidemiological determinants of COPD in three European Countries. ERS Rev. 2001; 11 (80): 49-54.
25. Carta P., Aru G.X., Barbieri M.T. et al. Dust exposure, respiratory symptoms, and longitudinal decline of lung function in young coal miners. Occup. Environ. Med. 1996; 53: 321-319.
26. Chen L., Yang W., Jennison B.L., Omaye S.T. Air particulate pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Reno, Nevada. Inhal. Toxicol. 2000; 12 (4): 281-298.
27. Chen Y., Horne S.L., Dosman J.A. Increased susceptibility to lung dysfunction in female smokers. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143: 1224-1230.
28. Chen Y., Breithaupt K., Muhajarine N. Occurrence of chronic obstructive pulmonary disease among Canadians and sex-related risk factors. J. Clin. Epidemiol. 2000; 53 (7): 755-761.

29. Confronting COPD in North America and Europe A survey of patients and doctors in eight countries: Executive Summary. 2001.
30. *Dalphin J.C., Polio J.C., Pernet D. et al.* Influence of barn drying of fodder on respiratory symptoms and function in dairy farmers of the Doubs region of France. *Thorax* 1994; 49: 50-53.
31. Editorial. Fish oil. *Lancet* 1988; 1 (8594): 1081-1083.
32. *Godoy I., Castro de Silva M.H., Togashi R.H. et al.* Is chronic hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with more marked nutritional deficiency? A study of the fat-free mass evaluated by anthropometry and bioelectrical impedance methods. *J. Nutr. Hlth Aging* 2000; 4 (2): 102-108.
33. *Hnizdo E.* Loss of lung function associated with exposure to silica dust and with smoking and its relation to disability and mortality in South African gold miners. *Br. J. Industr. Med.* 1992; 49: 472-479.
34. *Hoffman P., Mest H.J.* What about the effects of dietary lipids on endogenous prostanoid synthesis? A state-of-the-art review. *Biomed. Biochim. Acta* 1987; 7: 639-650.
35. *Hubert H.B., Fabsitz R.R., Feinleib M., Gwinn C.* Genetic and environmental influences on pulmonary function in adult twins. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 125: 409-415.
36. *Iutchik T., Mkhedize M., Kokosov A. et al.* The research for genetic markers of predisposition to chronic bronchitis (CB). *Eur. J. Hum. Genet.* 1996; Apr.: Abstracts of the 28th meeting of the ESHG (Lond.) 9.097 (P.140).
37. *Kauffmann F., Drouet D., Lellouch J., Brille D.* Occupational exposure and 12-yr spirometric changes among Paris area workers. *Br. J. Industr. Med.* 1982; 39: 221-232.
38. *Kersters H.A.M., Rijcken B., Schouten J.P., Postma D.S.* Decline of FEV₁ by age and smoking status: facts, figures and fallacies. *Thorax* 1997; 52: 820-827.
39. *Krzyszowski M., Jedrychowski W., Wysocki M.* Occupational exposures and changes in pulmonary function over 13 years among residents of Cracow. *Br. J. Industr. Med.* 1988; 45: 747-754.
40. *Lewis S., Bekket J., Richards K., Britton J.* A cross sectional study of the independent effect of occupation on lung function in British coal miners. *Occup. Environ. Med.* 1996; 53: 125-128.
41. *Lomas D.A., Silverman E.K.* The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2001; 2 (1): 20-26.
42. *Maier K.L.* How the lung deals with oxidants. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 334-336.
43. *Martinez F.D., Morgan W.J., Wright A.L. et al.* Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 312-316.
44. *Mayer A.S., Newman L.S.* Genetic and environmental modulation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Physiol.* 2001; 128 (1): 3-11.
45. *Menezes A.M.B., Victora C.G., Rigatto M.* Prevalence and risk factors for chronic bronchitis in Pelotas, RS, Brazil: a population-based study. *Thorax* 1994; 49: 1217-1221.
46. *Nejjari C., Tessier J.F., Dartigues J.F. et al.* The relationship between dyspnoea and main lifetime occupation in the elderly. *Int. Epidemiol.* 1993; 22: 848-854.
47. *Omenaas E., Bakke P., Eide G.E. et al.* Total serum IgE and FEV₁ by respiratory symptoms and obstructive lung disease in adults of a Norwegian community. *Clin. Exp. Allergy* 1995; 25: 682-689.
48. *Packer J.E., Slater T.F., Willson R.L.* Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature* 1979; 278: 737-738.
49. *Post W.K., Heederik D., Kromhout H., Kromhout D.* Occupational exposures estimated by a population specific job exposure matrix and 25 year incidence rate of chronic nonspecific lung disease (CNSLD) — The Zutphen study. *Eur Respir. J.* 1994; 7: 1048-1055.
50. *Prescott E., Bjerg A.M., Andersen P.K. et al.* Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Ibid.* 1997; 10 (4): 822-827.
51. *Prescott E., Lange P., Vestbo J.* Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Ibid.* 1999; 13 (5): 1109-1114.
52. *Prescott E., Lange P., Vestbo J.* Socioeconomic status, lung function and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2000; 54: 737-741.
53. *Rijcken B., Britton J.* Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. / Management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Monograph.* 1998; 3(7): 41-73.
54. *Sandford A.J., Weir T.D., Pare P.D.* Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1380-1391.
55. *Sandford A.J., Pare P.D.* Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2000; 21 (4): 633-643.
56. *Satterthwaite S.J.* The right time to give up. Advising women on smoking in pregnancy. *Prof. Nurse* 1993; 8 (4): 244-246.
57. *Schwartz J., Weiss S.T.* Relationship between dietary vitamin C intake and pulmonary function in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 59: 110-114.
58. *Schwartz J.* Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease. *Ibid.* 2000; 71(suppl.): 393-396.
59. *Sherrill D.L., Lebowitz M.D. et al.* Longitudinal evaluation of the association between pulmonary function and total serum IgE. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 98-102.
60. *Sibile Y., Reynolds H.Y.* Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung disease and injury. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 471-501.
61. *Silverman E.K.* Genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Novartis Found. Symp.* 2001; 234: 45-58; discus. 58-64.
62. *Smid T., Heederik D., Houba R., Quanjer P.H.* Dust and endotoxin-related respiratory effects in the animal feed industry. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1474-1479.
63. *Smit H.A., Grievink L., Tabak C.* Dietary influences on chronic obstructive lung disease and asthma: a review of the epidemiological evidence. *Proc. Nutr. Soc.* 1999; 58 (2): 309-319.
64. *Smit H.A., Ocke M.C., Heederik D. et al.* Diet and chronic obstructive pulmonary disease: independent beneficial effects of fruits, whole grains, and alcohol (the MORGEN study). *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31 (5): 747-755.
65. *Snider G.L.* Chronic obstructive pulmonary disease: risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Ann. Rev. Med.* 1989; 40: 411-429.
66. *Snider G.L.* Emphysema: the first two centuries and beyond. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1615-1622.
67. *Soyseth V., Kongerud J., Boe J.* Postnatal maternal smoking increases the prevalence of asthma but not of bronchial hyperresponsiveness or atopy in their children. *Chest* 1995; 107 (2): 389-394.
68. *Stein C.E., Kumaran K., Fall C.H. et al.* Relation of fetal growth to adult lung function in south India. *Thorax* 1997; 52: 895-899.
69. *Tabak C., Smit H.A., Rasanen L. et al.* Dietary factors and pulmonary function: a cross sectional study in middle aged men from three European countries. *Ibid.* 1999; 54: 1021-1026.
70. *Tabak C., Arts I.C., Smit H.A. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones: the MORGEN Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (1): 61-64.
71. *Tager I.B., Hanrahan J.P., Tosteson T.D. et al.* Lung function, pre- and postnatal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 811-817.
72. *Viegi G., Prediletto R., Paoletti P. et al.* Respiratory effects of occupational exposure in a general population sample in north Italy. *Ibid.* 1991; 143 (3): 510-515.
73. *Xu X., Weiss S.T., Rijcken B., Schouten J.P.* Smoking changes in smoking habits, and rate of decline in FEV₁: new insight into gender differences. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1056-1061.
74. *Young S., Arnott J., Le Souef P.N., Landau L.I.* Flow limitation during tidal expiration in symptom-free infants and the subsequent development of asthma. *J. Paediatr.* 1994; 124 (5, pt 1): 681-688.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК [616.233-06:616.248]-002.2-091

Г.Г.Кругликов, Б.Т.Величковский, А.Г.Чучалин

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

Российский государственный медицинский университет, Москва

PATHOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

G.G.Kruglikov, B.T.Velichkovsky, A.G.Chuchalin

Summary

Based on light and electronic microscopic examination of bronchial wall biopsy species the principal pathological features of chronic bronchitis and bronchial asthma were defined. Apart from typical catarrhal changes and the ciliary cell substitution for the goblet cells, the hyperplasia of the latter ones and hypersecretion they were as follows: an occurrence of immune inflammation signs with considerable cell infiltration of the bronchial wall by eosinophilic leukocytes and degranulated mast cells and concentration of active plasma cells. Moreover, there was significant sedimentation of structured fibrin with a character striation inside the bronchi.

Резюме

На основании светооптического и электронно-микроскопического исследования биоптатов стенки бронхов определены основные морфофункциональные особенности хронического бронхита и бронхиальной астмы. Наряду с развитием типичных катаральных изменений с замещением реснитчатых клеток бокаловидными в состоянии гиперплазии и гиперсекреции они заключаются в появлении морфологических признаков иммунного воспаления со значительной клеточной инфильтрацией стенки бронхов эозинофильными лейкоцитами и тучными клетками в стадии дегрануляции, а также накоплением активных плазматических клеток. Кроме того, в просвете бронхов наблюдается выпадение больших масс структурированного фибрина с характерной исчерченностью.

С ростом распространенности хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ) особую актуальность приобретают исследования двух основных заболеваний, протекающих с нарушением проходимости воздухоносных путей, — хронического обструктивного бронхита (ХОБ) и бронхиальной астмы (БА). Среди всех заболеваний органов дыхания именно эти 2 патологических процесса являются наиболее частой причиной ранней инвалидности и высокой смертности больных [4]. Несмотря на огромное медико-социальное значение ХОБ и БА некоторые стороны патогенеза этих заболеваний остаются невыясненными. Так, по сегодняшний день сложным вопросом остается роль аллергических реакций в развитии ХОБ. Некоторые авторы подчеркивают, что в основе ХОБ лежит хроническое воспаление бронхов неаллергической природы [2,6]. Однако, согласно голландской теории развития ХОБЛ, повышенная реактивность дыхательных путей и высокие значе-

ния эозинофилии могут наблюдаться как при БА, так и при ХОБ. По мнению *А.Г.Чучалина* [5] повышение числа эозинофилов не является основанием для установления диагноза БА, гиперэозинофилия может регистрироваться и у больных ХОБЛ.

Морфологические изменения в органах дыхания, как правило, не только облегчают постановку диагноза заболевания и выбор рациональной схемы лечения, но и позволяют более обоснованно судить о природе патологического процесса [3,6].

Цель работы заключалась в изучении морфологических изменений слизистой оболочки стенки бронхов при хроническом бронхите и бронхиальной астме.

Материал для исследования был получен с помощью чрезбронхиальной биопсии легких у 6 больных (5 женщин и 1 мужчина) среднего возраста, не курящих и не имевших профессионального контакта с производственной пылью или токсическими веществами. Вместе с тем у всех больных прежде отмеча-

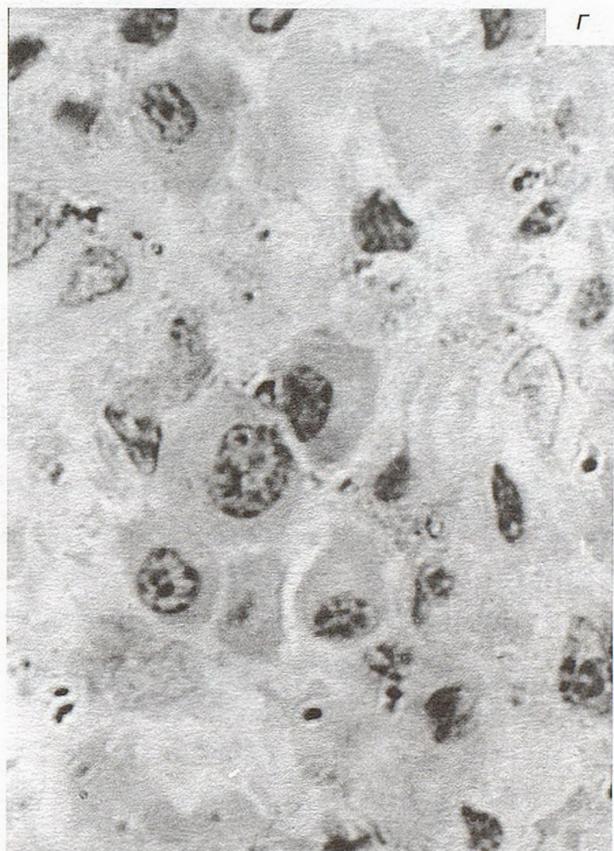
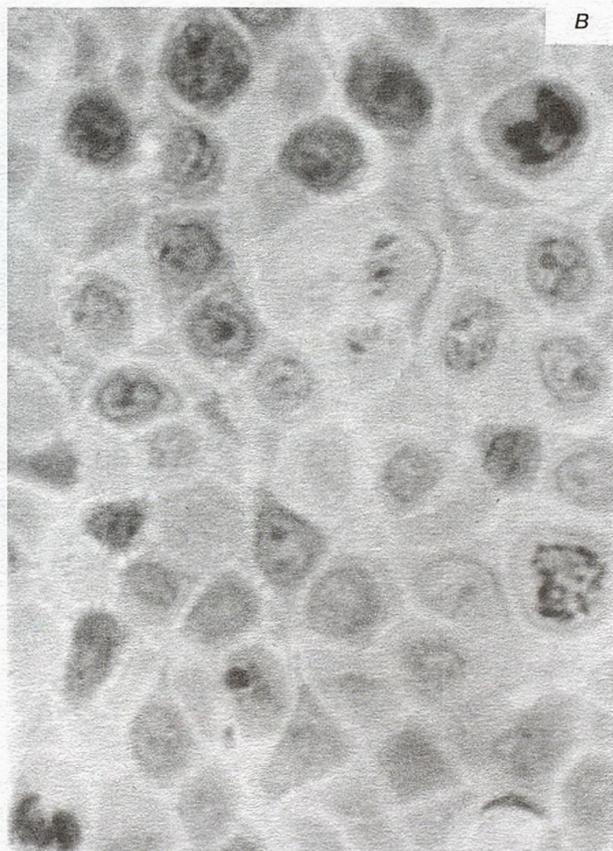
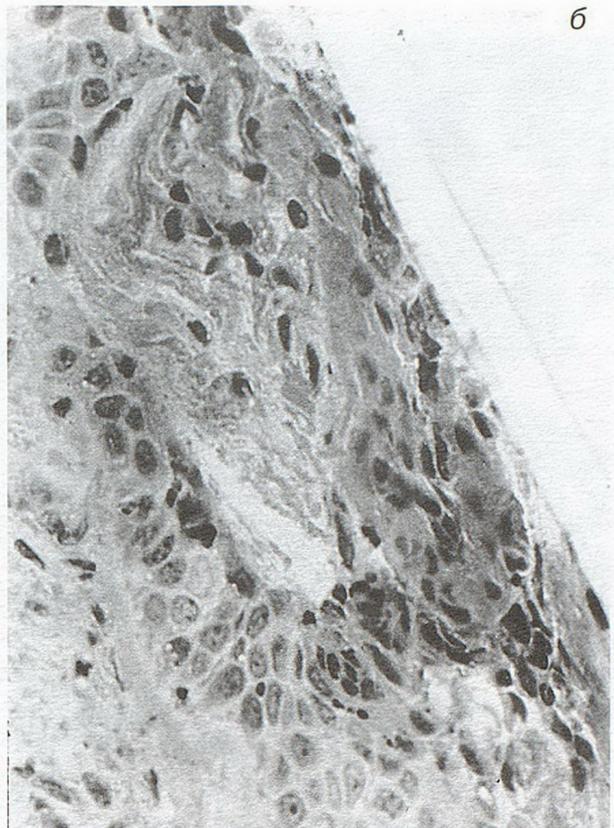


Рис. 1. Строение стенки бронха при хроническом бронхите и бронхиальной астме.

а — замещение реснитчатого эпителия бокаловидными клетками, ув. 180; б — формирование многослойного эпителия с участком некроза, ув. 270; в — многослойный эпителий и митозы в клетках шипового слоя, ув. 600; г — группа плазматических клеток в слизистой оболочке, ув. 600. Полутолстые срезы окрашенные метиленовым синим с фуксином.

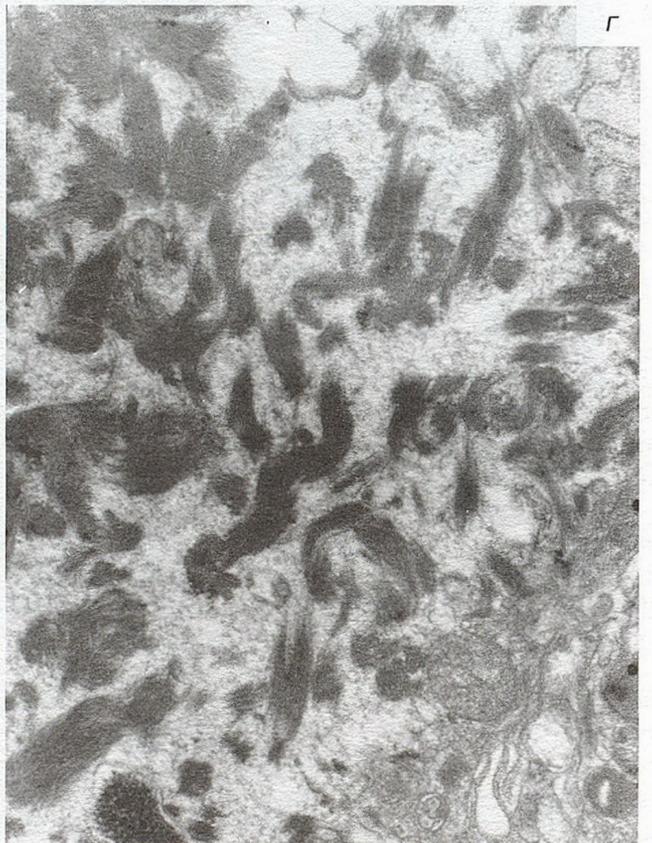


Рис.2. Электронная микроскопия клеток стенки бронха и отложений фибрина при хроническом бронхите и бронхиальной астме.

а — реснитчатая клетка с выраженным комплексом Гольджи и формированием темных гранул и светлых вакуолей, ув. 10 000; б — многослойный эпителий, расширенные межклеточные пространства заполнены отеочной жидкостью, ув. 3000; в — бокаловидная клетка, заполненная слизистым секретом, ув. 3000; г — волокна фибрина и слизь в просвете бронха, ув. 3000.

лись те или иные проявления внелегочной аллергии. Для электронной микроскопии кусочки биоптатов фиксировали в глутаральдегиде и OsO₄. Для световой микроскопии готовили полутонкие срезы.

Гистологическая картина оказалась типичной для хронического катарального бронхита [1,2]. В эпителии стенки бронхов наблюдалось увеличение числа бокаловидных клеток, замещение ими реснитчатых клеток. У некоторых больных процесс развития бокаловидных клеток приобретал тотальный характер. В результате поверхность бронха становилась почти полностью выстланной бокаловидными клетками, находящимися в стадии повышенной секреции (рис.1, а). Клетки значительно увеличены в размерах, в цитоплазме отмечается слияние отдельных секреторных вакуолей в обширные конгломераты, отесняющие органеллы в базальную часть, в область ядра (рис.2, в).

При более тяжелых формах заболевания в ряде участков реснитчатые и бокаловидные клетки замещаются многослойным плоским эпителием. Вначале выявляются локальные зоны с выраженной деструкцией. На месте клеток, подвергшихся аутолизу, образуется мелкозернистый материал. Дефекты ткани восполняются новообразованными клетками базального слоя, интенсивно делящимся митозом. Таким образом, происходит метаплазия многорядного реснитчатого эпителия в многослойный плоский неороговевающий эпителий (рис.1, в, г). Межклеточные пространства новообразованного многослойного плоского эпителия расширены и заполнены отечной жидкостью. В частично сохранившемся реснитчатом эпителии выявляются значительные внутриклеточные изменения. Происходит десквамация ресничек в просвет бронхов, а в цитоплазме наблюдаются интенсивные секреторные процессы. На это указывает очень хорошо развитый комплекс Гольджи с большим числом мембранных структур и расширенных цистерн, заполненных секретом. В цитоплазме реснитчатых клеток, лишенных ресничек и сохранивших только их базальные тельца, содержатся секреторные гранулы двух типов: мелкие гранулы с повышенной электронной плотностью располагаются непосредственно в области комплекса Гольджи, а крупные вакуоли с незначительной электронной плотностью, характерной для слизистого секрета, выявляются в апикальной части. Такие клетки богаты набухшими митохондриями с небольшим числом крист (рис.2, а).

В соединительной ткани стенки бронхов выявляются все структурные компоненты хронического воспаления. Сосуды микроциркуляторного русла расширены, имеет место экссудация плазмы крови в межклеточное вещество путем образования многочисленных пиноцитозных пузырьков в эндотелии капилляров и венул. Отечная жидкость пропитывает межклеточное вещество соединительной ткани, и сквозь базальную мембрану эпителия поступает в расширенные межклеточные пространства эпителиоцитов и далее в просвет бронхов (рис.2, б). В сосудах и соединительной ткани содержатся большое ко-

личество полиморфно-ядерных лейкоцитов, особенно эозинофилов, а также тучные клетки. Большинство эозинофилов и тучных клеток находятся в стадии дегрануляции и внутриклеточной дезинтеграции гранул. Преобладание числа эозинофилов над нейтрофилами выявляется и в белково-слизистом содержимом в просветах бронхов. Макрофаги располагаются периваскулярно, в них виден фагоцитированный материал. В подслизистом слое отмечается инфильтрация многочисленными плазматическими клетками, цитоплазма которых заполнена хорошо развитой гранулярной эндоплазматической сетью с расширенными цистернами, содержащими хлопьевидный секрет. Скопление плазматических клеток с признаками активно протекающих метаболических процессов указывает на пролиферацию и дифференцировку клеток В-лимфоцитарного ряда (рис.1, г).

В просвете бронхов, вместе с обильным слизистым секретом из многочисленных бокаловидных клеток и гипертрофированных бронхиальных желез, клеточными элементами и клеточным детритом, выявляются также большие массы структурированного фибрина с характерной исчерченностью волокон (рис.2, г). Выпадение фибрина еще больше нарушает работу и без того поврежденного мукоцилиарного аппарата. Большие белково-слизистые массы, закрывающие просвет бронхов, затрудняют воздухообмен, способствуют развитию эмфиземы и облегчают возникновение инфекционного процесса.

Преобладание в составе клеточных элементов, инфильтрирующих отечную стенку бронхов, эозинофильных лейкоцитов и тучных клеток в стадии дегрануляции, а также накопление плазматических клеток с активной секрецией следует расценивать как морфологическое отражение развития астмы при хроническом бронхите.

Выявленные на основании проведенных гистологических и электронно-микроскопических исследований основные структурно-функциональные особенности развития хронического бронхита и бронхиальной астмы могут служить дополнительным, объективным критерием для постановки диагноза и назначения рациональной терапии указанных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коровина О.В., Бобков А.Г., Совченко С.Л. и др. Клинико-морфологическая характеристика различных форм хронического бронхита. Пульмонология 1991; 4: 41-44.
2. Непомнящих Г.И. Патологическая анатомия и ультраструктура бронхов при хроническом воспалении легких. Новосибирск: Наука; 1979.
3. Черняев А.Л. Хронические обструктивные болезни легких. В кн.: Ерохин В.В., Романова Л.К. (ред.) Клеточная биология легких в норме и патологии. М.: Медицина; 2000. 357-377.
4. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бино; 2000.
5. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. М.: Колор Ит Студио; 2001.
6. Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Хмелькова П.Г. Хронический обструктивный бронхит: Метод. рекомендации. М.: О-во пульмонологов РФ; 1997.

Н.Н.Бримкулов, Д.В.Винников

ОСОБЕННОСТИ ТАБАЧНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Медицинский факультет Кыргызско-Российского (Славянского) университета;
Кыргызский астма-центр, Бишкек

SMOKING DEPENDENCE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

N.N.Brimkulov, D.V.Vinnikov

Summary

Aiming to estimate smoking behavior and nicotine addiction in smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) compared with smokers not having COPD symptoms, 166 COPD patients were examined comprising 146 smokers (aged 20–55 yrs) and 115 smokers without COPD as a control group. They were experienced to the Fagerstrom test, a motivation to quit test, ventilation and exhaled carbon monoxide assessment. Nicotine dependence in the smoking COPD patients was different from that in the persons without COPD. It also differed in various COPD severity. The motivation to quit was maximal in COPD stage II. The exhaled carbon monoxide should be implemented to verify the nicotine dependence.

Резюме

С целью изучения особенностей табачной зависимости у курящих больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) по сравнению с курящими, не имеющими симптомов ХОБЛ, обследовано 166 больных ХОБЛ, в том числе 146 курящих, в возрасте от 20 до 55 лет, и группа контроля — 115 курящих без признаков ХОБЛ. Кроме анкетирования с помощью теста Фагерстрема и теста прекращения курения изучали вентиляционные показатели и содержание выдыхаемого монооксида углерода. В отличие от курящих без симптомов ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ выявлены особенности табачной зависимости, которые отмечались и в группах с различной степенью тяжести ХОБЛ. Мотивация к прекращению курения была большей у пациентов со средней тяжестью ХОБЛ. Метод измерения монооксида углерода газа должен обязательно применяться при оценке степени зависимости.

Курение является причиной развития более чем 25 заболеваний, одним из которых является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Многочисленные исследования последних лет признают курение установленным фактором развития этого заболевания [9]. Курильщики имеют значительно большую частоту респираторных симптомов, нарушений вентиляции, большее годовое снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и больший показатель смертности от ХОБЛ, чем некурящие [6].

Больные ХОБЛ, несмотря на наличие у них заболевания, вызванного курением, продолжают курить из-за табачной зависимости, которая имеет ряд характеристик, доступных для оценки и сравнения. Табачная зависимость значительно различается у разных контингентов курильщиков и степень этой зависимости определяется многими факторами. Табачная зависимость у больных ХОБЛ имеет свои особенности, которые и влияют на степень прогрессирования самого заболевания.

Целью исследования было изучение особенностей табачной зависимости у курящих больных ХОБЛ и сравнение ее с таковой у курящих лиц, не имеющих симптомов ХОБЛ.

Материал и методы

Обследовано 166 больных ХОБЛ, в том числе 146 курящих, в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст $37,2 \pm 7,2$ года), работников промышленного предприятия. Группа контроля состояла из 115 курящих без признаков ХОБЛ (средний возраст $36,9 \pm 7,5$ года) работников того же предприятия. Общая характеристика обследованных лиц приведена в табл.1.

Рандомизация больных из списка работников предприятия проводилась методом случайной выборки с помощью компьютерной программы. Согласно программе *GOLD* [6], ХОБЛ диагностировалось при наличии у больных персистирующего кашля и отделения мокроты при установленных факторах риска

Таблица 1

Характеристика групп пациентов (n=281)

Показатель	Средняя величина
Мужчины/женщины	248/33
Рост, см	171,0±8,53
Масса тела, кг	72,6±12,88
ИМТ, кг/м ²	24,9±5,27
Возраст, годы	37,1±7,35
МСВ, л/мин	591,8±122,1
МСВ, % от должной	96,82±17,63
ОФВ ₁ , л	3,41±0,77
ОФВ ₁ , % от должной	99,96±19,84
Выдыхаемый СО, ррт	19,88±9,96

Примечание. Здесь и в табл.2: данные указаны в виде средних величин ± среднеквадратичное отклонение, ИМТ — индекс массы тела; МСВ — максимальная скорость выдоха; СО — монооксид углерода.

даже при нормальных показателях МСВ и ОФВ₁ (стадия 0 ХОБЛ).

Больные ХОБЛ были разделены на 2 группы: 1-я группа включала больных с 0 и I стадией заболева-

ния, согласно GOLD, при которых обязательно наличие симптомов заболевания, а ОФВ₁ составлял не менее 80% от должной величины. 2-я группа включала больных со средней тяжестью заболевания (стадия II), при котором при наличии симптомов заболевания ОФВ₁ составлял от 30 до 80% от должной величины.

Во время исследования пациенты заполняли анкеты для определения степени табачной зависимости, а также проводили измерение содержания угарного газа (СО) в выдыхаемом воздухе и МСВ, и ОФВ₁.

Исследование табачной зависимости проводилось с помощью теста Фагерстрема, где сумма баллов ответа варьировала от 0 до 11 [3], теста мотивации прекращения курения с суммой баллов от 0 до 8 [1]. Тест Фагерстрема позволяет определить степень зависимости пациента по следующей шкале: 0–2 балла — очень низкая зависимость; 3–4 балла — низкая зависимость; 5 баллов — средняя зависимость; 6 баллов и более — высокая зависимость. Предварительно задавался вопрос: курите ли вы?, ответ на который служил критерием отнесения пациента к группе курящих или некурящих. Анкета заполнялась самостоятельно. Оценка тяжести клинических симптомов проводилась по шкалам: кашель — по 4-балльной (0 — отсутствие, 1 — редкий, 2 — умеренный, 3 — сильный); мокрота — по 2-балльной (есть, нет), характер мокроты — по 4-балльной и одышка — по 4-балльной.

Таблица 2

Распределение курящих и некурящих больных ХОБЛ

Показатель	Курящие больные ХОБЛ		Некурящие больные ХОБЛ	
	муж. (n=136)	жен. (n=10)	муж. (n=12)	жен. (n=8)
Рост, см	172,9±5,85	164,1±6,56	173,5±6,36	157,5±6,37*
Масса тела, кг	74,75±14,28	64,10±10,12	75,50±7,93	57,88±7,24
ИМТ, кг/м ²	24,95±4,14	23,8±3,21	25,1±2,45	23,3±2,19
Возраст, годы	37,49±7,02	35,00±4,92	34,42±10,77	39,75±6,34*
Количество сигарет (для некурящих — в прошлом куривших)	16,41±6,95	10,40±4,58	11,70±8,04*	—
Кашель	2,43±0,57	2,20±0,42	2,08±0,29*	2,25±0,46
Характер мокроты	1,52±0,50	1,50±0,53	1,33±0,49	1,25±0,46
Одышка	1,74±0,53	1,60±0,52	1,67±0,49	1,25±0,46
МСВ, л/мин	581,4±113,1	456,8±100,9	608,3±78,55	452,5±34,23
МСВ, % от должной	92,56±17,65	92,60±18,92	98,58±12,24	94,81±7,35
ОФВ ₁ , л	3,46±0,71	2,58±0,58	3,56±0,66	2,62±0,29
ОФВ ₁ , % от должного	100,6±18,24	78,67±14,34	101,5±18,94	88,90±9,29*
Выдыхаемый СО, ррт	22,34±9,32	20,50±9,18	6,00±2,00*	5,00±1,41*

Примечание. * — достоверные различия между курящими и некурящими соответствующих половых групп.

Результаты и обсуждение

МСВ и ОФВ₁ измеряли с помощью переносного спирометра *MicroMedical 3300* (Великобритания) согласно прилагаемой инструкции и с учетом Европейских рекомендаций [2,7].

Измерение уровня СО проводили с помощью портативного аппарата *Smokerlyzer piCO* ("*Bedfont Scientific Ltd*", Англия), который измерялся в частях на миллион (ppm), измерение проводилось не ранее чем через 15 мин после последней выкуренной сигареты. Согласно рекомендациям по измерению уровня СО у курильщиков [4–5], уровень монооксида углерода менее 10 ppm позволил отнести человека к некурящим, если он утверждает то же. К "слабым" курильщикам относили людей, имеющих от 11 до 20 ppm СО, к "умеренным" — от 21 до 40 ppm. Однако к некурящим также относили людей, утверждавших, что они не курят, но у которых содержание СО составляло от 10 до 20 ppm.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного пакета функций *Microsoft Excel*. Данные представлены в виде средних величин ± среднее квадратичное отклонение. Для выявления достоверности различий применялся двухпарный *t*-тест, значения $p < 0,05$ считались достоверными.

Подавляющее большинство больных ХОБЛ составили курящие со средним стажем $17,4 \pm 7,5$ года и средним количеством сигарет 16 ± 7 (табл.2). В целом по всей группе ХОБЛ выявилось значительное преобладание курящих мужчин над остальными группами (см. табл.2). Исследуемые группы почти не различались по антропометрическим данным. Между курящими и некурящими женщинами выявились достоверные различия в среднем росте, возрасте, проценте снижения ОФВ₁ и уровне СО, а у мужчин — в среднем количестве сигарет, частоте кашля и уровне СО. Некурящие женщины были старше курящих, хотя у мужчин проявилась обратная закономерность. Курящие в настоящее время больные ХОБЛ курят большее количество сигарет, чем курившие в прошлом, а ныне не курящие больные ХОБЛ.

В группе курящих больных отмечается значительно большая частота респираторных симптомов, чем в группе некурящих. Так, среди курящих мужчин отмечается достоверно более выраженный кашель, нежели среди некурящих, и хотя различия в характере мокроты и одышке недостоверны, все же тяжесть этих симптомов больше среди курящих. Эти данные явля-

Таблица 3

Характеристика больных ХОБЛ в сравнении с курильщиками без ХОБЛ

Показатель	ХОБЛ		Контроль (курящие без ХОБЛ) (n=115) (3)	P ₁₋₂	P ₃₋₂
	стадия 0 (n=121) (1)	стадия II (n=25) (2)			
Мужчины/женщины	115/6	21/4	100/15		
Рост, см	172,6±5,99	170,6±7,42	170,2±10,30	0,07	0,43
Масса тела, кг	73,70±11,00	75,56±24,93	71,48±10,91	0,28	0,1
ИМТ, кг/м ²	24,7±3,00	25,8±7,42	25,0±6,78	0,12	0,30
Возраст, годы	37,17±7,17	38,08±5,63	36,91±7,53	0,27	0,23
Количество сигарет	16,17±7,19	15,20±5,85	12,18±7,75	0,27	0,034
Тест Фагерстрема	3,83±2,40	3,72±2,25	2,41±2,19	0,42	0,004
Мотивация прекращения курения	5,73±1,69	6,08±1,73	5,33±1,85	0,17	0,03
Стаж курения, годы	17,22±7,67	18,36±7,33	15,05±8,27	0,25	0,03
Кашель	2,41±0,56	2,44±0,58	1,00±0,00	0,41	—
Мокрота	2,00±0,00	2,00±0,00	1,00±0,00	—	—
Характер мокроты	1,55±0,50	1,40±0,50	—	0,09	—
Одышка	1,69±0,55	1,88±0,44	1,33±0,51	0,056	$8,2 \cdot 10^{-7}$
МСВ, л/мин	593,6±103,9	472,5±122,8	623,8±126,0	$4 \cdot 10^{-7}$	$1,0 \cdot 10^{-7}$
МСВ, % от должной	95,56±15,90	78,03±18,93	102,18±17,19	$1,5 \cdot 10^{-6}$	$2,4 \cdot 10^{-9}$
ОФВ ₁ , л	3,61±0,60	2,37±0,31	3,46±0,82	$2 \cdot 10^{-18}$	$6,9 \cdot 10^{-10}$
ОФВ ₁ , % от должного	105,0±14,61	70,56±6,59	101,6±21,56	$1,7 \cdot 10^{-22}$	$2,8 \cdot 10^{-11}$
СО, ppm	22,45±9,45	21,08±8,59	19,41±9,51	0,25	0,21

ются подтверждением тому, что курение неизбежно ведет к возникновению более тяжелого бронхита.

Спирометрические данные подтверждают это положение: курящие больные ХОБЛ показали большее снижение МСВ и ОФВ₁ по сравнению с некурящими. Наибольшее снижение ОФВ₁ (78,7±14,3%) отмечается среди курящих женщин, в то время как курящие мужчины показали большее снижение МСВ (92,6±17,7%), чем ОФВ₁. Так как снижение ОФВ₁ является более прогностически неблагоприятным фактором ХОБЛ [8,9], можно заключить, что течение ХОБЛ у курящих женщин неблагоприятное. Это подтверждают ранее полученные данные о большей чувствительности женщин к повреждающему действию табачного дыма [11].

Измерение уровня СО показало, что у курящих почти в 4 раза больше содержание СО в выдыхаемом воздухе, что значительно утяжеляет течение заболевания. Известно, что способность СО связываться с гемоглобином в 200 раз сильнее, чем кислорода, поэтому вдыхание этого газа с сигаретным дымом приводит к замещению свободных "вакансий" гемоглобина и усугублению кислородного голодания, что приводит к еще большей дыхательной недостаточности. Женщины курят меньше сигарет и поэтому у них меньше содержание СО в выдыхаемом воздухе. При делении больных ХОБЛ по стадиям заболевания (табл.3) обнаруживается прямая зависимость мотивации прекращения курения от стадии заболевания. Наименьшая мотивация прекращения курения отмечается у лиц без ХОБЛ, так как у них меньше выражены симптомы заболевания, что прямо связано со стажем курения. Чем больше стаж курения, тем большее количество сигарет курят больные, больше их никотиновая зависимость (тест Фагерстрема) и они предъявляют большее количество жалоб. Однако по мере роста тяжести заболевания отмечается снижение количества сигарет и теста Фагерстрема и уровня СО соответственно, что связано, видимо, с "осознанием" больными, что курение является причиной развития заболевания и прекращение курения может привести к приостановке его прогрессирования. Однако вызванное курением заболевание не регрессирует у больных со II стадией заболевания, несмотря на снижение интенсивности курения, отмечается самое выраженное снижение МСВ и ОФВ₁, что отражается таким симптомом, как одышка.

Таким образом, табачная зависимость у больных ХОБЛ имеет существенные особенности, которые необходимо учитывать при разработке эффективных программ отвыкания от курения. Поэтому такие исследования имеют важное значение при осуществлении реабилитационных программ, где для определения степени никотиновой зависимости необходимо применение унифицированных тестов. В настоящее время целесообразно применение методов инструментальной верификации данных тестов, таких как определение содержания котинина в плазме, слюне, волосе, а также выдыхаемого СО. Последний метод

имеет определенные преимущества, в первую очередь в том, что дает мгновенный результат, неинвазивен, легко осуществим в любых условиях, а результат коррелирует не только с количеством сигарет, но и со степенью табачной зависимости.

Выводы

1. Среди больных ХОБЛ преобладают курящие мужчины (136/166, 81,9%).
2. В отличие от некурящих у курящих больных ХОБЛ отмечаются большая частота кашля и одышки, выраженное снижение МСВ и ОФВ₁ и повышение уровня СО в выдыхаемом воздухе.
3. Курящие больные ХОБЛ по сравнению с контрольной группой курящих без симптомов ХОБЛ курят больше, имеют больший стаж курения, большую степень табачной зависимости по тесту Фагерстрема и наибольшую мотивацию к прекращению курения. Мотивация к прекращению курения была большей у пациентов со средней тяжестью ХОБЛ.
4. Нарушения вентиляции более выражены у больных со стадией II по GOLD, несмотря на снижение интенсивности курения и степени табачной зависимости при прогрессировании заболевания. Поэтому в комплексную программу отвыкания от курения таких больных обязательно должно быть включено лечение хронического бронхита курильщика.
5. Женщины, курящие достоверно меньше сигарет, чем мужчины (10,40±4,58 против 16,41±6,95, $p<0,05$), и соответственно имеющие меньший уровень СО в выдыхаемом воздухе (20,50±9,18 ppm против 22,34±9,32 ppm), тем не менее продемонстрировали большее снижение ОФВ₁ (78,67±14,34 ppm против 100,6±18,24 ppm).

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М. Практическое руководство по лечению табачной зависимости. Рус. мед. журн. 2001; 9 (21): 904-911.
2. Berglund E., Birath G., Bjure J. et al. Spirometric studies in normal subjects. I. Forced expirograms in subjects between 7 and 70 years of age. Acta Med. Scand.1963; 173: 185-191.
3. Fagerstrom K., Heatherton T.F., Kozlowski L.T. Nicotine addiction and its assessment. Ear Nose Throat J.1991; 69: 763-768
4. Fife C.E., Otto G.H., Koch S. et al. A noninvasive method for rapid diagnosis for carbon monoxide poisoning. Intern. J. Emerg. Intens. Med. 2001; 5 (2): 115-121.
5. Jarvis M.J., Russel M.A., Saloojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. Br. Med. J. 1980; 281: 484-485.
6. National Institutes of Health. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI Publ. No.2701. April 2001.
7. Quanjer P.H. Standardized lung function testing. Report of the working party on standardization of lung function tests. European Community for Coal and Steel. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1983; 19 (suppl.16): 1-95.
8. Skwarski K., MacNee W., Wraith P.K. et al. Predictors of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with longterm oxygen therapy. Chest. 1991; 100 (6): 522-527.

9. *Trulock E.P.* Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *Ibid.* 1998; 113 (4): 269S–276S.
10. US Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1984. 320.

11. *Xu X., Weiss S.T., Rijcken B., Schouten J.P.* Association of smoking and changes in smoking habits with rate of decline in FEV₁: new insight into gender differences. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1056–1061.

Поступила 23.07.02

© ПРИХОДЬКО А.Г., ПЕРЕЛЬМАН Ю.М., 2003

УДК 616.233–002.2–092

А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман

ХОЛОДОВАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания
Сибирского отделения РАМН, Благовещенск

AIRWAY COLD REACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS

A.G.Prikhodko, Yu.M.Perelman

Summary

To investigate cold airway reactivity we observed 88 patients with chronic bronchitis. The cold airway hyper-reactivity revealed by cold isocapnic hyperventilation was established to take place in one third of the patients and was represented by a set of clinical symptoms. The severity of subsequent bronchial constriction depended on an initial airway patency, a level of ventilation and the temperature fall during the cold provocation.

Резюме

С целью изучения чувствительности рецепторного аппарата дыхательных путей к холодовому воздействию и разработки на этой основе диагностических критериев обследовано 88 больных хроническим бронхитом. Установлено, что у трети из них имела место холодовая гиперреактивность дыхательных путей, которая проявлялась совокупностью клинических симптомов и была выявлена с помощью изокапнической гипервентиляции холодным воздухом. Степень последующей бронхоконстрикторной реакции зависит от исходной бронхиальной проходимости, уровня вентиляции и снижения температуры при холодной провокации.

Повышенная реактивность дыхательных путей является облигатным признаком бронхиальной астмы [7]. Вместе с тем показано, что у значительной части больных хроническим бронхитом (ХБ) также имеет место бронхиальная гиперреактивность [4]. Известно бронхоконстрикторное действие холодного воздуха на чувствительных к нему лиц. На этом основано использование с целью диагностики холодной гиперреактивности дыхательных путей пробы с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ) [9].

При адаптации к холоду система внешнего дыхания испытывает значительное напряжение. Адаптивные сдвиги прежде всего направлены на снижение респираторных теплопотерь и защиту дыхательных путей от холодового поражения [8]. У больных ХБ воспалительные изменения в дыхательных путях могут способствовать увеличению их реактивности, а также служить предрасполагающим фактором для возникновения холодовой бронхоконстрикции [3].

Цель этой работы заключалась в клинко-физиологической характеристике холодовой реактивности дыхательных путей у больных ХБ и разработке на этой основе критериев ее диагностики.

Для проведения холодной бронхопровокационной пробы нами [5] усовершенствовано устройство [2] для охлаждения вдыхаемого воздуха, которое было включено в состав инструментального комплекса для кардиореспираторных исследований фирмы "Эрих Егер" (Германия). Источником холодного воздуха служил модифицированный кондиционер БК-1500, снабженный системами для термо- и спирометрии, газоанализа. Контроль над температурой вентилируемого воздуха осуществлялся в реальном масштабе времени с помощью двух малоинерционных термисторов, встроенных в V-образную клапанную коробку и расположенных непосредственно у рта испытуемого. Присоединение устройства к пневмотахографу обеспечивало непрерывное измерение параметров вентиляции: минутного объема дыхания, частоты ды-

хания (ЧД), дыхательного объема. Значения усреднялись за каждые 10 с, а через 3 мин регистрация их прекращалась.

Проба проводилась путем гипервентиляции в течение 3 мин охлажденной до -20°C воздушной смесью, содержащей 5% CO_2 . Эта концентрация CO_2 во вдыхаемом воздухе была достаточной для того, чтобы поддерживать pCO_2 на эукапническом уровне во избежание бронхоконстрикторного влияния гипоксии. Уровень вентиляции задавался строго индивидуально и соответствовал 60% от должной максимальной вентиляции легких (ДМВЛ), рассчитанной по формуле: $\text{ДМВЛ} = \text{должная ОФВ}_1 \cdot 35$. Продолжительность и уровень вентиляции были выбраны в соответствии с рекомендациями [9]. Цель, которую мы преследовали при этом, — получение максимальной бронхоконстрикторной реакции при минимальном усилии со стороны обследуемого. Особенностью пробы являлось то, что испытуемый поддерживал заданную глубину и ЧД стабильными на протяжении всего исследования. ЧД задавалась с помощью метронома, а глубина — по амплитуде спирограммы на экране осциллоскопа, соединенного с пневмотахографом. При этом обследуемый располагался таким образом, чтобы самостоятельно визуальным образом по амплитуде спирограммы на экране контролировать глубину дыхания с одновременно навязываемой частотой.

Вентиляционная функция до и после холодной провокации оценивалась по данным кривой поток-объем форсированного выдоха (ПОФВ), рассчитывалась разница между абсолютными значениями показателей до и после ИГХВ в % от исходной величины. Контрольные исследования выполнялись перед началом холодной провокации и после нее на 1, 5, 30-й минутах восстановительного периода.

Для исследования неспецифической реактивности бронхов проводилась ингаляционная проба с 0,1% раствором ацетилхолина хлорида (АХ) и бронходилатационная проба с беротеком.

Статистический анализ проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по критерию Стьюдента (t), использованием корреляционного и дискриминантного анализов. Сравнение частот альтернативного распределения проводили по критерию χ^2 Пирсона.

Нами обследовано 88 больных ХБ, в том числе 50 больных хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) и 38 хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ). Контрольная группа включала 26 здоровых лиц. Во избежание влияния суточных ритмов все больные обследовались в 10 ч, через 2 ч после легкого завтрака. Исключался контакт с холодным воздухом и холодной водой за 1,5–2 ч до исследования, запрещалось курение сигарет за 2 ч до исследования. Прием лекарственных препаратов отменялся в соответствии с условиями проведения бронхопровокационных проб [10].

Субъективная реакция на холод в зимнее время года была отмечена у 6 (23%) здоровых, 32 (64%)

больных ХНБ и 28 (74%) больных ХОБ. При воздействии холодного воздуха пациенты испытывали затруднение дыхания, кашель, одышку, заложенность и слизистые выделения из носа. У 15 (30%) больных ХНБ и 15 (39%) больных ХОБ эти жалобы оставались в течение 20–30 мин при переходе в теплое помещение. Как показано на рис.1, у больных ХНБ чаще появлялись затруднение носового дыхания и слизистые выделения из носа, тогда как больные ХОБ жаловались на кашель и общее затруднение дыхания.

В ходе проведения холодной провокации уровень развиваемой вентиляции был тесно связан с проходимость дыхательных путей. Больные ХНБ адекватно выполняли навязываемую им вентиляционную нагрузку ($90,9 \pm 2,3\%$), тогда как больные ХОБ не могли достичь заданного уровня вентиляции ($70,9 \pm 4,3\%$) и достоверно отличались от группы здоровых ($101,2 \pm 5,9\%$) и больных ХНБ. У 1 больного ХНБ и 3 больных ХОБ ингаляция холодного воздуха была прекращена в начале гипервентиляции из-за возникшего затруднения дыхания.

Клинические проявления раздражения дыхательных путей после холодной бронхопровокации отмечались у 57% больных ХБ, в том числе у 26 (52%) больных ХНБ и у 24 (63%) ХОБ. Они выражались в большей степени затруднением дыхания, приступообразным кашлем различной интенсивности, одышкой, головокружением, реже болью в грудной клетке и горле, першением. Относительная частота выявления основных симптомов представлена на рис.2. Больные ХОБ достоверно чаще испытывали после провокации затруднение дыхания, тогда как больные ХНБ — кашель. Сравнение результатов холодной пробы с натурными условиями показало, что больные ХНБ в равной степени отвечали кашлем на раздражение дыхательных путей и в меньшей степени имели затруднение дыхания и одышку при произвольной гипервентиляции холодным воздухом. Больные ХОБ практически одинаково часто испытывали

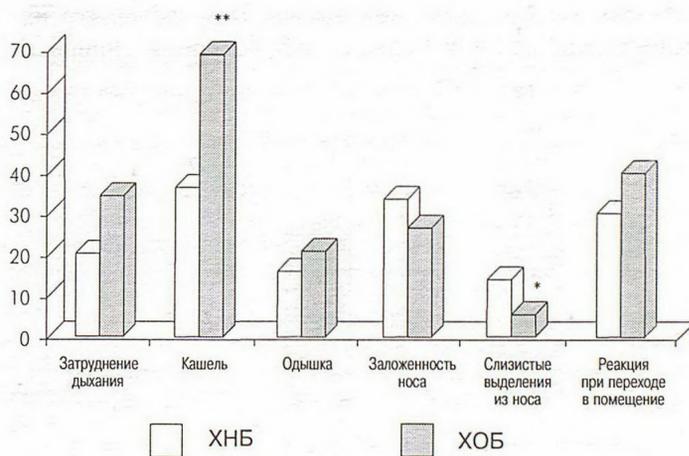


Рис.1. Частота симптомов у больных ХБ при дыхании холодным воздухом в натуральных условиях.

Здесь и далее * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

затруднение дыхания, тогда как кашель и одышка в условиях пробы их беспокоили реже.

При анализе изменений параметров кривой ПОФВ обнаружено, что у больных ХБ имелось высокодостоверное снижение ОФВ₁ через 1 и 5 мин после ИГХВ по сравнению с исходными величинами (см. таблицу). В связи с большим разбросом индивидуальных значений, связанным с разнонаправленными сдвигами скоростных параметров ПОФВ, степень этого снижения в среднем по группам не достигала статистической достоверности по сравнению с группой здоровых лиц. К 30-й минуте отмечалось 2-кратное уменьшение отклонений, свидетельствующее о частичном восстановлении проходимости дыхательных путей, более выраженном у больных ХОБ (ΔОФВ₁ уменьшилась в среднем на 64%, в то время как у больных ХНБ на 42%).

Аналогичные изменения претерпевали и другие показатели кривой ПОФВ, характеризующие проходимость крупных дыхательных путей. Из показателей, характеризующих проходимость дистальных бронхов, лишь у больных ХНБ сразу после провокации отмечалось достоверное снижение МОС₇₅.

У больных ХНБ ΔОФВ₁ достоверно коррелировала со снижением температуры выдыхаемого воздуха в первые 30 с ИГХВ ($r=-0,39, p<0,05$). У больных ХОБ эта зависимость исчезала, но появлялась корреляция с дыхательным объемом во время проведения пробы ($r=-0,40, p<0,05$), что свидетельствовало о зависимости между вентиляционной нагрузкой и степенью последующей бронхоконстрикции.

Аналогичная прямо пропорциональная зависимость респираторных теплопотерь от минутной вентиляции, а также от температуры выдыхаемого воздуха показана у больных бронхиальной астмой [11, 13]. Высказано предположение [14], что охлаждение респираторного тракта может вызывать первоначальную констрикцию бронхиальных сосудов, а в дальнейшем реактивную гиперемию и отек при согревании во время восстановления, изменяя тем самым проходимость дыхательных путей. Однако в отличие от больных бронхиальной астмой в проведенном нами исследовании у больных ХБ во время гипервентиляции происходило постепенное снижение температуры выдыхаемого воздуха и поэтому ожидать реактивную гиперемию и отек в восстановительный период представлялось сомнительным. В то же время реакция на ингаляцию бронходилататора после холодовой бронхопровокации указывает на спазм гладкой мускулатуры как основную причину сужения дыхательных путей [15].

При анализе индивидуальных значений установлено, что измененная реактивность на холодный воздух имела у 54 (61%) больных ХБ. Из них у 36 (41%) больных по разработанным нами ранее критериям [6] выявлена холодовая бронхоконстрикция. Достоверное снижение ОФВ₁ (более чем на 10% от исходного) выявлено у 12 больных ХНБ и 15 больных ХОБ ($\chi^2=2,43, p>0,05$), при этом у 2 больных ХОБ бронхоконстрикторная реакция была поздней (через 30 мин после провокации). У 1 больного ХНБ критерием гиперреактивности дыхательных путей было снижение ПОС и у 1 — жизненной емкости легких. У 7 больных ХОБ о наличии холодовой гиперреактивности также свидетельствовало о снижении ПОС. При этом у 25 больных ХБ выявленная гиперреактивность в соответствии с установленными критериями была отнесена к умеренной степени, у 10 — к значительной и у 1 — к резкой.

Особый интерес представляет тот факт, что у 2 больных ХНБ и у 9 больных ХОБ имелось достоверное улучшение ОФВ₁ после ИГХВ ($\chi^2=7,42; p<0,01$), свидетельствующее о парадоксальном улучшении проходимости крупных дыхательных путей в ответ на холодное воздействие. У 7 больных ХНБ после ИГХВ установлено достоверное увеличение МОС₅₀ и МОС₇₅, свидетельствующее об улучшении проходимости дистальных бронхов. Общее число лиц с зарегистрированной бронходилатацией в ответ на холодное воздействие составило 18 (20%) человек. Скорее всего, у этих больных наступала стойкая вазоконстрикция за счет нарушений в регуляции бронхиального кровотока [12].

Для выявления функциональных параметров, определяющих возникновение бронхоконстрикторной реакции у больных ХБ, нами проведен дискриминантный анализ, в результате которого МОС₅₀ и разность температур выдыхаемого воздуха в начале и в конце ИГХВ ($\Delta T^{\circ}_{\text{выд}}$) оказались непосредственно связаны с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (вероятность различий выборок 95,9%). На основании полученных данных выведено дискриминантное уравнение:

$$d=56,07 \cdot \text{МОС}_{50} - 28,31 \cdot \Delta T^{\circ}_{\text{выд}}$$

Значения дискриминантной функции менее 16,12 позволяют надежно диагностировать холодовую гиперреактивность дыхательных путей.

Мы не нашли тесной связи между реакцией пациентов на холодный воздух и другими провокационными агентами. Только у 5 (11%) больных реакция на холодный воздух сочеталась с реакцией на АХ. Совпадение

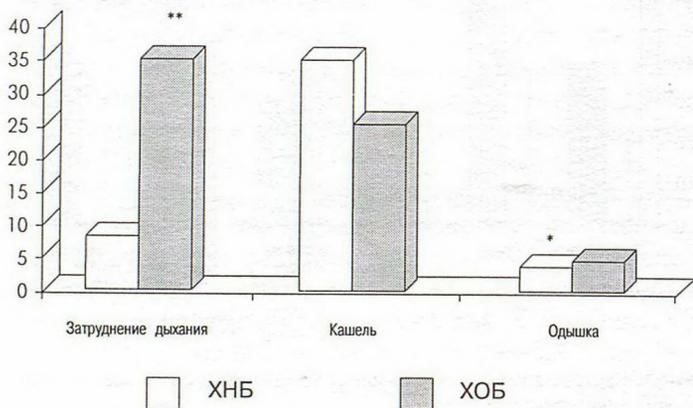


Рис.2. Реакция больных ХБ на ИГХВ (в % от числа больных в группе).

Динамика параметров ПОФВ после ИГХВ у больных ХБ (в % от исходных значений)

Показатель	Группа	Через 1 мин	Через 5 мин	Через 30 мин
ΔПОС	ХНБ	-5,7±2,55	-7,7±2,37	-3,9±2,41
	ХОБ	-9,1±3,77	-7,1±4,50	-4,7±3,43
ΔФЖЕЛ	ХНБ	-3,0±1,43	-3,5±1,13	-1,6±0,89
	ХОБ	-4,8±1,82	-4,4±2,11	-2,0±1,42
ΔОФВ ₁	ХНБ	-5,9±1,83	-6,7±1,90	-3,4±1,53
	ХОБ	-6,3±2,26	-5,1±2,65	-2,3±1,96
ΔОФВ ₁ /ЖЕЛ	ХНБ	-2,7±1,42	-3,9±1,58	-0,9±1,22
	ХОБ	-1,0±2,12	-1,3±1,94	-0,4±2,43
ΔМОС ₅₀	ХНБ	-2,6±3,33	-4,3±3,01	1,1±3,23
	ХОБ	-6,1±4,96	-4,8±4,43	-0,1±4,74
ΔМОС ₇₅	ХНБ	-10,1±3,25	-7,0±5,33	-3,9±3,40
	ХОБ	-8,8±7,9	-6,3±6,86	-2,2±8,31

между бронходилатационной реакцией на беротек и бронхоконстрикторной реакцией на холод было получено у 11 (19%) больных. Всего лишь у 3 (7%) из них имелось совпадение по трем пробам одновременно. Это свидетельствовало о том, что не все больные с измененной неспецифической реактивностью бронхов имели холодную гиперреактивность.

Обобщая имеющиеся данные, можно предположить, что реализация бронхоспазма при холодной провокации может происходить разными путями. Однако они должны быть подчинены объединяющему фактору, который способен играть главенствующую роль в холодной гиперреактивности. Поскольку было доказано существование в носовой полости и гортани холодных рецепторов [1,16], нам представляется интересным говорить о существующей специфической гиперчувствительной реакции, рефлекторно реализуемой вследствие раздражения холодных рецепторов гортани по волокнам верхнегортанного и блуждающего нервов. Дополнительным фактором бронхоконстрикции следует считать нарушения осмолярности слизистой из-за избыточного испарения влаги с ее поверхности при ИГХВ.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что более чем у трети больных ХБ формируется холодная гиперреактивность дыхательных путей, которая проявляется характерной совокупностью клинических симптомов и выявляется с помощью ИГХВ по уменьшению скоростных параметров форсированного выдоха от исходных значений. Степень бронхоконстрикторной реакции на воздействие холодного воздуха зависит от исходной бронхиальной проходимости, уровня вентиляции и снижения температуры при холодной провокации. У части больных ХБ измененная холодная реактивность дыхательных путей проявляется улучшением бронхиальной проходимости после ИГХВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глебовский В.Д., Бавв А.В. Раздражение тригеминальных рецепторов слизистой оболочки полости носа дыхательными потоками воздуха. Физиол. журн. СССР им. И.М.Сеченова 1984; 70 (11): 1534-1541.
2. Горбенко П.П., Дубинская А.В. Реактивность бронхов у здоровых лиц как критерий оценки холодовой пробы. Тер. арх. 1985; 3: 85-88.
3. Горбенко П.П., Зильбер Н.А., Игнатъева М.Н. Провокационная проба с гипервентиляцией холодным воздухом у больных неспецифическими заболеваниями легких. Пульмонология 1991; 4: 30-34.
4. Перельман Ю.М., Прилипко Н.С. Гиперреактивность дыхательных путей при хроническом бронхите. Бюлл. физиол. и патол. дыхания 1998; 1: 28-34.
5. Приходько А.Г., Ульянычев Н.В., Перельман Ю.М. и др. Автоматизированный комплекс для исследования теплообмена в дыхательных путях человека. В кн.: Информатизация в деятельности медицинских служб: Республиканский сборник научных трудов. М.; 1992; ч.2: 187-194.
6. Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Респираторный теплообмен и холодная реактивность дыхательных путей у здоровых людей. Бюл. физиол. и патол. дыхания 1999; 5: 11-18.
7. Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т.1.
8. Шишкин Г.С., Петрунев С.А., Преображенская В.К. Особенности вентиляции легких при дыхании низкотемпературным воздухом. Физиология человека 1995; 21 (2): 61-66.
9. Assoufi B.K., Dally M.B., Newman-Taylor A.J., Denison D.M. Cold air test: a simplified method for airway reactivity. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1986; 22: 349-357.
10. Eiser N.M., Kerrebijn K.F., Quanjer P.H. Guidelines for standardization of bronchial challenges with nonspecific bronchoconstricting agents. Ibid 1983; 19: 495-514.
11. Ingenito E.P., Pichurko B.M., Lafleur J. et al. Breathing pattern affects respiratory heat loss but not bronchoconstrictor response in asthma. Lung 1990; 168: 23-34.
12. Matran R. Neural control of the airway mucosal vasculature: [Pap.] Brit. Pharmacol. Soc. and Assoc. Fr. Pharmacol. Jt Meet., Lyon 25-27 Apr., 1991. Fundam. Clin. Pharmacol. 1991; 5 (5): 379.
13. McFadden E.R. Respiratory heat and water exchange: physiological and clinical implications. J. Appl. Physiol. 1983; 54 (2): 331-336.
14. McFadden E.R., Lenner K.A.M., Strohl K.P. Postexertional airway rewarming and thermally induced asthma. New insights into pathophysiology and possible pathogenesis. J. Clin. Invest. 1986; 78 (1): 18-25.

15. *Mihalyka M., Wong J., James A.L. et al.* The effect on airway function on inspired air conditions after isocapnic hyperventilation with dry air. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82 (5, pt 1–2): 842–848.

16. *Sant'Ambrogio G., Mathew O.P., Sant'Ambrogio F.B.* Characteristics of laryngeal cold receptors. *Respir. Physiol.* 1988; 71 (3): 287–297.

Поступила 19.04.2000

© КОЛПАКОВА А.Ф., 2003

УДК 616.24–036.12–02:614.715(98)

А.Ф.Колпакова

**О СВЯЗИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
ЛЕГКИХ СО СТЕПЕНЬЮ АНТРОПОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ
СРЕДЫ ОБИТАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ КРАЙНЕГО СЕВЕРА**

Институт медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск

ABOUT THE RELATIONSHIPS BETWEEN LUNG FUNCTION DISORDERS AND ANTROPOGENOUS ENVIRONMENTAL CONTAMINATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES IN THE EXTREME NORTH

A.F.Kolpakova

Summary

The respiratory function was studied in 157 patients with chronic pulmonary diseases who were inhabitants of the Extreme North settlements, exposed to outbreaks from Norilsk mining and smelting industry complex. We have found a reverse correlation between the patients' flow–volume curve parameters and copper and nickel blood concentration. We have revealed some peculiarities of the respiratory function in patients with chronic obstructive bronchitis and bronchial asthma under the combined influence of extreme conditions of the North and severe environmental pollution in inhabited area of Taymir autonomous district.

Резюме

Изучена функция внешнего дыхания у 157 больных хроническими обструктивными заболеваниями легких, проживающих в поселках Крайнего Севера, подвергающихся воздействию выбросов Норильского горнометаллургического комбината. Обнаружена отрицательная корреляция между величинами показателей поток–объем у больных и содержанием меди и никеля во фракциях их крови. Выявлены некоторые особенности функции внешнего дыхания у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой при сочетанном воздействии экстремальных условий севера и выраженного загрязнения среды обитания населения Таймырского автономного округа.

В условиях Севера влиянию низких температур в первую очередь и в наибольшей степени подвергаются органы дыхания. К настоящему времени накоплено достаточно много различных данных о клинико-физиологической функциональной перестройке органов дыхания коренного и пришлого населения в условиях Крайнего Севера [1,4,5]. Многие авторы связывают рост заболеваемости хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ), к которым относятся и хронический обструктивный бронхит (ХОБ), и бронхиальная астма (БА), с загрязнением среды обитания [3,6,10]. Ранее нами [3] было выявлено, что распространенность ХОБ и БА в Таймырском автономном округе (ТАО) зависит от степени загрязнения среды обитания. БА в структуре хрони-

ческих неспецифических заболеваний легких у малочисленных (коренных) народов Севера составляла только 2,04%, а у пришлого населения — 20,52%. Однако функция внешнего дыхания у больных ХОЗЛ, особенно связь с антропогенным загрязнением среды обитания коренного и пришлого населения Крайнего Севера, мало изучена.

Целью настоящей работы было изучение функции внешнего дыхания у больных ХОБ и БА среди жителей типичных поселков ТАО: Потапово, Усть-Авам, Хатанга, подвергающихся воздействию выбросов Норильского горнометаллургического комбината, и сопоставление с уровнем основных металлов — загрязнителей крови. Учитывая степень хозяйственного освоения и коэффициент местного накопления ме-

таллов — соотношение в растении индикаторе к фоновому, поселок Потапово относится к территориям с высоким коэффициентом местного накопления металлов, Усть-Авам — со средней степенью, Хатанга — с минимальным уровнем антропогенного загрязнения тяжелыми металлами [2].

В ТАО обследовано 157 больных (86 женщин и 71 мужчина) ХОЗЛ. Из них у 125 больных было ХОБ, у 32 — БА. Пациенты были в возрасте от 20 до 66 лет. На территории, не загрязненной тяжелыми металлами (Тарко-Сале на севере Тюменской области) обследовано 56 больных ХОБ и 20 БА. Группы сравнения были аналогичны по полу, возрасту, нозологическим формам, степени тяжести заболевания. Контрольная группа состояла из 66 (42 женщины и 22 мужчины) практически здоровых жителей ТАО в возрасте от 22 до 63 лет. Как в контрольной группе, так и в группах сравнения часть обследованных были курильщиками. Все обследованные проживали в изучаемых населенных пунктах не менее 5 лет.

Оценку состояния функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на компьютерном спироанализаторе (Швейцария) по стандартной методике. Анализировали следующие показатели ФВД: жизненную емкость легких (VC), объем форсированного выдоха за 1 с (FEV_1), максимальные объемные скорости на уровне 75, 50, 25% форсированной VC (MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} соответственно), пиковую скорость выдоха (PEF). Содержание меди, марганца, цинка, свинца, никеля, кадмия, железа в эритроцитах и плазме крови определяли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии [7] на аппарате ААС-3 (Германия).

Установлено, что у больных ХОЗЛ, проживающих на территориях ТАО, подвергающихся интенсивному антропогенному загрязнению, отмечалось снижение показателей ФВД по сравнению с таковыми у больных в поселке Тарко-Сале. При этом достоверным было снижение только скоростного показателя MEF_{25} у больных ХОБ, проживающих на Таймыре,

по сравнению с аналогичными показателями больных Тюменского севера (рис.1). В ТАО у больных ХОБ и БА в фазу обострения выявлено существенное снижение ($p < 0,001$) всех изучаемых показателей ФВД (см. таблицу). Причем изменение бронхиальной проходимости было выражено как на уровне крупных бронхов (FEV_1 , PEF, MEF_{25}), так средних и мелких дыхательных путей (MEF_{50} , MEF_{75}). Обращает внимание достоверное снижение VC у больных ХОБ, свидетельствующее о присоединении рестриктивных нарушений, не характерных для течения хронического бронхита в средних широтах. При обострении БА отмечалось более существенное снижение всех изучаемых показателей ФВД, наиболее выраженные у больных неаллергической (инфекционно-зависимой) формой бронхиальной астмы (НАБА) по сравнению с таковыми показателями у практически здоровых лиц. У больных атопической формой (АБА) БА в фазе ремиссии только величины максимальных объемных скоростей достоверно отличались от аналогичных показателей ФВД здоровых жителей ТАО. При НАБА и в фазу ремиссии у больных все изучаемые показатели были существенно ниже, чем у здоровых людей. В фазу ремиссии у больных ХОБ существенно улучшились все изучаемые показатели ФВД и приблизились к должным величинам VC, FVC, MEF_{25} . Все сказанное выше подтверждает более тяжелое течение ХОБ и БА, особенно ее неаллергической формы у жителей ТАО.

Следует обратить внимание, что у больных ХОБ среди коренных жителей ТАО (рис.2) изучаемые показатели ФВД, кроме MEF_{50} , MEF_{25} , были достоверно ниже ($p < 0,01-0,05$), чем аналогичные показатели у больных среди пришлых жителей.

В результате корреляционного анализа с оценкой коэффициента корреляции рангов Спирмена в доверительном интервале более 95% выявлена зависимость величины показателей ФВД от уровня тяжелых металлов во фракциях крови жителей Таймырского ав-

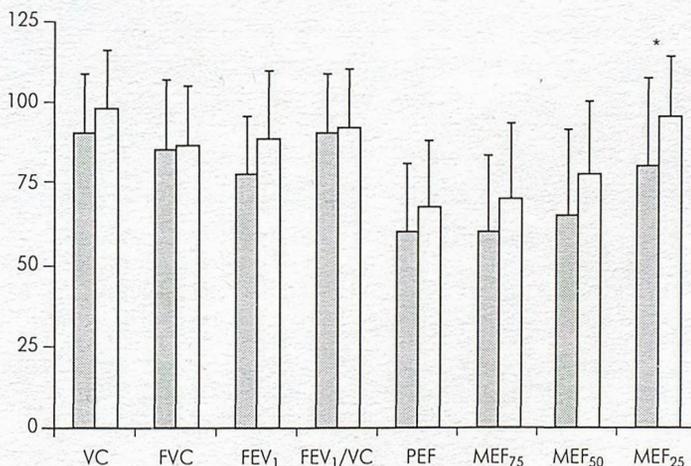


Рис.1. Показатели кривой поток-объем у больных хроническим обструктивным бронхитом (ось абсцисс) среди жителей ТАО (темные столбики) и Тюменского Севера (светлые столбики) (в % от должной величины, $M \pm \sigma$). * — $p < 0,05$.

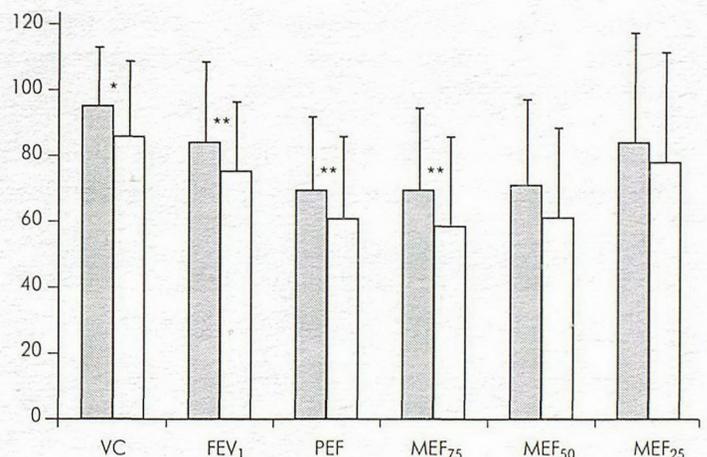


Рис.2. Показатели кривой поток-объем у больных хроническим обструктивным бронхитом (ось абсцисс) среди пришлого (темные столбики) и коренного (светлые столбики) населения ТАО (в % от должной величины, $M \pm \sigma$). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Показатели кривой поток-объем у больных ХОЗЛ в фазе обострения воспалительного процесса и практически здоровых лиц Таймырского автономного округа

Показатель	ХОБ (n=125)	АБА (n=17)	НАБА (n=15)	Здоровые (n=66)
VC, %Д	87,54±1,59***	88,59±4,25**	83,33±6,01*	105,99±0,74
FVC, %Д	82,95±1,94***	75,59±5,01***	73,47±7,04**	101,79±0,89
FEV ₁ , %Д	77,35±1,77***	73,94±4,97***	65,80±6,93***	107,80±0,81
FEV ₁ /VC, %	70,95±1,44**	71,26±2,60*	59,34±4,88*	83,76±0,52
PEF, %Д	59,35±1,91***	64,82±4,10***	47,60±6,11***	98,33±0,99
MEF ₇₅ , %Д	58,45±2,22***	60,47±5,02***	46,11±3,89***	99,14±1,01
MEF ₅₀ , %Д	63,27±2,48***	57,41±4,34***	49,78±5,67***	103,39±0,99
MEF ₂₅ , %Д	78,55±2,80***	67,94±3,54***	56,06±8,73***	106,23±0,87

Примечание. Достоверность различий между показателями больных и здоровых: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$, %Д — процент от должной величины.

тономного округа, больных ХОЗЛ. Так, у больных поселка Потапово установлена достоверная отрицательная корреляция между содержанием меди в эритроцитах и жизненной емкостью легких ($r = -62$), пиковой объемной скоростью ($r = -54$), максимальными объемными скоростями: MEF₅₀ ($r = -49$), MEF₂₅ ($r = -51$); уровнем меди в плазме крови и жизненной емкостью легких ($r = -48$), MEF₂₅ ($r = -51$). Кроме того, у этой группы больных найдена отрицательная корреляция между содержанием никеля в эритроцитах и всеми изученными показателями ФВД, но достоверная только для FEV₁ ($r = -0,53$) и FEV₁/VC ($r = -0,49$). Эти данные сочетаются с высоким содержанием меди, никеля и низким содержанием цинка в эритроцитах и плазме крови, обусловленным интенсивным антропогенным загрязнением тяжелыми металлами, в частности медью и никелем, окружающей среды в поселке Потапово. В Хатанге сравнительно высокое содержание марганца и никеля в плазме крови больных ХОЗЛ коррелировало с величиной VC ($r = -27$), FVC ($r = -29$), FEV₁ ($r = -31$), MEF₂₅ ($r = -27$).

Следовательно, нарушению ФВД больных ХОЗЛ жителей Таймырского автономного округа способствует дисбаланс металлов-микроэлементов во фракциях крови. Наши предыдущие исследования [3] показали, что дисбаланс металлов-микроэлементов усиливает нарушение в системе оксидант-антиоксидант, с которыми связывают повреждение бронхолегочной системы. Подобные результаты получены в Подмоскowie, где снижение скорости форсированного выдоха коррелировало со степенью накопления свинца, хрома, никеля, кадмия в биосредах практически здоровых детей, проживающих в районах интенсивного антропогенного загрязнения окружающей среды металлами [8]. Кроме того, накапливаясь в тканях, тяжелые металлы, в частности никель [11], уменьшают жизнеспособность альвеолярных макро-

фагов, приводят к замедлению колебательных движений ресничек мерцательных клеток респираторного эпителия, усиливают проницаемость биологических мембран и перекисное окисление липидов. D.Sparrow и J.Sandberg [13] при динамическом наблюдении за 297 здоровыми мужчинами, жителями США, обнаружили зависимость содержания меди в питьевой воде от показателя бронхиальной проходимости. Связь изменений ФВД с накоплением некоторых тяжелых металлов в организме опосредована участием их в жизнедеятельности системы органов дыхания, в частности меди в реакциях местной защиты, биосинтезе соединительнотканых волокон, составляющих структурный компонент бронхов [9,12].

Таким образом, сочетание экстремальных условий Севера и выраженного загрязнения среды обитания населения Таймырского автономного округа способствует более тяжелому течению ХОЗЛ, что характеризуется прогрессированием бронхиальной обструкции, присоединением рестриктивных нарушений у больных хроническим бронхитом. Причем наиболее выраженные изменения всех основных показателей кривой поток-объем выявлены у больных БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина, 1985.
2. Евсеев А.В., Тихунов В.С. Природно-хозяйственная типология севера Средней Сибири для целей организации фоновый мониторинга. Экология 1990; 2: 3-9.
3. Колпакова А.Ф. Хронические неспецифические заболевания легких и антропогенное загрязнение окружающей среды Таймырского автономного округа: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул, 1997.
4. Куликов В.Ю., Ким Л.Б. Кислородный режим при адаптации человека на Крайнем Севере. Новосибирск; 1987.
5. Заболевания органов дыхания в экстремальных экологических условиях северо-востока СССР / Луценко М.Т., Целуйко С.С., Самсонов В.П. и др. Благовещенск; 1990.

6. Луценко М.Т., Целуйко С.С., Манаков Л.Г. и др. Механизмы влияния атмосферных загрязнений на течение заболеваний ("ангарская" бронхиальная астма) // Пульмонология 1992; 1: 6–10.
7. Обухов А.И., Плеханова И.О. Атомно-абсорбционное определение некоторых микроэлементов в микроорганизмах. Науч. докл. высш. школы. Биол. науки 1986; 9: 109–112.
8. Ревич Б.А., Мизерницкий Ю.Л. (ред.) Оценка влияния загрязнения окружающей среды Подольского промышленного узла на состояние здоровья населения. М.; 1992.
9. Klevaу L.M. Metabolism of trace metals in man / Eds O.M.Rennert, W.Y.Chan. Boca Raton; 1984. 129–157.
10. Maynard R.L. Air pollution: should we be concerned about it? (editorial). J. Roy. Soc. Med. 1993; 86: 63–64.
11. Nielsen F.H. The ultratrace elements. In: Smith K.T. ed. Trace minerals in foods. New York; 1988. 357–428.
12. Soskel N.T., Sandberg L.B. Lysyl oxidase activity in lung of copper deficient hamsters. Connect Tis. Res. 1985; 13: 127–133.
13. Sparrow D., Silbert J.E., Weiss S.T. The relationships of pulmonary function to copper concentration in drinking water. Am. Rev. Respir. Dis. 1982; 126 (2): 312–316.

Поступила 15.09.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–036.12–07:616.153–074

В.А.Шестовицкий, Ю.И.Гринштейн, А.В.Кулигина-Максимова

ЦИТООКСИДАНТНЫЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ОБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ

Красноярская медицинская академия

CYTOOXIDATIVE INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH SEVERE OBSTRUCTIVE PULMONARY PATHOLOGY

V.A.Shestovitsky, Yu.I.Grinshtein, A.V.Kuligina-Maximova

Summary

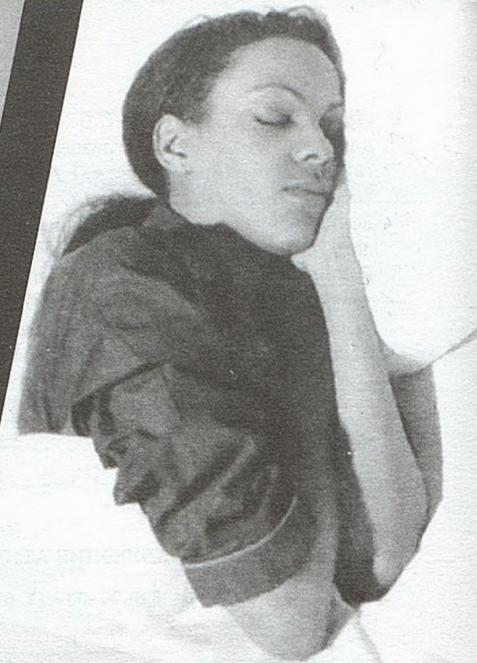
Cytological and oxidant features of bronchial inflammation were investigated in 155 patients with severe obstructive pulmonary pathologies. The cytooxidative peculiarities of the bronchial inflammation found in the patients with different severe obstructive lung disorders can be applied as additional diagnostic markers. A differentiated approach to detection and treatment of severe bronchial asthma and severe chronic obstructive bronchitis considering the cytooxidative inflammatory features in bronchi allows control an exacerbation for the shortest period of time, optimizing the basic therapy, to reduce a cost of the treatment and to treat more patients need specialized pulmonologic care.

Резюме

На примере обследования и лечения 155 больных с тяжелыми формами обструктивной патологии легких изучены цитологические и оксидантные свойства воспаления бронхов. Выявленные цитооксидантные особенности воспаления бронхов у больных с различными формами тяжелых обструктивных заболеваний легких могут служить дополнительным дифференциально-диагностическим маркером. Дифференцированный подход к диагностике и лечению тяжелых форм бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита с учетом цитооксидантных свойств воспаления бронхов позволяет в более короткие сроки купировать обострение, оптимизировать базисную терапию, снизить стоимость лечения и пролечить большее количество больных, нуждающихся в специализированной пульмонологической помощи.

Согласно современным представлениям, эффекторные клетки воспаления бронхов под влиянием этиологических факторов активируются и в сложной иерархии межклеточных взаимоотношений определяют всю совокупность функциональных и морфологических проявлений хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ). Патогенный потенциал активированных нейтрофилов и некоторых других кле-

ток воспаления в значительной степени определяется чрезмерным количеством высокоагрессивных протеаз и свободных кислородных радикалов [11,18,19]. Свободнорадикальное окисление (СРО), основными инициаторами которого являются активные формы кислорода (АФК), играет одну из ключевых ролей в молекулярных механизмах патогенеза ХОБЛ [10]. При несостоятельности защитной антиоксидантной



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 ксинафоат)

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

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

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



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

gsk GlaxoSmithKline

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

Открой дыхание!



СКОРО В РОССИИ

ПРЕПАРАТ, КОТОРЫЙ ОТКРЫВАЕТ НОВЫЙ МИР
ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (ХОБЛ)

Одна ингаляция в день



SPIRIVA[®]
(tiotropium)

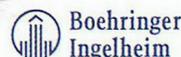
ОТКРОЙ ДЫХАНИЕ

Спирива[®] (тиотропия бромид) – первый антихолинергический препарат (селективный блокатор М₃-рецепторов) продолжительного действия для поддерживающей терапии ХОБЛ любой степени тяжести с помощью 1 ингаляции (18 мкг) в сутки. Капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг по 30 штук в комплекте с современным карманным ингалятором ХандиХалер[®] (HandyHaler[®]) или без ингалятора. Рег. номер П №014410/01-2002 от 04.10.2002

Спирива[®] – зарегистрированная торговая марка компании Берингер Ингельхайм. Совместное продвижение Спиривы[®] осуществляют компании Берингер Ингельхайм и Пфайзер. За дополнительной информацией о препарате обращайтесь в представительства компаний.



Московское представительство
Пфайзер Интернэшнл Инк.
109004 Москва, Таганская ул., 21
Телефон (095) 258-5535



Московское представительство
Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ
119049 Москва, Донская ул., 29/9, стр.1
Телефон (095) 788-6140

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

СПИРОМЕТРЫ ДЛЯ ДЕТСКОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Спирометры фирмы Micro Medical Ltd. (Великобритания) адаптированы для проведения исследований у детей любого возраста, в т.ч. неспособных к форсированным маневрам.

- ✓ Ручные, портативные и стационарные
- ✓ 3 - 44 показателя, в т.ч. FVC, FEV1, PEF
- ✓ Процент изменения результатов (тренды)
- ✓ Динамика показателей до- и после приема бронхолитических средств
- ✓ Должные значения
- ✓ Специализированная для детей программа с "жевательной резинкой"
- ✓ Оценка бронхиального сопротивления
- ✓ Турбинный датчик, не требующий калибровки
- ✓ Память и возможность подключения к ПК



Гарантийное и постгарантийное сервисное обслуживание, обучение, ремонт

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

Micro
Medical

БЕКЛОДЖЕТ



200 доз беклометазона по 250 мкг

+ JET[®] система
новый компактный спейсер
с вихревым движением частиц
не содержит фреона



Оптимальное проникновение
в бронхи и лёгкие

Снижен риск
местных побочных эффектов

Снижен риск
системных побочных эффектов

Удобно пользоваться

Удобно носить с собой

Экономично



**PharmaRégie
Distribution**

"ФармаРежи Дистрибьюшн С.А."

Представительство в России, странах СНГ и Балтии
101509, г. Москва, ул. Лесная, д. 43, офис 701
Тел.: (095) 783 26 80, факс: (095)783 26 81

 **chiesi**

ЛЕГЧЕ ДЫШАТЬ!

Roche

МЕНЬШЕ БОЛЕТЬ!

ДОЛЬШЕ ЖИТЬ!



Пульмозим

дорназа альфа

- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания (ФЖЕЛ на 5%, ОФВ₁ на 6%)*
- Достоверно снижает на 34% риск инфекций дыхательных путей даже у больных без заметного улучшения функции легких**
- Увеличивает весоростовой индекс на 10,8%*
- Снижает обсемененность мокроты *St. aureus* и *P. aeruginosa**
- Уменьшает воспаление дыхательных путей и легких*
- Повышает качество жизни



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

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

**УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ ЛЕГКИХ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ,
УМЕНЬШАЕТ ЧАСТОТУ ИНФЕКЦИЙ**

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

системы, что нередко имеет место при обострении ХОБЛ, АФК способны повреждать окружающие ткани, а также инактивировать антипротеазные адаптационные механизмы [2]. Повреждение альвеолярного эпителия создает благоприятные условия для имплантации и колонизации дыхательных путей микрофлорой [14], которая является мощным аттрактантным стимулом для фагоцитов. При обострении заболевания это ведет к усилению оксидативного стресса и протеолитической деструкции как микроорганизмов, так и окружающих тканей (гипотеза порочного круга) [15]. Одним из высокоинформативных методов, позволяющих интегрально оценить процессы СРО, является регистрация хемилюминесцентного (ХЛ) свечения биологического материала. Этот метод успешно используется в пульмонологии для выяснения механизмов развития заболевания легких, прогнозирования их исхода, контроля над эффективностью проводимого лечения [6,12].

Значимость роли местного фагоцитарно-клеточного иммунитета в поддержании хронического персистирующего воспаления при ХОБЛ не вызывает сомнения, однако динамическая вариабельность и разнонаправленность [1] выявляемых изменений вызывает большие затруднения в их трактовке. На сегодняшний день хорошо известны многие иммунологические и цитологические изменения и связанные с ними особенности воспаления в бронхиальном дереве при ХОБЛ [4,5,16], но клиническая оценка этих изменений и их особенностей остается сложной и нередко противоречивой. Кроме того, хорошо известное положительное действие местного фагоцитарно-клеточного иммунитета при воспалении бронхов у больных ХОБЛ нередко сопровождается отрицательным эффектом повышенной экспрессии АФК с явлениями высокоагрессивного гипероксидантного "стресса". Прямое повреждающее действие АФК и кислородных радикалов на окружающие ткани, в сочетании с чрезмерным накоплением протеолитических ферментов, сопровождается прогрессирующим при обострении патологическим ремоделированием бронхов [11]. Логично предположить подобный патогенез и его наибольшую выраженность у больных с тяжелыми формами обструктивной патологии легких при тяжелом обострении этих заболеваний.

Целью нашей работы явилось изучение особенностей экспрессии АФК активированных фагоцитарно-клеточной системой воспалительного ответа у больных с тяжелыми гетерогенными формами обструктивных заболеваний легких.

Материалы и методы

В исследование были включены 155 больных (в возрасте от 17 до 78 лет) с тяжелыми формами бронхиальной астмы (БА) и хронического обструктивного бронхита (ХОБ) в стадии обострения заболевания, из них 66 мужчин и 89 женщин. Тяжесть течения заболевания определяли по клиническим

(ЧСС, ЧДД), функциональным (ОФВ, ПСВ) и газометрическим (SaO_2) показателям. Больные дифференцированы по группам в соответствии с этиологической и клинической классификацией [3] и учетом преимущественного этиологического фактора обострения.

В 1-ю группу вошло 25 пациентов с экзогенной формой БА, атопическим клинико-патогенетическим вариантом течения в фазе тяжелого обострения, которое было спровоцировано повторным контактом с этиологически значимым аллергеном. 2-ю группу составил 31 пациент с экзогенно-эндогенной формой БА, в фазе тяжелого вирусиндуцированного обострения. 3-я группа включала 36 пациентов с эндогенно-экзогенной формой БА в фазе тяжелого бактериального обострения. 4-я группа представлена 36 пациентами с преимущественно эндогенной стероидозависимой формой БА, в фазе тяжелого мульти-триггерного обострения. 5-я группа (группа сравнения) включала 53 пациентов ХОБ с тяжелым инфекционно-зависимым обострением, подтвержденным клиническими и лабораторными данными (увеличение одышки, количества гнойной и слизисто-гнойной мокроты, воспалительными изменениями в показателях крови и мокроты). 6-я группа — контрольная, состоящая из 16 практически здоровых пациентов призывного возраста, не имеющих бронхолегочной патологии.

На 3–4-е сутки после купирования острых проявлений обострения заболевания, подтвержденного клиническими и функциональными показателями, проводили щадящую санирующую и диагностическую фибробронхоскопию (ФБС) с забором материала в виде промывных вод бронхов по методике бронхиального лаважа [7]. Полученный материал определяли термином "бронхиальный секрет" (БС). Морфологические изменения в слизистой оболочке бронхов изучали визуально с помощью мониторной видеорегистрации по характеру и степени выраженности эндобронхита (I, II, III степени). Смыв БС для цитологического анализа и интегральной оценки общей генерации АФК проводили по следующей методике. После введения 50 мл подогретого до 37°C стерильного изотонического раствора натрия производилось отсасывание в стерильную посуду 10 мл смыва БС, который немедленно направлялся на исследование. Выделенные из БС клетки отмывали в растворе Хенкса общепринятым методом [9]. После подсчета цитоза пробирочным методом в камере Горяева готовили мазки, которые окрашивали по Романовскому–Гимзе. На 300 клетках мазка определяли процентное соотношение отдельных клеточных элементов (эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты). Общую генерацию АФК, отражающую функциональную активность фагоцитирующих клеток воспаления, выделенных из БС, определяли посредством метода биотестирования по Мюллеру [17]. Принцип метода заключается в автоматической регистрации квантов света, излучаемого фагоцитирующими клетками, при

Показатели лейкограммы бронхиального секрета (в %) у больных БА и ХОБ ($M \pm m$)

Группа	Эозинофилы	Нейтрофилы	Лимфоциты	Макрофаги
1-я (n=25)	15,8±1,6**	59,6±3,6**	3,2±0,4	21,4±2,5**
2-я (n=31)	9,1±2,1*	68,4±4,4**	2,5±0,5	20,0±4,1**
3-я (n=36)	5,4±1,2*	65,8±2,8**	4,5±0,6	27,4±5,9**
4-я (n=36)	3,7±1,1	47,4±4,3*	6,5±1,5	42,4±4,1**
5-я (n=53)	2,6±0,8	73,5±2,6**	4,2±0,5	19,7±2,3**
6-я (n=16)	1,5±0,8	27,8±3,5	3,5±1,4	67,2±3,6

Примечание. * — $p < 0,05$; здесь и в табл.2. ** — $p < 0,001$.

метаболической экспрессии общей генерации АФК. Тестирование проводили в двух параллельных пробах: спонтанной ХЛ (СпХЛ) — естественная продукция АФК фагоцитами и стимулированной ХЛ (СтХЛ) — продукция АФК клетками в активированном состоянии. В качестве стимулятора использовали опсонизированный зимозан (фирма "Sigma") в концентрации 20 мг/мл.

Полученные данные подвергнуты компьютерной статистической обработке, достоверность различий анализировали с помощью t -критерия Стьюдента в доверительном интервале более 95%.

Результаты и обсуждение

У больных 1-й группы с атопическим патогенезом БА и причинно-значимым аллергическим обострением, после купирования самой острой стадии клинических проявлений, визуальная оценка морфологических изменений в слизистой оболочке бронхов соответствовала обострению обструктивного серозно-слизистого эндобронхита II степени. Изменения характеризовались выраженной диффузной гиперемией и отеком слизистой оболочки, усилением сосудистого рисунка, сглаженностью хрящевого рисунка, умеренным количеством вязкой стекловидного характера мокроты с сероватым оттенком в просвете сегментарных и субсегментарных бронхов. Цитологическое исследование БС в сравнении с исследованием показателей в контрольной группе показало (табл.1) достоверное повышение процентного содержания эозинофилов (Э) и нейтрофилов (Н) ($p < 0,001$); снижение альвеолярных макрофагов (АМ) ($p < 0,001$) и малоизмененное соотношение лимфоцитов (Л) ($p > 0,05$). Функциональная активность фагоцитирующих клеток воспаления в БС по показателям метаболизма АФК оказалась достоверно повышенной как в СпХЛ (5770 ± 705), так и в СтХЛ (7190 ± 1102) пробе по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе (556 ± 124 и 608 ± 228 соответственно) ($p < 0,001$, табл.2).

У больных 2-й группы с вирусиндуцированной БА в подострой стадии тяжелого обострения визуальная бронхоскопическая оценка слизистой оболочки бронхов соответствовала обострению диффузного серозно-геморрагического эндобронхита II степени (умеренный отек с явлениями выраженной гиперемии слизистой оболочки бронхов с участками мелкоочечных кровоизлияний, умеренное количество слизистой или слизисто-геморрагической мокроты в просветах сегментарных и субсегментарных бронхов). Цитология БС в сравнении с контролем (см. табл.1) характеризовалась достоверным повышением содержания Э и Н ($p < 0,05$) и снижением содержания АМ ($p < 0,001$). Однако эти изменения в сравнении с аналогичными изменениями в 1-й группе были менее выраженными. Показатели процентного содержания Л в сравнении с контрольными показателями имели отчетливую тенденцию к снижению ($2,5 \pm 0,5$ против $3,5 \pm 1,4$), однако эти изменения статистически не были достоверными ($p > 0,05$). Метаболическая экспрессия АФК по показателям СпХЛ и СтХЛ в сравнении с контролем была достоверно повышена ($p < 0,001$), близка по своим значениям к аналогич-

Таблица 2

Показатели ХЛ-активности фагоцитов бронхиального смыва (в %) у больных БА и ХОБ в условных единицах ($M \pm m$)

Группа	СпХЛ	СтХЛ
1-я (n=25)	5770±705**	7190±1102**
2-я (n=31)	2679±235**	3088±418**
3-я (n=36)	3279±495**	3940±108**
4-я (n=36)	1268±329	698±102
5-я (n=53)	10049±1828**	10751±1354**
6-я (n=16)	566±124	608±228

ным показателям в 4-й группе и достоверно ниже показателей в 5-й группе (ХОБ), $p < 0,05$, см. табл.2.

В 3-й группе больных с инфекционно-зависимым патогенезом БА и бактериальным этиологическим фактором обострения бронхоскопическая оценка морфологического состояния слизистой оболочки бронхов характеризуется выраженной диффузной гиперемией и отечностью, сужением сегментарных и субсегментарных бронхов за счет отека и слизистогнойной мокроты. Диагностируется эндобронхит II–III степени. В цитологическом исследовании БС в сравнении с контролем выявлена тенденция к повышению содержания Э ($4,7 \pm 3,1$ и $1,5 \pm 0,8$; $p > 0,05$), почти 3-кратное повышение содержания Н ($67,4 \pm 4,1$ и $27,8 \pm 3,5$; $p < 0,001$), достоверное снижение содержания АМ ($p < 0,001$) и незначимое повышение Л ($p > 0,05$). В сравнениях с пациентами 1-й группы отмечается достоверно более низкое содержание Э ($p < 0,05$, см. табл.1). Функциональная активность фагоцитирующих клеток БС по показателям общей генерации АФК оказалась сравнимой с показателями у больных 1-й и 5-й групп и достоверно повышенной в сравнении с аналогичными показателями у больных 2-й и 4-й ($p < 0,05$, см. табл.2).

У больных 4-й группы визуальное изучение морфологических особенностей воспаления слизистой оболочки бронхов соответствует обострению диффузного гипотрофического, серозно-слизистого эндобронхита I–II степени (истонченная слизистая оболочка бледно-синюшного оттенка с умеренной отечностью, локальными участками гиперемии и малым количеством стекловидной мокроты, слизистого характера).

Цитологические показатели БС характеризуются тенденцией к более низкому процентному соотношению Э и Н, повышенным содержанием Л и АМ по сравнению с другими группами. Однако в сравнении с контролем общее направление цитологических изменений остается статистически достоверным ($p < 0,05$; $< 0,001$, табл.1). Функциональная активность фагоцитирующих клеток воспаления по показателям как СпХЛ, так и СтХЛ оказалась достоверно сниженной в сравнении с другими дифференцированными группами ($p < 0,05$; $< 0,001$), оставаясь с умеренной тенденцией к повышению в сравнении с контрольной группой здоровых лиц ($p < 0,05$, см. табл.2).

В 5-й группе пациентов с тяжелым обострением ХОБ, преимущественно вирусно-бактериальной этиологии, визуальная оценка морфологических изменений в слизистой оболочке бронхов соответствовала обострению диффузного слизисто-гнойного эндобронхита II–III степени выраженности (гиперемия, отек, набухание слизистой бронхов, сужение сегментарных и субсегментарных бронхов за счет воспалительной деформации и слизисто-гнойной мокроты в значительном количестве). В цитологическом исследовании БС в сравнении с любой формой БА выявлено более низкое содержание Э, но наблюдалась тенденция к повышению в сравнении с контрольной группой ($2,6 \pm 0,8$ и $1,5 \pm 0,8$ соответственно, $p > 0,05$).

Достоверное и наиболее выраженное снижение содержания АМ ($19,3 \pm 2,3$) и резкое повышение Н характеризует эту группу сравнения больных с тяжелым обострением ХОБ ($73,5 \pm 2,6$), $p < 0,001$, см. табл.1. Функциональная активность фагоцитирующих клеток воспаления по изучению показателей ХЛ значительно (в 20 раз в спонтанной пробе) превышала как показатели контрольной группы ($p < 0,001$), так и показатели больных с БА (в 2 раза и более в спонтанной и несколько меньше в стимулированной пробе), $p < 0,001$; см. табл.2.

Как известно, целью стартовой терапии тяжелого обострения обструктивных болезней легких является быстрее купирование бронхиальной обструкции, устранение гипоксемии и восстановление легочной функции [3,13]. Оптимальным вариантом достижения этой цели в условиях палаты интенсивной терапии (ПИТ), по нашим наблюдениям, является комбинированная небулайзерная терапия, ориентированная на основные механизмы обратимой бронхиальной обструкции в сочетании с небулайзерной оксигенацией. Подобный подход, включающий последовательные ингаляции беродуала, будесонида и лазолвана [8], в стартовой терапии тяжелого обострения может быть достаточно унифицированным, за исключением больных 4-й группы, которым с самого начала лечения показано одновременное назначение системных глюкокортикостероидов (ГКС). Полученные данные цитоморфологического и цитооксидантного изучения воспалительного процесса в бронхах характеризуют подострую стадию тяжелого обострения БА и ХОБ, которые в представленной трактовке можно оценивать только для данного конкретного момента времени. Статистически достоверное повышение процентного содержания Н, снижение АМ ($p < 0,001$, см. табл.1), а также достоверное повышение показателей ХЛ-активности фагоцитов ($p < 0,001$, см. табл.2) во всех изучаемых группах, за исключением больных 4-й группы, можно рассматривать в качестве дополнительных диагностических маркеров активности воспалительного процесса в бронхах при тяжелом обострении ХОБЛ. Более низкое содержание Н ($47,4 \pm 4,3$) у больных 4-й группы в сравнении с другими группами и с контролем ($p < 0,05$, см. табл.1), а также незначительное повышение показателей ХЛ-активности эффекторных клеток воспаления ($p > 0,05$, см. табл.2), вероятно, являются результатом постоянного использования системных ГКС в этой группе больных. Повышенную ХЛ-активность у больных 5, 3 и 2-й групп в сравнении с контролем можно отчетливо связать с повышенным содержанием Н в БС и их значимым участием в воспалительном процессе в стадии тяжелого обострения заболевания. Однако у больных 1-й группы значительное повышение ХЛ-активности (5770 ± 705 , см. табл.2) при относительно меньшем повышении содержания Н ($59,6 \pm 3,6$, см. табл.1), видимо, можно объяснить только повышенным уровнем процентного содержания Э ($15,8 \pm 1,6$, см. табл.1) и их значимой ролью в

поддержании гипероксидантного "стресса" в бронхах. Выявленные в ходе исследования цитоморфологические особенности воспаления и повышенные показатели ХЛ-активности фагоцитирующих клеток БС, вместе с учетом объема базисной терапии и этиологических факторов ХОБЛ, явились основой дифференцированного подхода в лечении. Так, в 1-й группе больных основой лечения в подострой стадии обострения явилось преимущественное использование ингаляционных ГКС в максимальных терапевтических дозах с последующим снижением и индивидуальным подбором дозы постоянной базисной терапии. Во 2-й группе лечение ориентировано на дополнительное назначение эреспала в дозе 120–180 мг в сутки. В 3-й дополнительно использовали антибиотики группы макролидов в среднетерапевтических дозах 7–10-дневным курсом. В 4-й группе пациентов одновременно назначали ингаляционные ГКС в максимальной суточной дозе и системные ГКС в дозе 30–40 мг в сутки в пересчете на преднизолон с последующей постепенной отменой или индивидуальным подбором минимальной поддерживающей дозы, ориентированной на 5–10 мг в сутки. В 5-й группе лечение ориентировано на дополнительное использование антибиотиков широкого спектра действия 7–10-дневным курсом в среднетерапевтических дозах. Таким образом, выявленные цитооксидантные особенности воспаления бронхов у больных с различными формами тяжелых обструктивных заболеваний легких явились дополнительным диагностическим маркером их гетерогенности. Современный дифференцированный подход с применением рекомендаций стандартного протокола [13] и изложенных в статье методов диагностики и лечения больных с тяжелыми формами БА и ХОБ позволяет в более короткие сроки купировать обострение, оптимизировать базисную терапию, снизить стоимость лечения и пролечить большее количество больных, нуждающихся в специализированной пульмонологической помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахманова Л.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р. Особенности экспрессии активных форм кислорода клетками крови у больных хроническим бронхитом. Тер. арх. 2001; 73 (3): 45–48.
2. Балевиц С. Свободнорадикальные процессы и заболевания легких. М.; 1998.
3. Бронхиальная астма, глобальная стратегия: основные направления лечения и профилактики астмы / ВОЗ. Национальный институт Сердце, Легкие и Кровь. Пульмонология 1996; Прил.: 3–165.
4. Волкова Л.И., Будкова А.А., Кустов В.И. Диагностические возможности морфологического и цитологического исследования биоптатов слизистой бронхов при бронхиальной астме и хроническом бронхите. Сиб. мед. журн. 2000; 15 (3): 42–47.
5. Волкова Л.И., Будкова А.А., Будков С.Р. Значимость функциональных и морфологических показателей в диагностике бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита. В кн.: 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 2001. 297, LI.22.
6. Габитова Д.М. Оценка состояния процессов свободнорадикального окисления крови у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа; 1999.
7. Горбова О.М., Черняев А.Л. Бронхиальный лаваж при бронхиальной астме: состояние вопроса в настоящее время и перспективы развития. *Materia. Medica* 1998; 2 (18): 8–16.
8. Гринштейн Ю.И., Шестовицкий В.А., Черкашина И.И. и др. Дифференцированная терапия тяжелых обострений бронхиальной астмы. В кн.: 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб.; 2000. 31, 94.
9. Козлов В.Ф. Методические аспекты современной иммунологии. Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние РАМН; 1991. 57–78.
11. Соодава С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ. *Атмосфера* 2002; 1 (4): 24–25.
10. Соодава С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.; 1998. 92–110.
12. Фархутдинов У.Р., Абдрахманова Л.М., Фархутдинов Р.Р. Хемиллюминесцентные методы при заболеваниях легких. В кн.: 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1999. 331, XLVII.16.
13. Чучалин А.Г. (ред.). Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких. М.; 1999. 17–22.
14. Chanez P., Vignola A.M., Albat B. et al. Involvement of endothelin in mononuclear phagocyte inflammation in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98 (2): 412–420.
15. Cole P., Wilson R. Host-microbial interrelationships in respiratory infection. *Chest* 1989; 76: 217–221.
16. Lamblin C., Gossef P., Tillie L.J. et al. Bronchial neutrophilia in patients with noninfectious status asthmaticus. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1998; 157 (2): 394–402.
17. Muller S. Bioluminescence and chemiluminescence. New York; 1981. 721–727.
18. Rennard S. Pathophysiological mechanisms of COPD. *Eur. Resp. Rev.* 1999; 91: 2–8.
19. Stockley R.A. New perspectives of the protease/antiprotease. *Ibid.* 1997; 43: 128–130.

Поступила 29.05.02

Л.И.Козлова, А.Г.Чучалин, З.Р.Айсанов

ПРИНЦИПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ДИАГНОЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Клинический санаторий "Барвиха" Медицинского центра Управления делами Президента РФ;
НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

PRINCIPLES OF FORMING THE FUNCTIONAL DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ACCOMPANIED BY THE ISCHAEMIC HEART DISEASE

L.I.Kozlova, A.G.Chuchalin, Z.R.Aisanov

Summary

An algorithm of functional diagnosis is based on characteristic features of respiratory and cardiovascular changes in 1102 patients with combination of COPD and IHD observed for long time (4 to 20 yrs). The mean age of the patients was 66.0 ± 6.4 yrs. Majority of them (881 persons, or 73.6%) were males. A regularity and a specificity of respiratory function changes revealed were provided by an analysis of more than 25,000 lung function test results. To examine the cardiovascular pathology monitoring of electrocardiogram, aerobic capacity of the patients using ergospirometry and haemodynamic parameters using ultrasound methods was done. Intricate persistent interrelated functional cardiorespiratory disorders were found which should be considered in the algorithm of the functional diagnosis proposed by the authors and including respiratory and haemodynamic parameters as well.

Резюме

Алгоритм построения функционального диагноза основан на выявлении особенностей изменений респираторной и сердечно-сосудистой систем 1102 больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС в процессе их многолетнего наблюдения (от 4 до 20 лет). Средний возраст больных составлял $66,0 \pm 6,4$ года. Большинство (811 человек, 73,6%) составили мужчины. Закономерность и специфичность изменений респираторной функции выявлены в результате анализа более 25 тыс. исследований ФВД. Для изучения сердечно-сосудистых изменений проведены мониторинг суточной ЭКГ, ежегодное исследование аэробной способности больных методом эргоспирометрии, мониторинг гемодинамических параметров с помощью ультразвуковых методов. Установлены сложные стойкие взаимообусловленные функциональные нарушения кардиореспираторной системы, которые должен отражать предлагаемый авторами алгоритм функционального диагноза, включающий как респираторные, так и гемодинамические параметры.

Проблема функционального диагноза больных сочетанной патологией, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) крайне недостаточно обсуждается в специальной литературе. В основном публикуемые материалы касаются только одного из этих заболеваний [1,7]. Учитывая наличие у больных ХОБЛ и ИБС некоторых общих факторов риска [4], вполне логично предположить, что эти заболевания оказывают взаимное влияние, которое приводит к изменениям и дыхательной, и сердечно-сосудистой систем. Поэтому функциональный диагноз должен максимально точно отражать уровень нарушений: респираторных, связанных с различными этапами транспорта кислорода [2], или кардиальных, обусловленных сердечным выбросом и сократимостью миокарда.

Цель работы: путем длительного мониторингирования определить изменения функций респираторной и сердечно-сосудистой систем больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и сформулировать алгоритм построения функционального диагноза.

Материалы и методы

Проанализированы клинические материалы, полученные в результате многолетних (от 4 до 20 лет) наблюдений 1102 больных, страдающих ХОБЛ в сочетании с ИБС, средний возраст которых составил $66,0 \pm 6,4$ года, возрастной диапазон — от 49 до 88 лет. Большинство (811 человек, 73,6%) составили мужчины. Табакокурение с учетом анамнеза наблюдалось у 684 (84,4%) мужчин, в женской популяции

курящих было 24 (8,3%) человека. Индекс курящего составил в среднем 200 единиц. Большинство больных (71,9%) наблюдались более 10 лет. Пациенты имели обструктивные нарушения бронхиальной проходимости различной степени выраженности, классифицированные по параметру $ОФВ_1$, и ИБС со стенокардией напряжения, преимущественно II ФК. Характеристики больных приведены в табл.1.

Диагноз ХОБЛ подтвержден данными анамнеза, клиники, функциональных и рентгенологических методов исследований в соответствии с Федеральной программой по ХОБЛ (1999 г.), рекомендациями Европейского респираторного общества (*Consensus Statement of the European Respiratory Society, 1995*) и GOLD (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease, 2001*).

Диагноз ИБС определен на основании общепринятых клинических и функциональных критериев: суточной ЭКГ, эргоспирометрии, эхокардиографии. При необходимости диагноз уточнялся с помощью электронно-лучевой томографии и коронароангиографии. В течение многолетнего наблюдения за больными были выполнены исходные исследования функции

внешнего дыхания (ФВД) и ее мониторинг, проведен мониторинг суточной ЭКГ, ежегодное исследование аэробной способности больных методом эргоспирометрии, мониторинг гемодинамических параметров с помощью ультразвуковых методов.

Статистический анализ результатов проведен при помощи пакета прикладных программ "*Statistika for Windows, Release 5.0., Stat Soft, Inc.*". Достоверность различий определяли по обычному и парному критерию Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — среднее квадратическое (стандартное) отклонение.

Результаты и обсуждение

В процессе многолетнего анализа более 25 тыс. исследований ФВД больных ХОБЛ с ИБС выявлены различные нарушения биомеханики дыхания и газообмена, главными особенностями этих нарушений были следующие.

Нарушение биомеханики дыхания

Бодиплетизмографическое исследование выявило особый характер вентиляционных расстройств у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС: нарастающий остаточный объем легких (ООЛ) и прогрессивно снижающаяся жизненная емкость легких (ЖЕЛ) с довольно ранним присоединением рестриктивных компонентов и формированием смешанных вариантов нарушений, что, по нашим данным, является характерным для больных ХОБЛ в сочетании с ИБС (рис.1).

Многолетний мониторинг $ОФВ_1$ и ЖЕЛ выявил ежегодное снижение этих параметров, значительно превышающих их физиологическую редукцию, более выраженное при лечении препаратами атенолола и ингибиторами АПФ первых генераций (рис.2-3).

Форсированная спирометрия зарегистрировала 2 типа патологических кривых поток-объем с различными проявлениями периферического экспираторного коллапса [4,10] (рис.4).

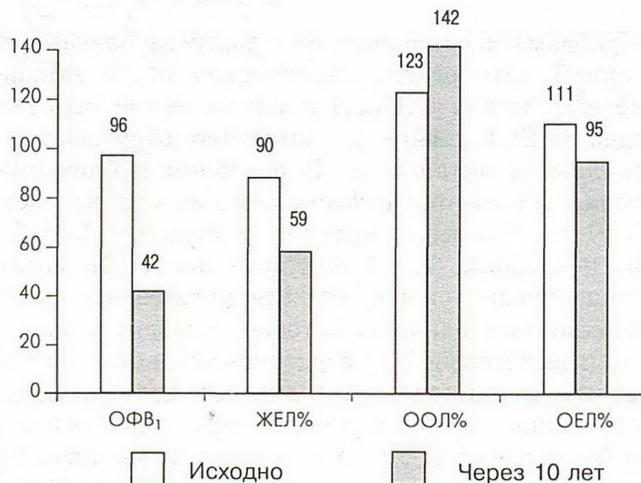


Рис.1. Формирование вентиляционных нарушений у больных ХОБЛ с ИБС.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ХОБЛ с ИБС на момент окончания исследования

Характеристика больных	Количество больных	%
Хроническая обструктивная болезнь легких (n=1102)		
$ОФВ_1 < 50\%$ должной величины	157	14,2
$ОФВ_1 50-69\%$ должной величины	185	16,8
$ОФВ_1 \geq 70\%$ должной величины	760	69,0
Дыхательная недостаточность (ДН)		
1 степень	760	69,0
2 степень	185	16,8
3 степень	157	14,2
Хроническое легочное сердце (n=124):		
ДН-2	59	47,6
ДН-3	65	52,4
Ишемическая болезнь сердца (n=1102)		
Стенокардия напряжения:		
ФК1	72	6,5
ФК2	1019	92,5
ФК3	11	1,0
Сердечная недостаточность (NYHA, 1964)		
ФК1	948	86,1
ФК2	82	7,4
Постинфарктный кардиосклероз аортокоронарное шунтирование, баллонная ангиопластика со стентированием		
	81	7,4

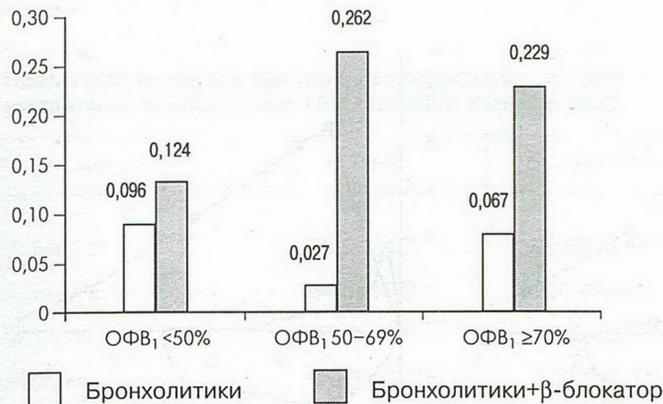


Рис.2. Ежегодное снижение ОФВ₁ в зависимости от препарата и выраженности респираторных нарушений.

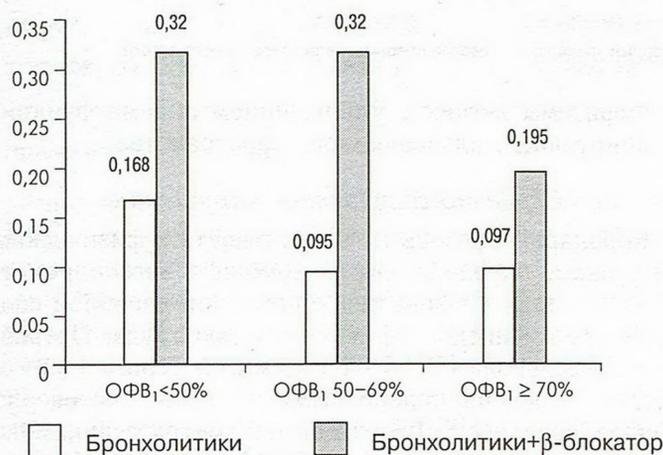


Рис.3. Ежегодное снижение ЖЕЛ в зависимости от препарата и выраженности респираторных нарушений.

Появление двух типов патологических кривых поток–объем мы расценивали в качестве функционального маркера развития обструкции периферических дыхательных путей. Это важно, потому что в соответствии с современными представлениями картину заболевания ХОБЛ определяет именно обструкция мелких дыхательных путей [5,6,9].

Начальные нарушения проходимости дыхательных путей

С помощью ретроспективного анализа нам удалось показать на клинических примерах многих больных, прослеженных от начальных нарушений до резко выраженных респираторных расстройств с признаками терминальной дыхательной недостаточности, что наиболее ранними признаками нарушений легочной вентиляции у больных ХОБЛ с ИБС являются стабильное увеличение ООЛ и стабильное снижение объемного потока заключительной фазы максимального выдоха — МОС₇₅. Обнаружение хотя бы одного из этих признаков требует обязательного дальнейшего мониторинга ФВД.

Сказанное подтверждает клиническое наблюдение больного Л., 56 лет, проделавшего путь от начальных нарушений ФВД (умеренно увеличенный ООЛ и сниженный объемный максимальный поток конца

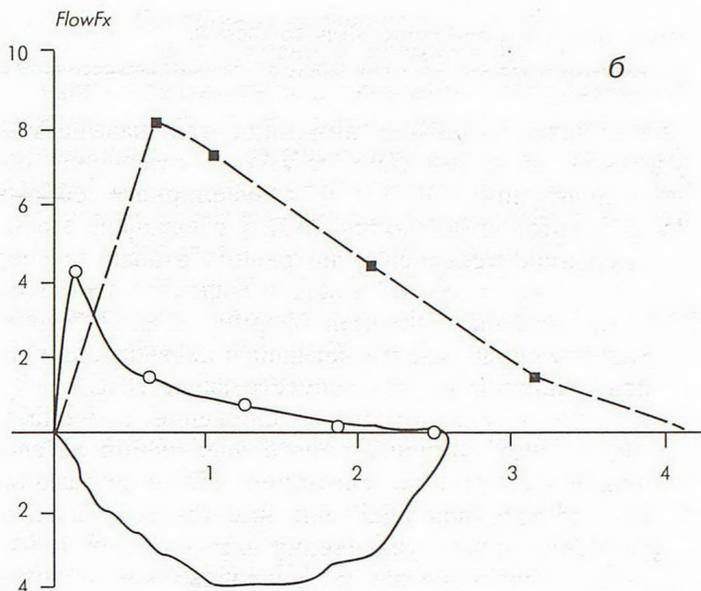
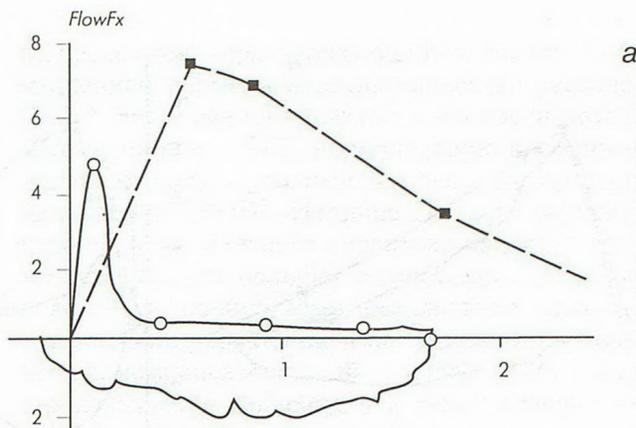


Рис.4. Кривая поток–объем.

а — с типичным периферическим коллапсом дыхательных путей; б — с режим прерыванием экспираторного потока в конечной стадии.

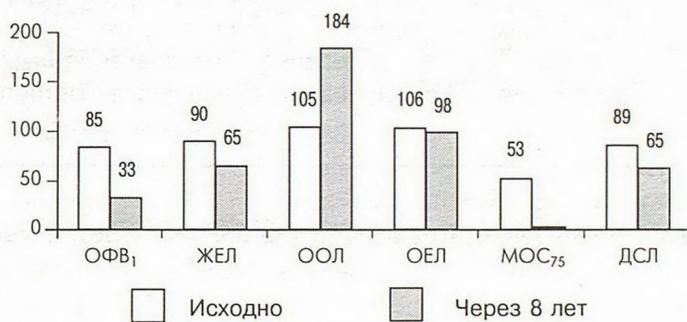


Рис.5. Динамика респираторных параметров больного Л.

выдоха — МОС₇₅) до резко выраженных респираторных расстройств смешанного типа с летальным исходом всего за 8 лет (рис.5,6).

Нарушение диффузионной функции легких

Нарушение диффузионной способности определялось спецификой формирования обструктивного синдрома у больных ХОБЛ с ИБС. Суть изменений наи-

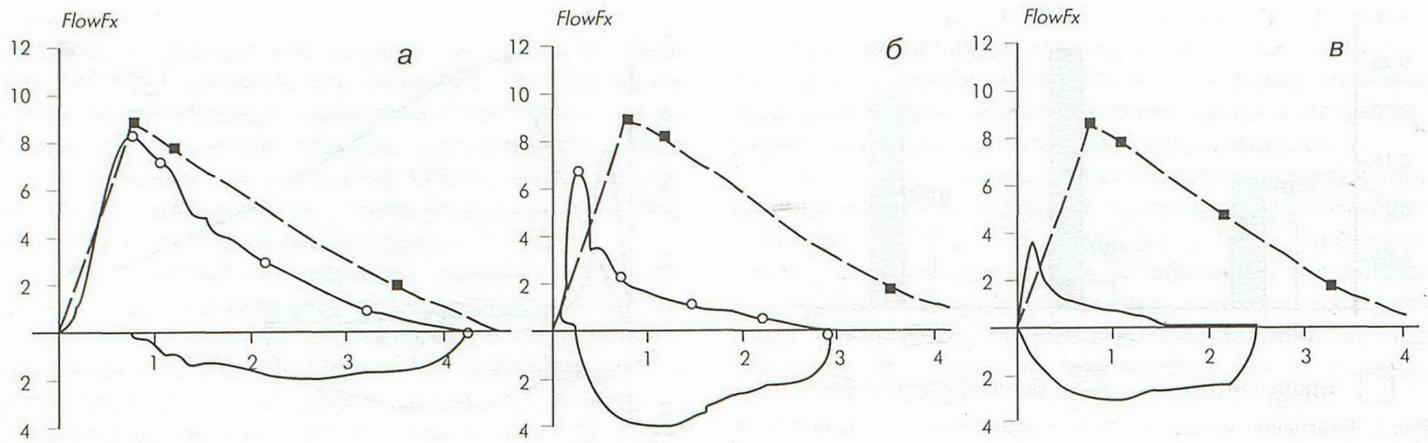


Рис.6. Динамика кривой поток-объем больного Л.

а — начальные нарушения — снижение MOC_{75} ; б — типичный периферический экспираторный коллапс; в — резкое прерывание экспираторного потока.

более четко отразила динамика так называемой удельной диффузии ($DLCO/VA$) — отношение общей диффузии ($DLCO$) и альвеолярного объема (VA), в которой можно проследить следующие этапы:

- умеренное увеличение на ранних этапах за счет компенсаторного роста общей диффузии на увеличение легочных объемов (формирование обструктивного синдрома) и имеющейся альвеолярной гиповентиляции за счет сопутствующей ИБС,
- последующее некоторое ее снижение, по-видимому, за счет компенсаторного увеличения альвеолярного объема на снижение общей диффузии. При достаточной ОЕЛ еще имеется возможность компенсаторного увеличения альвеолярной вентиляции; появление же рестриктивных компонентов нарушает этот механизм адаптации и наступает следующая фаза,
- одновременное снижение показателя общей и скорректированной по отношению к альвеолярному объему диффузионной способности на фоне выраженной альвеолярной гиповентиляции, что свидетельствует уже о деструкции межальвеолярных перегородок и формировании признаков истинной

эмфиземы легких с уменьшением объема функционирующего альвеолярного пространства.

Сердечно-сосудистые нарушения

Коронарный резерв и толерантность к физическим нагрузкам, определяемые с помощью эргоспирометрии [3], характеризовались сниженной аэробной способностью и низкой эффективностью труда. Потребление кислорода (PO_2) на 1 кг массы тела в 1 мин и средний уровень переносимой нагрузки достоверно коррелировали с O_{FV_1} и оба параметра в динамике достоверно уменьшались (табл.2).

Изменение внутрисердечной гемодинамики и ремоделирование сердечно-сосудистого русла

Устоялось представление о том, что расстройства легочной гемодинамики и сократительной функции правого желудочка играют решающую роль в неблагоприятном прогнозе ХОБЛ, но данные наших исследований дают основание полагать, что симптомы сердечной декомпенсации при обструктивной легочной патологии могут быть связаны с сопутствующей сердечной патологией (ИБС, гипертоническая бо-

Таблица 2

Аэробная производительность 158 больных ХОБЛ с ИБС в зависимости от O_{FV_1}

Мощность последней ступени нагрузки, Вт	МЕ	PO_2 , мл / кг	PO_2 , мл / кгм	O_{FV_1} , л/с	Количество больных, %	
					исходно	через 12,4±3,1 года
50–75, низкая	5,2±0,6	16,8±1,2	5,0±1,4	1,84±0,4	13,9	25,3
> 100, средняя	5,6±0,8	19,3±3,4	3,5±1,2	2,33±0,35	29,8	45,6
> 125, высокая	6,6±1,2	22,8±5,5	3,1±1,2	2,69±0,45	56,3	29,1
Динамика общей средней пороговой нагрузки, Вт					129,3±22,7	88,4±18,7
Динамика средних значений O_{FV_1} , л/с					3,12±0,58	2,46±0,64

Таблица 3

Параметры внутрисердечной гемодинамики и трансмитрального кровотока 139 больных ХОБЛ с ИБС

Параметр	Исходно	Через 12,4±2,8 года
E, см / с	50,9±14,7	86,6±16,4***
A, см / с	64,5±15,0	50,0±23,5
ФПН, %	55,7±7,4	38,9±6,7***
ВИР, мс	139,3±17,2	107,3±8,1**
ВЗ, мс	264,6±71,8	162,5±59,2**
СДЛА, мм рт. ст.	16,7±2,2	24,5±2,4
ЛП, мл	75,9±12,0	84,68±19,7***
ТПС ПЖ, см	0,65±0,11	0,73±0,12***

Примечание. ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

лезнь) и что у больных ХОБЛ при сочетании ее с ИБС основное влияние на гемодинамику оказывает состояние левых камер сердца. Длительный мониторинг параметров внутрисердечной гемодинамики, полученных с помощью эхокардиографии, позволяет регистрировать у больных ХОБЛ с ИБС в качестве наиболее ранних симптомов нарушение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и увеличение объема левого предсердия (ЛП). У больных ХОБЛ, протекающей с ИБС, выраженность гипертрофии правого желудочка (ТПС ПЖ), как правило, была умеренной и среднее давление в легочной артерии (СДЛА), определяемое методом доплероэхокардиографии с расчетом по формуле *A. Kitabatake* (1983 г.), даже в отдельных случаях, не превышало 40 мм рт.ст. (табл.3).

Трансмитральный кровоток был представлен тремя видами спектра, из них два как и у кардиальных больных [8]: первый — "спектр с нарушенным расслаблением ЛЖ"; второй — "псевдонормальный

спектр" [4], третий вариант спектра трансмитрального кровотока, характеризующийся значительным замедлением времени изоволюмического расслабления (ВИР), несмотря на нарастание скорости потока раннего наполнения (*E*), нормализацию времени его замедления (*BZ*) и уменьшение фракции предсердного наполнения (*ФПН*). Наличие третьего варианта спектра трансмитрального кровотока является характерным именно для больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС и является, по-видимому, результатом сложных диастолических нарушений и последующих гемодинамических компенсаторных изменений, действующих через повышение давления и в левых камерах сердца, и в системе легочной артерии.

Состояние каротидных сосудов и внутренних яремных вен

При ультразвуковом дуплексном сканировании каротидных сосудов мы регистрировали значительное утолщение и уплотнение комплекса интима-медиа (КИМ) распространенного характера, что служило критерием диффузности атеросклеротического процесса. Каротидный атеросклероз различной степени выраженности выявлен у 41,7% больных, в том числе с уменьшением диаметра просвета сосуда $\geq 50\%$ у 11,7% больных, что практически не отличалось от аналогичных параметров у больных "чистой" ИБС (табл.4).

Как показали более углубленные исследования, у больных сочетанной патологией структурным изменениям подвергалась не только артериальная, но и венозная система: эктазии внутренних яремных вен зарегистрированы у 100% больных ХОБЛ с ИБС (и не регистрировались у больных с "чистой" ИБС). Изменения КИМ и степень эктазий внутренних яремных вен коррелировали с выраженностью респираторных нарушений (табл.5).

Нарушение сердечного ритма и проводимости

Частота нарушений ритма у этих больных колебалась от 80,1 до 96,7%. Мы полагаем, что наличие

Таблица 4

Выраженность (в %) каротидного атеросклероза у больных ХОБЛ и ИБС

Параметр	Больные ХОБЛ с ИБС (n=114)	Больные "чистой" ИБС (n=87)
Стенозирование:		
20–25%	6,7	10,5
30–50%	23,3	15,8
50%	5	13,2
50–80%	6,7	5,3
Всего...	41,7	44,8

Таблица 5

Величина КИМ и параметры внутренних яремных вен больных ХОБЛ и ИБС в соотношении с ОФВ₁

Больные	Комплекс КИМ, мм	Диаметр внутренней яремной вены, мм	
		слева	справа
ХОБЛ с ИБС (n=114):			
ОФВ ₁ < 50%	1,36±0,1	24,5±4,9	24,1±4,6
ОФВ ₁ 50–69%	1,18±0,1	21,13±2,8	20,1±2,2
ОФВ ₁ > 70%	1,18±0,1	19,0±2,06	23,9±5,3
ИБС (n=87)	1,17±0,1	14,1±1,9	14,6±2,0

"слабости синусового узла" уже изначально предполагает неадекватные реакции сердечного ритма на гипоксию, характерную для больных ХОБЛ. В качестве пусковых механизмов нарушений ритма у больных с сочетанной патологией в разные годы обсуждались: повышенный тонус блуждающего нерва, контролирующего синусовый узел; плотность β -адренорецепторов и холинорецепторов бронхиально-сосудистой системы, гипоксия (проводящая система сердца особенно чувствительна к недостатку кислорода), длительность приема бронхолитиков и β -блокаторов, наличие зон асинергии и гипервозбудимость миокарда. У наших больных преобладали (63,8%) сочетанные нарушения ритма: наджелудочковые и желудочковые.

Наджелудочковые аритмии были связаны с нарушением автоматизма синусового узла и подчиненных водителей ритма и представлены нарушениями синусового ритма, миграцией наджелудочкового водителя ритма, наджелудочковыми эктопическими ритмами, мультифокальной предсердной тахикардией, трепетанием-фибрилляцией предсердий. Особенностью наджелудочковых эктопических ритмов у больных сочетанной патологией явилось наличие аберрации желудочковых комплексов (в 63,6% случаев) по типу блокад ножек пучка Гиса: неполной и полной блокады правой ножки, неполной блокады обеих левых ветвей. Эти изменения обусловлены, по-видимому, функциональной блокадой ножек вследствие предсердно-желудочковой диссинергии или асинергии работы желудочков.

Таким образом, у больных ХОБЛ при сочетании с ИБС в процессе многолетнего наблюдения нам удалось установить сложные стойкие взаимообусловленные функциональные нарушения, которые согласно современным представлениям свидетельствуют и об их структурной перестройке, т.е. о remodelировании дыхательных путей и сердечно-сосудистого русла. Эти изменения отражают предлагаемый нами алгоритм функционального диагноза, включающий как респираторные, так и гемодинамические параметры.

Алгоритм функционального диагноза

I. Нарушение биомеханики дыхания и газообмена:

- выраженность бронхиальной обструкции и степень ее обратимости,
- сочетание обструкции дыхательных путей с рестриктивными нарушениями,
- ежегодное снижение ОФВ₁ и ЖЕЛ,
- проявления периферического коллапса (2 типа патологических кривых поток-объем), как функцио-

нального критерия обструкции мелких дыхательных путей,

- наличие начальных признаков нарушений проходимости дыхательных путей (стабильное увеличение ООЛ, стабильное снижение МОС₇₅),
- особенности нарушений газообменной (диффузионной) способности легочной ткани.

II. Особенности функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы:

- коронарный резерв и толерантность к физическим нагрузкам,
- изменение внутрисердечной гемодинамики и remodelирование сердечно-сосудистого русла,
- наличие легочной гипертензии,
- наличие каротидного атеросклероза и эктазий внутренних яремных вен,
- состояние сердечного ритма и проводимости.

В заключение следует сказать, что включение основных компонентов функционального диагноза в клинический способствует более целенаправленному лечению больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Проблемы функционального диагноза и эргоспирометрия у больных ХОЗЛ. Пульмонология 1996; 3: 13-20.
2. Виницкая Р.С. Современные проблемы клинической физиологии дыхания. Л.: Медицина; 1987.
3. Князев М.Д., Стегайлов Р.А. Реконструктивная хирургия предынфарктной стенокардии и острого инфаркта миокарда. М.: Медицина; 1978. 38.
4. Козлова Л.И. Функциональное состояние респираторной и сердечно-сосудистой систем больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.
5. Кузнецова В.К., Аганезова Е.С. Критерии оценки границ нормальных значений параметров, рассчитываемых из регистрации отношений поток-объем-время маневра форсированной жизненной емкости легких выдоха. Пульмонология 1996; 1: 42-46.
6. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия хронических обструктивных заболеваний легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во Бином"; СПб: Невский диалект; 1998. 366-400.
7. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии. Пульмонология 2001; 1: 6-11.
8. Appleton C.P., Hatle L.K., Popp R.L. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. J. Am. Coll. Cardiol. 1988; 12: 426.
9. Barbera J.A. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Roc J., Rodriguez-Roisin R., Wagner P.D. eds. Pulmonary and peripheral gas exchange in health and disease. New York, Basel: Marcel Dekker Incl.; 2000: 229-260.
10. Konieczko N., Hrsg. Bronchitis. Munchen: Urban und Schwarzenber; 1995.

Поступила 17.06.02

Е.Н.Коновалова, В.А.Невзорова, И.В.Чикаловец, С.А.Пазыч

БИОХИМИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

Владивостокский государственный медицинский университет

BIOCHEMICAL TESTING OF INDUCED SPUTUM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

Ye.N.Konvalova, V.A.Nevzorova, I.V.Chikalovets, S.A.Pazych

Summary

The study was designed to investigate a role of nitric oxide, α_1 -acidic glycoprotein (AAGP), and tumor necrotic factor (TNF) for inflammatory response in bronchial asthma (BA) and chronic obstructive bronchitis (COB) with biochemical testing of induced sputum (IS). The study material was IS supernatant. The search of IS biochemical markers showed their different concentration in BA and COB patients dependent on the diseases stage and therapy. The IS biochemical analysis can be applied to monitor the inflammatory activity in the airways in BA and COB and the efficacy of the treatment as well.

Резюме

Цель исследования состояла в изучении по данным биохимического тестирования индуцированной мокроты (ИМ) роли оксида азота, α_1 -кислого гликопротеина (АКГП) и фактора некроза опухоли (ФНО) в формировании воспаления при бронхиальной астме (БА) и хроническом обструктивном бронхите (ХОБ). Материалом для исследования служил супернатант ИМ. Исследование биохимических маркеров в ИМ показало, что их содержание различно у больных БА и ХОБ и зависит в обеих группах от периода заболевания и используемой терапии. Биохимический анализ ИМ может быть использован для мониторинга активности воспалительного процесса в дыхательных путях при БА и ХОБ и эффективности проводимой терапии.

Бронхиальная астма (БА) и хронический обструктивный бронхит (ХОБ) рассматриваются как хронические воспалительные заболевания дыхательных путей. Организация процесса воспаления в значительной степени принадлежит биохимическим веществам. Некоторые из них являются продуктом эффекторных клеток, другие образуются ферментативным путем. Важным является то, что синтез этих биомаркеров может быть, с одной стороны, частью функционирования нормального организма, а с другой — специфическим ответом на экзо- и эндогенные факторы. В последнее время большое внимание привлекают инфекционные и вирусные агенты, нередко запускающие обострения БА и ХОБ. И здесь изменяется весь спектр медиаторов воспаления — процесс сопровождается увеличением активности цитокинов, оксида азота, активных форм кислорода и острофазовых белков. Известно, что оксид азота выполняет в организме человека и животных функции универсального регулятора клеточного и тканевого метаболизма [2,3,7]. При этом выработка как избыточного, так и недостаточного количества газа может усугублять течение заболевания. В настоящее

время существует много исследований в области изучения биохимических маркеров в крови, конденсате выдыхаемого воздуха, жидкости бронхоальвеолярного лаважа [3,6,14]. Нами проведен биохимический анализ некоторых медиаторов воспаления в индуцированной мокроте (ИМ).

Цель нашего исследования состояла в изучении по данным биохимического тестирования ИМ роли оксида азота, α_1 -кислого гликопротеина (АКГП) и фактора некроза опухоли α (ФНО α) в формировании воспаления при БА и ХОБ.

Материал и методы

В исследование были включены 86 больных БА, из которых 46 находились в периоде ремиссии: 12 имели тяжелое, 19 — среднетяжелое и 15 — легкое течение заболевания. 40 больных БА обследованы в период обострения болезни, среди них 13 с тяжелым приступом, 22 со среднетяжелым и 5 больных с легким течением приступа. Все больные БА имели атопическую форму заболевания. При постановке диагноза БА, определении ее этиологии, степени

тяжести и стадии заболевания были использованы рекомендации GINA [1].

Также обследованы 52 больных ХОБ, из которых 28 находились в состоянии ремиссии, из них 10 имели тяжелое, 7 — среднетяжелое, 11 — легкое течение. 24 больных ХОБ находились в стадии обострения заболевания, из них 15 имели тяжелое, 9 — среднетяжелое течение. Больные были в возрасте от 20 до 63 лет. Контрольную группу составили 20 здоровых некурящих добровольцев без клинических, лабораторных, функциональных и морфологических признаков воспаления и обструкции бронхов.

Материалом для исследования служил супернатант ИМ. В основе метода лежит ингаляция 3–5% гипертонического солевого раствора в течение 5–30 мин с использованием ультразвукового небулайзера, во время или после которой пациент откашливает мокроту. Мокрота собирается натощак, утром. После первого сеанса ингаляции и в дальнейшем после каждого последующего сеанса пациенты тщательно полощали рот и глотку и старались откашлять мокроту в специальную посуду. Исследование мокроты проводилось не позднее 2 ч после получения материала, на протяжении этого времени образцы хранились при температуре 4°C. Для диспергирования и гомогенизации мокроты использовали раствор коллагеназы, изготовленный в Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН, Владивосток.

Для анализа растворимых факторов (в нашем случае метаболиты оксида азота, α_1 -кислый гликопротеин и ФНО α использовали супернатант, полученный после центрифугирования при 12 000 об/мин. Для стандартизации супернатанта ИМ применяли метод, предложенный M. Bradford [10], с пересчетом на 1 мг белка. Тенденция, выявленная при определении объемных концентраций и при пересчете на белок, получилась одинаковая. Поэтому для простоты понимания интерпретации показателей в ИМ мы привели данные объемных концентраций. Мокрота, предназначенная для получения супернатанта не разбавлялась 0,9% раствором NaCl в отличие от исследования клеточного осадка ИМ.

Метод определения NO_2^- был выполнен по стандартной методике с использованием реактива Грейса. Измерение проводили на микропланшетном спектрофо-

метре "Dynatech MRGOO" (Швейцария) при 540 нм. Количество NO_2^- в ИМ выражали в нмоль/мл.

Концентрацию ФНО α и АКГП определяли методом иммуоферментного анализа на полистирольных планшетах фирмы "Dynatech" (Швейцария). Поглощение измеряли при 492 нм на микропланшетном спектрофотометре "Multiscan Plus" (Финляндия). Концентрацию ФНО α и АКГП определяли путем построения калибровочной кривой и выражали в пг/мл и нг/мл соответственно.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента t .

Результаты исследования

В результате проведенных исследований отмечено, что в супернатанте ИМ у здоровых людей присутствуют все вышеперечисленные биохимические маркеры (табл.1). Так, для метаболита оксида азота NO_2^- его концентрация в ИМ составила $0,84 \pm 0,28$ нмоль/мл, для АКГП — $0,76 \pm 0,11$ нг/мл и для ФНО α — $6,1 \pm 1,5$ пг/мл.

В период обострения БА (см. табл.1) происходит повышение концентрации NO_2^- в ИМ до $6,2 \pm 1,3$ нмоль/мл ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой). Нами отмечено еще большее повышение уровня нитрит-иона при обострении БА на фоне вирусной инфекции по сравнению с провокацией аллергеном (см. рисунок), когда его концентрация составила соответственно $13,4 \pm 2,8$ и $5,2 \pm 1,6$ нмоль/мл ($p < 0,05$).

Включение в лечебные программы системных и топических глюкокортикостероидов (ГКС) приводит к снижению уровня нитрит-иона, более выраженное при их сочетанном применении (см. табл.1). При этом его уровень не достигает контрольных значений ($p < 0,05$).

Таблица 1

Биохимические показатели в ИМ у больных БА в динамике заболевания и при использовании различных лечебных программ

Показатель	NO_2^- , нмоль/мл	АКГП, нг/мл	ФНО α , пг/мл
БА, обострение	$6,2 \pm 1,3^*$	$9,8 \pm 2,3^*$	$23,1 \pm 1,5^*$
БА, обострение, сГКС+иГКС	$3,24 \pm 1,8^*$	$15,5 \pm 1,1^*$	$6,5 \pm 0,8$
БА, ремиссия	$2,8 \pm 1,5^*$	$3,7 \pm 1,9^*$	$7,3 \pm 1,2$
БА, ремиссия, иГКС+теопек	$0,99 \pm 1,1$	$1,2 \pm 0,8$	$6,7 \pm 1,9$
Контроль	$0,84 \pm 0,28$	$0,76 \pm 0,11$	$6,1 \pm 1,5$

Примечание. Здесь и в табл.2 * — различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, сГКС — системные, иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

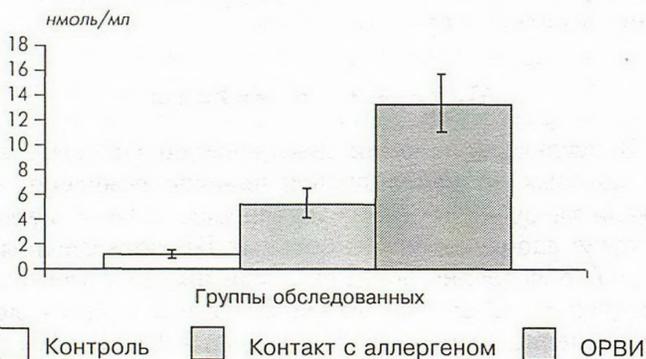


Рис. Содержание метаболита NO_2^- у больных БА в период обострения, спровоцированный контактом с аллергеном и ОРВИ.

В период ремиссии БА (см. табл.1) отмечено снижение уровня NO_2^- по сравнению с обострением заболевания, не достигающее контрольных цифр ($2,8 \pm 1,5$ нмоль/мл, $p < 0,05$). Однако назначение этим больным ингаляционных ГКС совместно с метилксантинами в течение месяца способствует нормализации показателей метаболита оксида азота ($p > 0,05$).

Bruno Crestani и соавт. [11] провели ряд экспериментов *in vivo* и *in vitro* на крысах с моделью неспецифического воспаления легких и операционном материале легких, полученном после резекции по поводу заболеваний органов дыхания, с целью выявления синтеза АКГП. Было обнаружено, что источником синтеза АКГП как в легких человека, так и крыс служат альвеолоциты 2-го порядка. Ни в клетках бронхиального эпителия, ни в эндотелиальных клетках экспрессии АКГП выявлено не было. Результаты исследования также показали, что ключевую роль в регуляции индуцибельной секреции АКГП в легких, как и в печени, играют ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α . Данные цитокины индуцируют выделение небольшого количества белка, в то время как прием ГКС значительно повышает синтез АКГП [11]. Учитывая иммуномодулирующие свойства белка, можно предположить, что АКГП оказывает защитное действие и принимает активное участие в ограничении воспалительного процесса в легких.

Анализ уровня АКГП в ИМ у больных БА в период обострения показал его увеличение более чем в 10 раз по сравнению с контрольной группой обследованных ($9,8 \pm 2,3$ нг/мл, $p < 0,05$) (см. табл.1). При использовании системных и топических ГКС его концентрация еще больше возрастает и составляет $15,5 \pm 1,1$ нг/мл ($p < 0,05$). Можно предположить, что повышение уровня АКГП в данном случае связано с взаимоусиливающим действием воспалительных цитокинов и ГКС.

В ремиссию БА отмечено снижение концентрации АКГП в ИМ до $3,7 \pm 1,9$ нг/мл, не достигающее показателей у здоровых людей ($p < 0,05$) (см. табл.1). Вероятно, данный факт связан с персистенцией воспаления в дыхательных путях. При назначении ингаляционных ГКС в качестве базисной терапии происходит нормализация концентрации белка ($p > 0,05$).

Особое место среди цитокинов занимает ФНО α , продуцентами которого являются активированные липосахаридами мононуклеарные фагоциты, а также антигенстимулированные Т- и ЕК-клетки [9]. ФНО принимает участие в стимуляции процессов адгезии, продукции ИЛ-1 и ИЛ-6, Т-клеточной активации антителообразования В-клетками, индукции апоптоза и др. [5]. Наше исследование показало (см. табл.1) увеличение содержания ФНО α в ИМ в период обострения БА почти в 4 раза по сравнению с группой контроля ($23,1 \pm 1,5$ пг/мл, $p < 0,05$). При ГКС-терапии его уровень приближается к показателям у здоровых и составляет $6,5 \pm 0,8$ пг/мл ($p > 0,05$). В ремиссию астмы мы наблюдали снижение количества ФНО α в ИМ по сравнению с обострением заболевания, до-

Таблица 2

Биохимические показатели в ИМ у больных ХОБ в динамике заболевания и при использовании различных лечебных программ

Показатель	NO_2^- , нмоль/мл	АКГП, нг/мл	ФНО α , пг/мл
ХОБ, обострение	$2,6 \pm 1,35^*$	$15,6 \pm 1,7^*$	$38,6 \pm 3,2^*$
ХОБ, обострение, антибактериальная терапия	$0,92 \pm 0,4$	$3,25 \pm 1,1^*$	$17,4 \pm 2,4^*$
ХОБ, ремиссия	$0,41 \pm 0,05^*$	$0,87 \pm 1,2$	$10,2 \pm 1,6^*$
ХОБ, ремиссия, теопек	$0,1 \pm 0,36$	$1,05 \pm 0,2$	$6,8 \pm 1,6$
Контроль	$0,84 \pm 0,28$	$0,76 \pm 0,11$	$6,1 \pm 1,5$

стоверно не отличающимся от группы здоровых ($7,3 \pm 1,2$ пг/мл, $p > 0,05$). При применении ингаляционных ГКС уровень ФНО- α остается в пределах нормы (см. табл.1).

При ХОБ в период обострения заболевания происходит небольшое увеличение содержания NO_2^- в ИМ, но его показатели остаются достоверно выше, чем в контрольной группе обследованных, составляя $2,6 \pm 1,35$ нмоль/мл (табл.2). При применении антибактериальной терапии у этих больных показатели NO_2^- приближаются к контрольным ($0,92 \pm 0,4$ нмоль/мл, $p > 0,05$). В ремиссию ХОБ (см. табл.2) отмечено снижение содержания нитрит-иона по сравнению с его содержанием в период обострения заболевания и по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$). Однако при применении метилксантинов в ремиссию болезни (см. табл.2) уровень NO_2^- достигает показателей здоровых лиц уже через 2 нед лечения ($p > 0,05$), что связано с его противовоспалительными эффектами и подавлением оксидативного стресса.

Нами отмечено резкое повышение концентрации АКГП в ИМ в период обострения ХОБ (см. табл.2), больше выраженное при присоединении инфекционного процесса в дыхательных путях, когда его уровень составил $15,6 \pm 1,7$ нг/мл ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). Однако при назначении антибактериальной терапии больным ХОБ (см. табл.2) отмечено снижение содержания АКГП в ИМ до $3,25 \pm 1,1$ нг/мл, не достигающее показателей в группе здоровых ($p < 0,05$).

В ремиссию ХОБ и при включении в терапию метилксантинов (см. табл.2) концентрация АКГП достоверно не отличается от значений у здоровых людей ($p > 0,05$). Данный факт возможно связан со слабой экспрессией цитокинов — индукторов синтеза белка, а также с отсутствием способности теопека усиливать секрецию гликопротеина.

При хроническом бронхите в клеточной инфильтрации стенок дыхательных путей доминируют мононуклеарные клетки, которые вырабатывают ФНО α .

В период обострения ХОБ по сравнению с БА отмечен более высокий уровень ФНО α в ИМ, который составил $38,6 \pm 3,2$ пг/мл, $p < 0,05$ (см. табл.2). Включение в лечебную программу антибактериальных препаратов (см. табл.2) приводит к снижению уровня данного цитокина до $17,4 \pm 2,4$ пг/мл, не достигающего контрольных значений ($p < 0,05$). В ремиссию заболевания (см. табл.2) происходит снижение содержания ФНО α , уровень которого составляет $10,2 \pm 1,6$ пг/мл, но при этом не происходит нормализации показателей ($p < 0,05$). Однако при назначении метилксантинов через 2 нед лечения значения ФНО α достоверно не отличаются от группы контроля и составляют $6,8 \pm 1,6$ пг/мл (см. табл.2). *P.Barnes и соавт.* [8] доказали, что метилксантины могут подавлять высвобождение ФНО α из моноцитов дыхательных путей.

Обсуждение

Согласно исследованиям многих авторов, концентрация оксида азота в крови, КВВ, ЖБАЛ резко увеличивается при воспалительных заболеваниях. Наши исследования показали повышение содержания NO_2^- в ИМ у больных БА, особенно в период обострения заболевания, что связано с повышенным образованием индуцибельной NO-синтазы в результате активизации транскрипционного ядерного фактора *NF-kappa-B* под воздействием воспалительных цитокинов [13,14]. Отмечено максимальное повышение уровня нитрит-иона в ИМ при вирусной инфекции, на фоне которой развилось обострение астмы. Так, *G.Karupiah и соавт.* [12] установили, что высвобождаемый под воздействием iNOS оксид азота способен подавлять репликацию вирусов и предназначен в этом случае для неспецифической защиты организма.

В период ремиссии БА происходит снижение уровня нитрит-иона в ИМ по сравнению с обострением, но его концентрация остается повышенной при тяжелом и среднетяжелом течении заболевания. Вероятно, сохраняющийся повышенный уровень NO_2^- связан с персистенцией воспаления дыхательных путей и/или недостаточной базисной терапией.

Снижение содержания NO_2^- при назначении ГКС может свидетельствовать об ингибирующем действии ГКС на синтез *NF-kappa-B* через подавление образования ряда цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-5, ФНО) с последующим снижением активности индуцибельной NO-синтазы [7,13].

При обострении ХОБ в отличие от БА происходит менее заметное повышение концентрации NO_2^- . Повышение уровня нитрит-иона в обострение ХОБ связано с усилением экспрессии iNOS в ответ на воздействие активных форм кислорода и/или эндотоксинов микроорганизмов [13,14]. В период ремиссии уровень NO_2^- становится ниже показателей у здоровых. Вероятно, данный факт связан с хронизацией воспаления, с одной стороны, и с необратимы-

ми процессами ремоделирования стенки дыхательных путей при ХОБ, с другой.

До недавнего времени основным местом синтеза АКГП считались гепатоциты, где экспрессия белка происходила под действием ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α . Однако исследование последних лет свидетельствуют, что синтез АКГП осуществляется и клетками других органов, таких как миокард, почки, предстательная железа [11]. В наших исследованиях мы впервые показали наличие орозомукоида в ИМ. Респираторное влаговыведение (РВ) является одной из важных и малоизученных нереспираторных функций легких. Исследование ИМ позволило изучить РВ с целью оценки биохимической индивидуальности в норме и при патологии дыхательной системы. Появление АКГП в ИМ обусловлено адсорбцией жидкости, непосредственно осуществляемой альвеолоцитами. Из альвеолярного пространства жидкость удаляется посредством мукоцилиарного клиренса и внутриальвеолярного гидролиза. РВ обусловлено фильтрацией воды с молекулами гликопротеина (молекулярная масса АКГП колеблется от 37 000 до 54 000 Д в зависимости от состава и количества углеводных цепей), которые способны преодолевать альвеолярный барьер, всасываются в сосуды малого круга кровообращения и верхних дыхательных путей и регулируются притоком крови [4]. В наших исследованиях показано повышение уровня АКГП в ИМ в период обострения БА и ХОБ с максимальными значениями в последнем случае. Возможное нарастание уровня белка, с одной стороны, может отражать активность воспаления, а с другой, учитывая иммуномодулирующие свойства белка, свидетельствовать о напряжении местных механизмов защиты. *B.Cristani и соавт.* [11] предполагают, что механизм его положительного действия связан со способностью ингибировать образование супероксид-анионов, продуцируемых нейтрофилами в процессе фагоцитоза.

Таким образом, исследование биохимических маркеров в ИМ показало, что их содержание различно у больных БА и ХОБ и зависит в обеих группах от периода заболевания и используемой терапии. При этом в период приступа астмы происходит повышение содержания NO_2^- , АКГП и ФНО α . Использование системных и топических форм ГКС в лечении обострения БА способствует снижению уровня нитрит-иона и ФНО α , при этом концентрация АКГП повышается. В ремиссию болезни значения NO_2^- , АКГП и ФНО α снижаются, а концентрация последнего приближается к показателям у здоровых, тогда как количества нитрит-иона и орозомукоида остаются достоверно выше, чем у здоровых.

При обострении ХОБ в отличие от БА уровень NO_2^- повышается менее заметно, а содержание АКГП и ФНО α резко увеличивается. Использование в терапии обострения ХОБ антибактериальных препаратов приводит к снижению их содержания. При этом значения нитрит-иона и ФНО α достигают контрольных значений, а АКГП превышает их. В ремис-

сию ХОБ уровень NO_2^- ниже контрольных значений, а концентрация ФНО α недостоверно снижается. Назначение метилксантинов в этот период болезни приводит к нормализации NO_2^- и ФНО α . Содержание АКГП в ремиссию ХОБ не отличается от показателей у здоровых и не зависит от использования теофиллина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения. Пульмонология 1996; Прил: 1-165.
2. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований. Биохимия 1998; 63 (7): 867-869.
3. Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С. Окись азота и легкие. Пульмонология 1998; 2: 6-10.
4. Гельцер Б.И., Кривенко Л.Е., Невзорова В.А., Лукьянов П.А. Респираторное влаговыведение и значение его исследования в пульмонологии. Тер. арх. 2000; 72 (3): 46-50.
5. Потапов М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении. Иммунология 1995; 4: 34-40.

6. Харитонов С.А., Барнс П.Дж., Чучалин А.Г. Окись азота в выдыхаемом воздухе: новый тест в пульмонологии. Пульмонология 1997; 3: 7-12.
7. Barnes P.G. Theophylline and phosphodiesterase inhibitors. Eur. Respir. J. 1994; 8 (3): 457-462.
8. Barnes P.G. Nitric oxide and airway disease. Ann. Med. 1995; 27 (3): 389-393.
9. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Analyt. Biochem. 1976; 72: 248-254.
10. Cristani B., Rolland C., Lardeux B. Inducible expression of the a-acid glycoprotein by ret and human type 2 alveolar epithelial cells. J. Immunol. 1998; 160: 4596-4605.
11. Karupiah G., Xie W.W., Buller R.M. et al. Inhibition of viral replication by interferon-induced nitric oxide synthase. Science 1992; 261: 1445-1448.
12. Lowenstein C.J., Glatt C.S., Brett D.S., Snyder S.H. Cloned and expressed macrophage nitric oxide synthase contrasts with the brain enzyme. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992; 89: 6711-6715.
13. Shaul P.W., Wu L.C. et al. Endothelial nitric oxide synthase is expressed in cultured bronchiolar epithelium. J. Clin. Invest. 1994; 94: 2231-2236.

Поступила 16.03.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24-002.5-07:616.24-073.75

К.А.Биджани, Н.Т.Эсмаил, Б.Граэйлли

ЛЕГОЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ У БОЛЬНЫХ С НОРМАЛЬНОЙ РЕНТГЕНОГРАММОЙ ЛЕГКИХ В РАЙОНЕ С ВЫСОКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Пульмонологическое отделение, госпиталь Бехешти; Госпиталь Амикрولا;
Отделение внутренних болезней, госпиталь Бехешти, Баболь (Иран)

PULMONARY TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH NORMAL CHEST RADIOGRAPH
IN A REGION WITH A HIGH INCIDENCE OF TUBERCULOSIS

K.A.Bijani, N.T.Esmail, B.Graeilli

Summary

The objective was to describe early symptoms of pulmonary tuberculosis (T) when the chest radiograph (CXR) is normal.

Seventy patients with culture-positive pulmonary T and normal CXR were selected from a review of 377 consecutive patients with smear- or culture-positive pulmonary T in Babol (Iran) in 1994-2000. Patients with abnormal CXR at the time of the diagnosis were excluded from the analysis.

Sixty-eight of the 70 patients (98%) were symptomatic at the time of the diagnosis with cough and sputum production being reported most commonly (97%). Two patients were examined due to contact tracing of a case of infectious pulmonary T, while other 68 patients were tested because of symptoms presence. Sixty-eight patients (97%) had cough longer than 1 month, sputum production was in 63 patients (90%), fever for more than 1 week was in 18 patients (25%), haemoptysis was in 28 patients (40%), weight loss was in 21 patients (30%), hoarseness was in 1 patient (1,4%), dyspnea was in 5 patients (7%). The sputum smears of 5 patients (7%) were positive. No-one of patients had underlying diseases. Fifty-six patients (80%) had positive Mantoux skin test. The incidence of culture-positive pulmonary T with a normal chest radiograph was less than 1% in the period from 1988 to 1989 and steadily increased to 10% in the period from 1996 to 1997.

The culture-positive pulmonary T with abnormal CXR is not uncommon and the incidence of such presentation is increasing. Patients with this presentation of T are typically symptomatic and/or are detected by contact tracing of infectious pulmonary T cases. The results suggest that patients presenting cough for more than 1 month, a fever longer than 1 week or documented weight loss after known exposure to infectious T should undergo sputum examination for a mycobacterium tuberculosis despite a normal CXR.

Резюме

Цель работы — описать ранние симптомы легочного туберкулеза (Т) при нормальной рентгенограмме легких (РГЛ).

70 больных с подтвержденным бактериологически легочным Т и нормальной РГЛ были отобраны из 377 с подтвержденным посевом мокроты или бактериоскопией мазка легочным Т в Баболе (Иран) в 1994–2000 г. Больные, имевшие патологические изменения на РГЛ в период постановки диагноза, были исключены из анализа.

68 (98%) из 70 больных в период постановки диагноза имели различные симптомы заболевания, наиболее часто отмечался кашель с мокротой (97%). Два пациента обследовались по поводу контакта с больными легочным Т, в то время как остальные 68 были обследованы в связи с имевшимися жалобами. 68 (97%) больных жаловались на кашель длительностью более 1 мес, 63 (90%) — на продукцию мокроты, 18 (25%) — на лихорадку более 1 нед, 28 (40%) — на кровохарканье, 21 (30%) — на снижение массы тела, 1 (1,4%) пациент жаловался на хрипы, 5 (7%) — на одышку. В мазке мокроты у 5 (7%) больных определялись микобактерии туберкулеза (МБТ). Никто из больных не имел сопутствующей патологии. 56 (80%) пациентов имели положительную пробу Манту. Частота легочного Т, подтвержденного посевом мокроты, при нормальной РГЛ составила менее 1% в период с 1988 по 1989 г. и возросла до 10% в период 1996 по 1997 г.

Легочный Т, подтвержденный бактериологически, при нормальной РГЛ встречается не так редко, и его частота возрастает. Больные с такой формой Т обычно имеют клинические проявления заболевания и/или контакт с больными легочным Т. Результаты свидетельствуют, что у пациентов с кашлем продолжающемся, 1 мес, лихорадкой более 1 нед либо документированной потерей массы тела после известного контакта с больным Т необходимо исследовать мокроту на МБТ независимо от нормальной РГЛ.

Диагноз туберкулеза (Т) часто трудно поставить из-за вариабельности клинических проявлений этого заболевания. Так, легочный Т при нормальной рентгенограмме легких (РГЛ) описывали и ранее [3,6,10,17,20]. Хотя такая форма Т встречается нечасто [3,6,17,20], в настоящее время частота ее в нашей клинической практике возрастает. До постановки диагноза легочного Т при таком варианте течения на клинические проявления Т при отсутствии рентгенологических изменений не обращают должного внимания, следовательно, они изучаются недостаточно. Таким образом, мы провели настоящее исследование с точки зрения клинических характеристик в связи с возрастающей частотой этой формы Т и недостатком объективных данных, описывающих легочный Т при нормальной РГЛ. Также мы изучали причины возрастания частоты этого варианта Т.

Материалы и методы

Случаи Т были отобраны ретроспективно по стандартным и компьютеризированным историям болезни больницы Бехешти (Баболь, Иран) за период с 1994 по 2000 г.

Всего было отобрано 377 пациентов с бактериологически либо бактериоскопически подтвержденным Т легких. Учитывались жалобы больных (кашель, мокрота, кровохарканье, лихорадка, потеря массы тела, ночная потливость и потеря аппетита), проба Манту и результаты других методов диагностики.

Рентгенограмма легких: в каждом случае интерпретация рентгенограмм проводилась совместно пульмонологом и рентгенологом. Рентгенограмма считалась нормальной, если и пульмонолог, и рентгенолог (не информированные о мнении фтизиатра) дали письменное заключение об отсутствии патологии на данной рентгенограмме.

Если хотя бы на одной рентгенограмме имелась патология, пациент исключался из данного исследования. Все образцы посевов и мазков мокроты на микобактерии туберкулеза (МТБ) обрабатывались в одной централизованной лаборатории.

Мокрота транспортировалась в лабораторию в 50-миллитровых центрифужных пробирках. Перед центрифугированием к мокроте добавляли одинаковые количества 4% NaOH и 0,5 г N-ацетилцистеина для разжижения. Обработанные образцы выдерживали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли раствор буфера (рН 6,8) до отметки 40 мл на центрифужной пробирке и мокроту центрифугировали в течение 20 мин при 4000 об/мин на центрифуге с охлаждением. Надосадочную жидкость отфильтровывали, осадок ресуспендировали в 105 мл стерильной дистиллированной воды. Полученный концентрат использовали для приготовления мазков и бактериологического посева.

Мазки перед окраской флюорохромом для выявления кислотоустойчивых бацилл фиксировали при температуре 65°C в течение 1 ч. Стекла помещали в аурумин и выдерживали при комнатной температуре

в течение 15–20 мин, затем промывали дистиллированной водой, просушивали и обесцвечивали солянокислым спиртом в течение 2 мин. В качестве фоновой краски использовали раствор перманганата калия. Затем перед микроскопией стекла вновь высушивали на воздухе.

Посев выполняли путем переноса 0,1 мл суспензии пипеткой в среду Йенсена и инкубировали при 37°C и 7% содержании CO₂ [10].

Результаты

70 больных, у которых легочный Т был подтвержден бактериологически (у 5 (7%) больных МБТ были обнаружены в мазке), имели нормальную РГЛ (18,5% всех подтвержденных бактериологически случаев легочного Т в период с апреля 1994 г. по 31 августа 2000 г.).

Средний возраст больных ($M \pm SD$) составил 34 ± 5 (от 9 до 60 лет) лет. Трое больных в момент постановки диагноза были моложе 10 лет. Женщин было 30 человек, мужчин — 40. У 50 пациентов МБТ были обнаружены в посевах мокроты (у 5 больных в мазках мокроты, у остальных 70 мазки были МБТ-негативными) и у 15 пациентов МБТ были обнаружены в посевах промывных вод желудка (2 больных были моложе 10 лет); у 5 пациентов МБТ были высеяны из бронхиальных смывов.

У 60 больных культуры МБТ были чувствительны ко всем противотуберкулезным антибиотикам, в то время как у 10 больных возбудители были резистентны к изониазиду, но чувствительны ко всем другим противотуберкулезным препаратам, использованным в исследовании. Эти пациенты ранее никогда не лечились по поводу Т, имели подтвержденную документально положительную пробу Манту в течение 6 лет до выявления Т и были обследованы

в связи с кашлем и продукцией мокроты, длительность которых составляла 2 мес, и не отвечали на терапию оральными антибиотиками. Для сравнения 5% всех больных с положительными посевами мокроты на МБТ и изменениями на РГЛ ($n=307$) за время исследования имели в пробе Манту кожный инфильтрат 0 мм в диаметре. Все 70 больных в период постановки диагноза Т имели РГЛ, расцененную пульмонологом и рентгенологом как нормальная. В таблице представлена частота симптомов: кашель (97%) и продукция мокроты (90%) были наиболее частыми, средняя длительность симптомов до постановки диагноза составляла $2,1 \pm 1,7$ мес.

Проба Манту проводилась у 56 (80%) больных и не проводилась у 14. Из 56 пациентов 14 имели инфильтрат более 10 мм в диаметре как минимум за 2 года до выявления Т легких, и у них при постановке диагноза Т проба не повторялась. У 14 больных в течение 2 последних лет до выявления Т диаметр инфильтрата в пробе Манту был 0 мм. Средний размер инфильтрата в этой группе больных составил 15 мм, хотя 11 (16%) из них имели инфильтрат 0 мм в диаметре. Повторная проба Манту была проведена через 1 и 3 мес соответственно после первого тестирования. У 6 из этих больных инфильтрат также был 0 мм в диаметре, хотя пробу больше не повторяли.

68 из 70 больных предъявляли жалобы на кашель с мокротой в течение более чем 1 мес. У остальных 2 пациентов диагноз “туберкулез” был установлен после выявления тесного контакта с больными. СОЭ была повышена у 42 (60%) больных.

Обсуждение

Легочный Т при нормальной РГЛ был описан ранее [3,6,10,17,20], хотя в ряде случаев диагноз “туберкулез” выставлялся при отрицательном посеве мокроты на МБТ [4]. Однако клинические особенности и методы диагностики легочного Т при отсутствии рентгенологической патологии ранее не описывались. Наши результаты свидетельствуют, что Т легких при положительном посеве мокроты и нормальной РГЛ встречается не так уж редко и такие пациенты обычно имеют клинические проявления заболевания либо находились в контакте с больными Т. Данное исследование подтверждает наши клинические наблюдения, что частота этой формы легочного Т в последние 10 лет возрастает. Частота высеивания МБТ составляет 0,7%. Однако в последнее время частота бактериологически подтвержденного Т легких при нормальной РГЛ увеличилась до 10%.

Существует множество причин для такой ситуации. Частота вирусного гепатита В и СПИДа также возрастает, а связь Т и вирусного гепатита В хорошо изучена [15,22]. Другим вероятным объяснением может быть улучшение ранней диагностики Т. В нашем районе настороженность на инфекционные болезни очень высока. Совместные усилия Министерства здравоохранения (контролирующие программы) и

Таблица

Частота симптомов у больных Т легких с положительным посевом мокроты и нормальной РГЛ

Симптом	Число больных
Наличие клинических проявлений	68 (98%)
средняя длительность симптомов, мес	$2,1 \pm 1,7$
кашель дольше 1 мес	68 (98%)
мокрота	63 (90%)
кровохарканье	28 (40%)
снижение массы тела	21 (30%)
лихорадка более 1 нед	18 (25%)
одышка	5 (7%)
хрипы	1 (1,4%)

торакальных врачей заметно возрастают в последние годы. Кроме того, усиливаются мероприятия, направленные на своевременное выявление контактов с инфекционными больными. Например, мы проводим бактериоскопию мазков мокроты, посевы мокроты, желудочных и бронхиальных смывов (при отрицательном результате бактериоскопии мазка и желудочного смыва), особенно у пациентов с нормальной РГЛ [7,11,21]. Возможно, эти совместные усилия внесут свой вклад в исследование данной проблемы. У больных без гепатита В и СПИДа *Miller и соавт.* [12] заметили подобную картину в 3% случаев, *Barneds и соавт.* [3] — в 1% и *Gattner и соавт.* [15] — в 1,4%. В других сообщениях [12] полученные результаты было сложно интерпретировать, поскольку данные РГЛ, такие как плевральный выпот, старые рубцы, рассматривались как не имеющие отношение к Т. В нашем исследовании мы анализировали только нормальные РГЛ. Проба Манту в большинстве случаев была положительная (средний диаметр инфильтрата 15 мм), у 11 больных — отрицательной (диаметр инфильтрата 0 мм). Эти 11 пациентов имели клинические проявления заболевания: кашель более 1 мес, лихорадку более 1 нед либо потерю массы тела. Таким образом, диагноз Т может быть выставлен даже при отрицательной пробе Манту [1] и независимо от наличия либо отсутствия патологических изменений на РГЛ.

Как говорилось выше, все пациенты в нашем исследовании были отобраны по наличию клинических симптомов, только 3% не имели клинических проявлений заболевания, но были обследованы из-за тесного контакта с больным. *T.Schmidек и Hardy* [20] описали 8 случаев легочного Т при нормальной РГЛ на борту военного крейсера; из них 6 не имели клинической симптоматики; 1 пациент жаловался на похудание и 1 — на кровохарканье. Все больные имели вираж туберкулиновой пробы после контакта с больными Т. К сожалению, в работе нет упоминания о кашле и продукции мокроты. В нашем исследовании 68 (97%) из 70 больных были выявлены по наличию и длительности кашля более 1 мес и лихорадки более 1 нед либо виража туберкулинового теста после контакта с больным Т. Наши результаты подтверждают, что мокрота для мазка и посева на МБТ должна быть исследована у больных независимо от результатов РГЛ (типичные либо атипичные, либо нормальные).

Для легочного Т характерно постепенное начало [20]. Медленное прогрессирование в течение недель или месяцев часто сопровождается продукцией мокроты [29]. Длительность кашля более 1 мес — очень частый симптом у наших пациентов, и наши результаты согласуются с предыдущими исследованиями, в которых считают наличие кашля поводом для амбулаторного скринингового обследования на Т в Кении [18]. Сообщалось, что у больных с Т кашель присутствует в 69% случаев [6]; в этом исследовании у 79% больных кислотоустойчивые палочки определя-

лись в мазке мокроты, что свидетельствует о прогрессировании заболевания. В других исследованиях среди больных, умерших от легочного Т, только 41% жаловались на кашель при поступлении в стационар и 44% имели изменения на РГЛ, расцененные как нетипичные для легочного Т [14]. Напротив, в нашем исследовании только у 5 больных в мазке мокроты выявлены кислотоустойчивые бациллы и среди наших больных не было смертельных исходов, хотя 97% из них при наличии легочного Т и отсутствии изменений на РГЛ жаловались на кашель.

Конечно, желательно установить диагноз Т на ранней стадии [1]. Во-первых, с эпидемиологической точки зрения, но в нашем исследовании только в одном случае мазок мокроты был МБТ-положительный, расцененный как потенциально инфекционный. Во-вторых, ранняя постановка диагноза и раннее начало лечения выгодно с точки зрения исхода заболевания и развития осложнений, а также экономии времени и средств в связи с нетрудоспособностью. Наконец, начатое на ранней стадии лечение снижает риск развития лекарственной устойчивости. В начальной стадии Т трудно распознается, но легче лечится. Если же диагноз не поставлен вовремя и не назначено раннее лечение, болезнь становится более явной, но лечение усложняется [23]. Таким образом, очень важно получить культуру МБТ у пациента, обследуемого по поводу возможного Т [5,18], поскольку РГЛ без использования других методов диагностики не может выявить все случаи легочного Т [2, 12]. Наше исследование показало, что бактериологически подтвержденный Т легких при наличии нормальной РГЛ встречается нередко, и его частота, по видимому, возрастает и пациенты с таким Т обычно имеют клинические проявления заболевания и/или контакт с больным Т. Результаты также подтверждают, что больным, имеющим кашель длительностью более 1 мес, лихорадку более 1 нед либо документально подтвержденный вираж туберкулиновой пробы в течение 2 лет после известного контакта с больным Т, необходимо делать мазок либо посев мокроты на МБТ.

Возможно, что некоторые посевы мокроты на МБТ могут давать ложноположительный результат, хотя мы не считаем, что этот фактор сам по себе внес существенный вклад в наше исследование. Частота ложноположительных результатов посева мокроты в некоторых лабораториях установлена в пределах 1,1–3,6% [4], но контаминация имеет место даже в централизованных лабораториях, использующих точные современные методики [4,13]. Обычно в таких случаях больные с ложноположительным результатом посева мокроты не имеют клинических синдромов, ассоциированных с активным Т, и по клиническим данным диагноз “туберкулез” представляется маловероятным [4]. Это значительно отличается от исследуемой нами популяции, так как 68 (97%) из 70 больных имели истинно положительные результаты, а оставшиеся 2 больных с документаль-

но подтвержденным виражом туберкулиновой пробы имели контакт с инфекционным Т.

Заключение

Из 377 обследованных нами больных выявлено 18% случаев Т легких с положительным посевом мокроты и нормальной РГЛ. Этот показатель совпадает с данными других исследователей, хотя некоторая разница существует. Так, *Fitagerald и соавт.* [8] сообщают о 10% частоте при обследовании 218 больных, *Long и соавт.* [9] приводят цифру 17% (67 больных), *Darey и соавт.* — 4–8% при обследовании 518 больных, *Greenberg и соавт.* [10] — 14% (113 больных). Эта разница может быть связана с высокой частотой Т в нашем регионе.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Aluoch J.A., Swai B., Edwards E.A. et al.* Study of case-finding for pulmonary tuberculosis in out patients complaining of a cough at district hospital in Kenya. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 915–920.
2. American thoracic society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Ibid.* 1990; 142: 725–735.
3. *Barnes P.F., Verdegem T.D., Vachon, L.A. et al.* Chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis: new data on an old test. *Chest* 1998; 94: 316–320.
4. *Burman W.J., Stone D.L., Reres R.R. et al.* The incidence of False-positive culture for *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 321–326.
5. Canadian lung association tuberculosis standards. 4-th ed. 1996.
6. *Choen R., Muzaffar S., Capellan J. et al.* The validity of classic symptoms and chest radiographic configuration in predicting pulmonary tuberculosis. *Chest* 1996; 109: 420–432.
7. *Dunlap N.E., Harris P.H., Benjamin W.H. et al.* laboratory contamination of mycobacterium tuberculosis culture. *Am. J. Resp. Crit. Care med.* 1995; 152: 1702–1704.
8. *Fitsgerald J.M., Grsybowski S., Allen E.A.* The impact of human immunodeficiency virus infection on tuberculosis and its control. *Chest* 1991; 100: 191–200.
9. *Gatner F.M., Burkhardt K.R.* Correlation of the results of X-ray and sputum culture in tuberculosis prevalence surveys. *Tubercle* 1980; 61: 22–31.
10. *Greenberg S.D., Frager D., Suster B. et al.* Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings. *Radiology* 1994; 193: 115–190.
11. *Hanna B.E.* Diagnosis of tuberculosis by microbiologic techniques ROM, Wugarsy, seds. *Tuberculosis* 1996; 149–159.
12. *Husoen I., Fulkerson L.L., Del Vecchio E. et al.* Pulmonary tuberculosis with wegetive findings on chest x-ray films: a study of 40 cases. *Chest* 1971; 60: 540–542.
13. *Long R., Maycher B., Scalcini M. et al.* The chest radiograph in pulmonary tuber culosis patients seropositive for human immunodeficiency virus typeI. *Chest.* 1991; 99: R3–127.
14. *Marciniuk D.D., Mcnab B.D. et al.* Detection of pulmonary tuberculosis in patients with a normal chest radiograph. *Ibid.* 1999; 115: 445–452.
15. *Mccray E., Weinbaum C.M., Braden C.R. et al.* The epidemiology of tuberoulosis in the United States. *Clin. Chest Med.* 1997; 18: 99–113.
16. *Miller W.I., MacGregor R.R.* Tuberculosis: Frequency of unusual radiographic findings. *Am. J. Roentgenol.* 1978; 130: 867–875.
17. *Miller W.T., Miller W.T., Jr.* Tuberculosis in the normal host: radiological findings. *Semin. Roentgenol.* 1993; 28: 109–118.
18. *Murray S.J.L., Bloom B.R.* Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. *Science* 1992; 257:1055–1064.
19. *Naalsund A., Heldal E., Johansen B. et al.* Deaths from pulmonary tuberculosis in al low incidence country. *J. Intern. Med.* 1994; 236: 137–142.
20. *Schmidek H.H., Hardy M.A.* Pulmonary tuberculosis with normal chest radiographs. *Can. Med. Assoc. J.* 1967; 97: 178–80.
21. *Van Diun J.M., Pijnenburg J.E.M., Van Rijswoud C.M. et al.* Investigation of cross contamination in a mycobacterium tuberculosis laboratory using IS6110 DNA Fingerprinting. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1998; 2: 245–249.
22. *Woodring J.H., Vandiviere H.M., Fried A.M. et al.* Up date: The radiographic features of pulmonary tuberculosis. *Am. J. Roentgenol.* 1986; 146: 997.

Поступила 14.01.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–002.28–085.357.45–06:616.25–002.5

Халил Янардаг, Жулэн Хатеми, Ибрагим Хатеми, Тунсер Карайель

РАЗВИТИЕ ПЛЕВРАЛЬНОГО ВЫПОТА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ У БОЛЬНОГО С САРКОИДОЗОМ НА ФОНЕ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ

Отделение внутренних болезней медицинского факультета Стамбульского университета, Турция

TUBERCULOUS EFFUSION DEVELOPMENT IN A PATIENT WITH SARCOIDOSIS DURING CORTICOSTEROID THERAPY

Halil Yanardag, Gulen Hatemi, Ibrahim Hatemi, Tuncer Karayel

Summary

A 47-year-old man was diagnosed a Lofgren's syndrome and corticosteroid therapy was started. On the seventh month of the therapy a pleural effusion developed. Although no definite diagnosis was made, anti-

tuberculous therapy was started empirically. Three weeks later mycobacterium growth was detected on Lowenstein-Jensen culture. The patient recovered almost completely in 2 months of the anti-tuberculous therapy. In a well controlled sarcoidosis patient who presents pleural effusion, if other causes are excluded, it would be wise to start anti-tuberculous therapy since sarcoid pleural effusion is a rare form of the disease which accompanies advanced disease and since corticosteroid therapy renders patients susceptible to tuberculosis.

Резюме

47-летнему мужчине был поставлен диагноз синдрома Лефгрена и начата терапия кортикостероидами. На 7-м месяце лечения у него развился плевральный выпот. Была назначена эмпирическая противотуберкулезная терапия, несмотря на отсутствие окончательного диагноза. Спустя 3 нед при посеве на среду Левенштейна-Йенсена был получен рост микобактерий. На фоне противотуберкулезной терапии в течение 2 мес больной почти полностью выздоровел. Таким образом, при появлении плеврального выпота у больного с хорошо контролируемым течением саркоидоза при исключении других его причин целесообразно начинать противотуберкулезную терапию, поскольку плевральный выпот является редким проявлением саркоидоза и терапия кортикостероидами повышает риск развития туберкулеза.

Относительно частое сочетание саркоидоза и туберкулеза вызывает большой интерес и исследуется в течение десятилетий, но их взаимосвязь до сих пор недостаточно изучена. В практике дифференциальный диагноз саркоидоза и туберкулеза может представлять трудности, особенно при редких формах этих заболеваний. Плевра редко вовлекается в процесс при саркоидозе, в то же время она достаточно часто поражается при туберкулезе. Появление плеврального выпота у больных саркоидозом может серьезно затруднять диагностику.

Мы представляем случай саркоидоза с развитием плеврального выпота спустя 7 мес после постановки диагноза саркоидоза на фоне терапии кортикостероидами. Туберкулезная этиология выпота была установлена при посеве на среду Левенштейна-Йенсена через 3 нед после начала эмпирической противотуберкулезной терапии.

Описание случая

47-летний мужчина, сотрудник больницы, жаловался на лихорадку, артралгию, потерю массы тела и кашель. На рентгенограмме органов грудной клетки определялись лимфатические узлы в корнях легких с обеих сторон (рис.1). Физикальное обследование выявило узловатую эритему на коже нижних конечностей и артрит лучезапястных, локтевых и голеностопных суставов. Клинический и биохимический анализы крови были нормальными. Компьютерная томография легких выявила увеличенные медиастинальные лимфоузлы и лимфоузлы в корнях легких с обеих сторон, а также двусторонние очаговые фиброзные изменения в легочной паренхиме. Была проведена компьютерная томография брюшной полости и органов малого таза для исключения злокачественных новообразований; патологии не выявлено. Пунктат костного мозга был нормальным. Туберкулиновый тест был отрицательным (4×2 мм). Результат микробиологического исследования мокроты с окраской по Цилю-Нильсену для выявления кислотоус-

тойчивых палочек также был отрицательным. Не получено роста при посеве на обычные среды и среду Левенштейна-Йенсена. Была проведена фибробронхоскопия с трансbronхиальной биопсией и бронхоальвеолярным лаважем. Морфологическое и бактериологическое исследование полученных образцов оказалось неинформативным. Функция внешнего дыхания была нормальной. Были выполнены медиастиноскопия и биопсия медиастинальных лимфоузлов, гистологическое исследование которых выявило неказеозный гранулематозный лимфаденит, подобный саркоидному. Был выставлен диагноз саркоидоза (синдрома Лефгрена). Начата терапия перорально метилпреднизолоном в дозе 60 мг в день. На этом фоне жалобы пациента и узловатая эритема исчезли, почти полностью разрешились рентгенологические изменения. Дозу стероидов постепенно снижали.

На 5-м месяце лечения у больного появились боли в правой половине грудной клетки, одышка и слабость. Физикальное обследование не выявило патологических изменений. Рентгенография органов грудной клетки обнаружила негетерогенную инфильтрацию в нижних отделах правого легкого. Иссле-

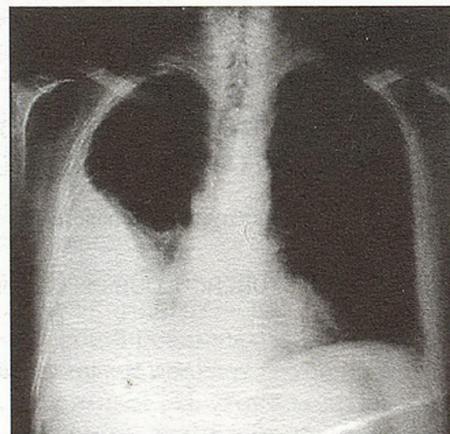


Рис.1. Рентгенограмма органов грудной клетки с увеличенными билатеральными лимфоузлами корней легких.

дование вентиляционно-перфузионных отношений показало небольшую вероятность легочной тромбоэмболии. СОЭ повысилось до 97 мм/ч. Была начата терапия неспецифическими антибиотиками и варфарином. При динамическом наблюдении жалобы больного уменьшились, однако изменения в нижних отделах правого легкого сохранились. Антибактериальная терапия прекращена через 15 дней, лечение варфарином в дозе 5 мг/сут и метилпреднизолоном в дозе 8 мг/сут было продолжено. Спустя 2 мес у больного вновь появилась боль в правой половине грудной клетки и высокая лихорадка. На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружена жидкость в правой плевральной полости (рис.2). СОЭ повысилось до 111 мм/ч, туберкулиновый тест стал положительным (15×14 мм). Была проведена пункция плевральной полости с удалением жидкости, которая имела серозно-фибринозный характер, а по результатам биохимического исследования представляла собой экссудат. По данным цитологического исследования в жидкости преобладали лимфоциты. Результат микробиологического исследования, в том числе окраски по Цилю-Нильсену, был отрицательным. Гистопатологическое исследование биоптата плевры выявило хроническое фибринозное неспецифическое воспаление, фиброз и периваскулярные скопления лимфоцитов. Была начата эмпирическая противотуберкулезная терапия. Через 3 нед на фоне продолжающегося лечения при посеве плевральной жидкости на среду Левенштейна-Йенсена был получен рост микобактерий туберкулеза. Еще через 2 мес у больного исчезли все жалобы, плевральный выпот разрешился.

Обсуждение

Поражение плевры при саркоидозе обычно возникает при хроническом течении болезни, с развитием

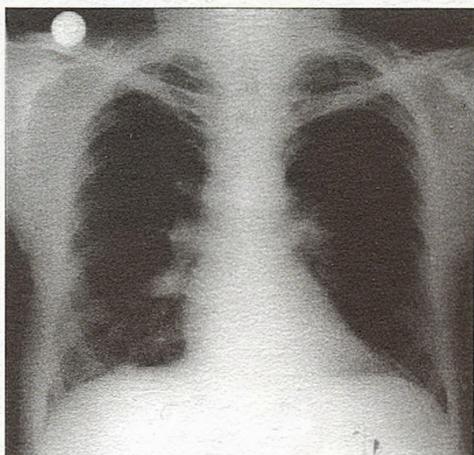


Рис.2. Правосторонний плевральный выпот, развившийся на 7-м месяце лечения кортикостероидами, при отсутствии увеличенных лимфатических узлов в корнях легких либо изменений легочной паренхимы, характерных для саркоидоза.

экстраторакальной мультиорганной патологии либо при распространенных поражениях легочной паренхимы [1]. Поэтому при появлении плеврального выпота у больного саркоидозом, прежде чем будет выставлен диагноз саркоидоза плевры, следует исключить другие его причины, в первую очередь туберкулез, грибковые и бактериальные инфекции, такие как гистоплазмоз и кокцидиомикоз, застойную сердечную, почечную недостаточность, гипоальбуминемию, злокачественные новообразования и заболевания соединительной ткани. В странах с широко распространенным туберкулезом он также должен рассматриваться в качестве предварительного диагноза, особенно если пациент получает стероидную терапию.

В нашем случае было несколько причин, заставивших начать противотуберкулезную терапию до получения результатов микробиологического исследования. Турция — страна с очень высоким процентом положительных реакций на туберкулин, следовательно, изменение результата туберкулинового теста с отрицательного на положительный могло означать развитие туберкулеза на фоне саркоидоза. Плевральный экссудат и преобладание лимфоцитов в плевральной жидкости часто встречаются как при туберкулезном, так и при саркоидозном поражении плевры. И хотя не было обнаружено гранулематозного воспаления, туберкулез не мог быть исключен, поскольку фибринозное воспаление также может быть проявлением туберкулеза. Насколько нам известно в литературе не описаны случаи саркоидозного поражения плевры без других проявлений саркоидоза, а у данного пациента саркоидоз легких почти полностью регрессировал под влиянием стероидной терапии, что делало маловероятным диагноз саркоидоза плевры. Кроме того, стероидная терапия является фактором риска развития туберкулеза. Тот факт, что данный пациент работал в клинике, также дает основание заподозрить туберкулез, но среди работников больницы также высока частота и саркоидоза. В двух исследованиях, посвященных эпидемиологии саркоидоза на острове Мен, обнаружено, что 18,8% активно работающих больных саркоидозом были работниками здравоохранения [5,7]. В другом исследовании частота саркоидоза среди медицинских сестер была выше в 7,5 раза [2].

Насколько нам известно, описаны еще 2 случая плеврального выпота туберкулезной этиологии на фоне стероидной терапии по поводу саркоидоза [3,6]. В одном из них туберкулезный плеврит развился у 50-летней женщины на фоне лечения преднизолоном в дозе 10–15 мг/сут в течение 3 лет после постановки диагноза саркоидоза [6]. В отличие от нашего пациента у этой больной туберкулиновый тест всегда был отрицательным, а кислотоустойчивые палочки были обнаружены в плевральной жидкости при окраске по Цилю-Нильсену. В другом случае туберкулез развился спустя 1 год лечения кортикостероидами по поводу диссеминированного саркоидоза [3].

Этиология саркоидоза по-прежнему остается невыясненной, и существует предположение о возможной связи между саркоидозом и туберкулезом. Описаны случаи туберкулеза, предшествующего саркоидозу либо развившегося позже, либо сопутствующего ему [4,10]. В последние годы ряд исследователей обнаружили в тканях, пораженных при саркоидозе, ДНК микобактерии туберкулеза [8]. Вместе с тем в тех же исследованиях получены данные, не позволяющие исключить у этих больных предшествующую туберкулезную инфекцию [9]. И хотя связь туберкулеза и саркоидоза по-прежнему неясна, врач всегда должен помнить о туберкулезе, если у больного саркоидозом появляются нетипичные симптомы. У больных с хорошо контролируемым саркоидозом, у которых появляется плевральный выпот, имеет смысл назначить противотуберкулезную терапию, поскольку плевральный выпот является достаточно редкой формой саркоидоза, связанной с распространенной формой болезни, а кортикостероидная терапия повышает риск развития туберкулеза. Основным диагностическим критерием у таких больных является туберкулиновый тест.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chusid E.L., Siltzbach L.E. Sarcoidosis of the pleura. Ann. Intern. Med. 1974; 81 (2): 190–194.
2. Edmondstone W.M. Sarcoidosis in nurses: Is there an association? Thorax 1988; 43 (4): 342–343.
3. Giotaki H.A., Stefanou D.G. Biopsy-documented tuberculous pleural effusion in a patient with biopsy-proven sarcoidosis. Respiration 1988; 54 (3): 193–196.
4. Hatzakis K., Siafakas N.M., Bouros D. Miliary sarcoidosis following miliary tuberculosis. Ibid. 2000; 67 (2): 219–222.
5. Hills S.E., Parkes S.A., Baker S.B. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man. Part 2: evidence for space-time clustering. Thorax 1987; 42 (6): 427–430.
6. Knox A.J., Wardman A.G., Page R.L. Tuberculous pleural effusion occurring during corticosteroid treatment of sarcoidosis. Ibid. 1986; 41 (8): 651.
7. Parkes S.A., Baker S.B., Bourdillan R.E. et al. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man: Part 1: A case controlled study. Ibid 1987; 42 (6): 420–426.
8. Saboor S.A., Johnson N.M., McFadden J. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. Lancet 1992; 339: 1012–1015.
9. Wilsher M.L., Menzies R.E., Croxson M.C. Mycobacterium tuberculosis DNA in tissues affected by sarcoidosis. Thorax 1998; 53: 871–874.
10. Wong C.F., Yew W.W., Wong P.C., Lee J. A case of concomitant tuberculosis and sarcoidosis with mycobacterial DNA present in the sarcoid lesion. Chest 1998; 114 (2): 626–629.

Поступила 04.04.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–002.17–07:616.24–073.756.8:681.3

Д.Н.Виноградова, В.И.Амосов, М.М.Илькович

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ : ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПЕРВИЧНОМ РАСПОЗНАВАНИИ И УТОЧНЕНИИ СТАДИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПОЦЕССА

Кафедра рентгенологии и радиологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова;
НИИ пульмонологии

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: CT ABILITY FOR PRIMARY DETECTION AND DEFINITION OF STAGE

D.N.Vinogradova, V.I.Amosov, M.M.Ilkovich

Summary

The study was aimed to define criteria for early-stage diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and detection of pulmonary fibrosis at its advanced stage based on high resolution computed tomography data. Results of CT examination of 36 patients with histologically verified IPF were showed. The presence, type, extension and spread of CT characteristic signs of IPF at its various stages were analyzed. The thickening of the interlobular walls and ground glass attenuation were noted in 100% of the patients with early stage of the disease, even thickening of large bronchi walls and dilation of vascular shadows were in 44%. The fibrous stage was presented with features of the lung tissue disorganization, such as focal increased density of the lung parenchyma (41%), linear and/or reticular opacities (70%), air-filled cysts 2 to 20 mm in a diameter (77%), bronchiolectasis (44%), traction bronchiectasis (26%). All the changes were diffuse with prevalent location at subpleural medium and lower lung fields.

Thus, HRCT features of early and advanced IPF allow radiological and morphological correlations to discover regularities and occurring pathological disorders in the lung interstitial tissue.

Целью исследования было определение критериев диагностики ранних стадий и признаков фиброза при поздних стадиях идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА) на основании данных компьютерной томографии в режиме высокого разрешения. Представлены результаты компьютерно-томографического (КТ) обследования 36 человек с гистологически подтвержденным ИФА. Анализировалось наличие, тип, протяженность и распространение КТ-признаков, характеризующих ИФА на разных стадиях. Утолщение междольковых перегородок и симптом "матового стекла" наблюдались у 100% пациентов на ранней стадии, равномерное утолщение стенок крупных бронхов и расширение теней сосудов — у 44%. Стадия фиброза представлена симптомами дезорганизации легочной ткани: участки уплотнения легочной ткани в 41%, линейные и/или сетчатые тени в 70%, воздушные кисты диаметром 2–20 мм в 77%, бронхиолоэктазы в 44%, тракционные бронхоэктазы в 26%. Все изменения носили распространенный характер, локализовались преимущественно в субплевральных отделах средненижних зон легких.

Таким образом, высокое разрешение КТ-признаков, характеризующих ИФА на ранней и поздней стадиях, позволяет провести рентгеноморфологические сопоставления, которые раскрывают закономерности и этапы формирования патологических изменений в интерстициальной ткани легких.

За последнее 10-летие произошли изменения в понимании заболеваний, поражающих интерстициальную ткань легких, и в настоящее время сложилось представление об интерстициальных болезнях легких (ИБЛ) как о гетерогенной группе заболеваний, которые протекают с явлениями альвеолита (паренхиматозного воспаления) и фиброза различной степени выраженности в интерстициальной ткани легких и альвеолах [1]. Фиброзирующие альвеолиты (ФА) принадлежат к ИБЛ и объединяют нозологические формы и синдромы, которые возникают в легочной ткани в ответ на воздействие известных и неизвестных повреждающих агентов. В частности, в качестве самостоятельной нозологической формы выделен идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) [1]. Диагностика ИФА в настоящее время является одним из сложных вопросов пульмонологии и лучевой диагностики и признана неудовлетворительной. По данным Института пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, гиподиагностика ФА составляет 80–85%. При этом поздняя диагностика делает прогноз в отношении больных с ФА неблагоприятным, несмотря на применение самых современных методов лечения [1,2]. Таким образом, актуальными вопросами диагностики ИФА являются распознавание патологического процесса на обратимых стадиях начального повреждения/ стимуляции и/ или альвеолита и выявление признаков обострения (активности) заболевания в процессе лечения пациентов с ИФА. Трактовка рентгенографических данных и дифференциальная диагностика ИФА с другими патологическими процессами представляет определенные трудности из-за невысокой специфичности рентгенографических симптомов как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания [3,5]. В связи с этим особое значение приобретает применение компьютерной томографии как метода, позволяющего проводить клинко-морфологические сопоставления на уровне вторичной легочной доли, что нередко является решающим в установлении диагноза и стадии ИФА [4].

Материалы и методы

Основу настоящих наблюдений составили результаты компьютерно-томографического (КТ) обследования 36 человек с гистологически подтвержденным ИФА, госпитализированных в НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова в отделение дифференциальной диагностики в 1995–1999 гг.

Среди наблюдаемых пациентов было 10 (28%) мужчин и 26 (72%) женщин. Возраст пациентов составлял от 18 до 69 лет, средний возраст пациентов составил 50,72 года.

Для изучения рентгеноморфологических и рентгенофункциональных изменений в легких у всех пациентов выполнялась КТ с применением алгоритма высокого разрешения (ВРКТ). КТ проводилась на компьютерном томографе "Xpeed". Стандартная КТ выполнялась при физических параметрах: величина экспозиции 170 мАс, напряжение 140 кВ. Толщина томографического среза 10 мм, шаг стола (расстоянием между срезами) 10 мм, стандартный алгоритм реконструкции, основное окно (уровень/ширина) — 700/1000 НУ, вспомогательные окна (уровень/ширина) — 600/1500 НУ при плеврорегочных изменениях, +40/500 НУ для изучения средостения. Высокоразрешающая КТ имела следующие физические параметры: 140 кВ/240 мА, время сканирования 2 с. Толщина среза 0,1 см, высокоразрешающий (костный) алгоритм реконструкции, прицельная реконструкция измененного участка легочной ткани с ограничением зоны интереса, основное окно (уровень/ширина) — 700/1000 НУ, вспомогательные окна (уровень/ширина) — 600/1500 НУ при плеврорегочных изменениях, +40/500 НУ для изучения средостения. Кроме того, в диагностический алгоритм нами была включена функциональная КТ при условиях глубокого вдоха — задержанного дыхания и полного выдоха — задержанного дыхания на одном и том же уровне в верхней и нижней зонах легких. Это позволило изучить особенности регионарной вентиляции при ФА и проводить дифферен-

циальный диагноз между буллами и элементами "сотового легкого", имеющими большими размеры.

Результаты исследования и их обсуждение

Для наиболее эффективной оценки состояния легочной ткани на любой стадии ИФА диагностические признаки были разделены на 2 группы: критерии ранних и поздних стадий патологического процесса.

На основании анализа данных ВРКТ диагноз ранней стадии ИФА выставлен 9 (25%) пациентам. В качестве ранней стадии ИФА определен такой патологический процесс, который имеет признаки альвеолита без элементов фиброза или с начальными признаками фиброзных изменений. В основу положен критерий визуализации интерстициальной легочной ткани.

По результатам компьютерной томографии (КТ) у 9 (100%) больных на ранней стадии ИФА выявлялись изменения в интерстициальной легочной ткани (рис.1).

Определены следующие КТ-симптомы альвеолита: утолщение междольковых перегородок у 9 (100%) пациентов, "матовое стекло" — понижение прозрачности легочной ткани, на фоне которого видны легочные сосуды, обусловленное утолщением внутридолькового интерстиция за счет его инфильтрации и/или начальным накоплением экссудата и клеток воспаления в альвеолах у 7 (78%), равномерное утолщение стенок крупных (долевых и сегментарных) бронхов у 4 (44%), расширение теней сосудов 4 (44%) (рис.2).

Все изменения были двусторонними 9 (100%). "Матовое стекло" в большинстве случаев (6 (68%)) имело распространенный характер (поражение всех зон обоих легких). Утолщение междольковых перегородок, равномерное утолщение стенок бронхов, расширение тени сосудов наблюдалось у 50–75% пациентов преимущественно в средних и нижних зонах легких. Субплевральная локализация характерна для утолщения междольковых перегородок (71%) и "матового стекла" (78%). Равномерное утолщение стенок бронхов и расширение сосудистых теней просле-

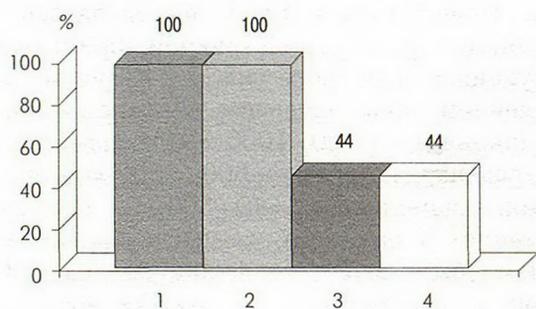


Рис.1. Компьютерно-томографические признаки ранней стадии ИФА (n=9).

1 — утолщение междольковых перегородок, 2 — симптом "матового стекла", 3 — равномерное утолщение стенок бронхов, 4 — расширение теней сосудов.

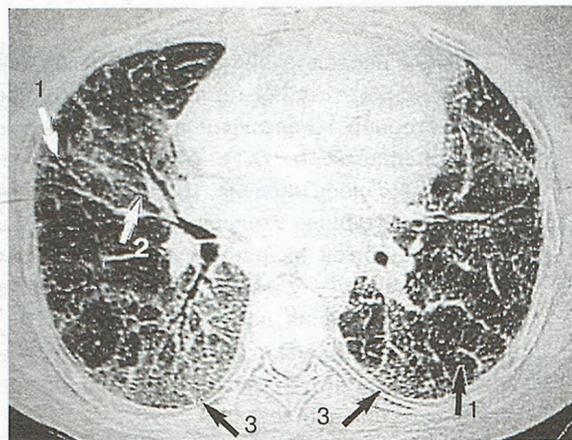


Рис.2. ВРКТ-срез на уровне средненижних зон легких.

Пациентка Г., 68 лет. ИФА, ранняя стадия. Утолщенные междольковые перегородки (1), поля "матового стекла" (3), располагающиеся в субплевральных отделах обоих легких. Утолщенные стенки крупных бронхов (2).

живалось во всех случаях центрально в задних сегментах средненижних зон.

После проведенного курса патогенетической терапии у пациентов на ранней стадии ИФА через 6 мес. полностью обратимыми изменениями были: "матовое стекло", равномерное утолщение стенок бронхов и расширение теней сосудов. Утолщение междольковых перегородок у 6 (67%) пациентов после терапии не определялось, а у 3 (33%) степень выраженности и распространенности этого признака значительно уменьшилась. При контрольном комплексном рентгенологическом исследовании, проведенном через 1 год в данной группе пациентов, выявлялись единичные утолщенные междольковые перегородки субплеврально в средних и нижних зонах (рис.3, а, б).

Очевидно, что все выявленные признаки характеризуют начальные этапы развития патологического процесса, в частности стадию альвеолита. У всех пациентов на ранней стадии альвеолита определялась инфильтрированная интерстициальная легочная ткань и в разной степени инфильтрированные альвеолы.

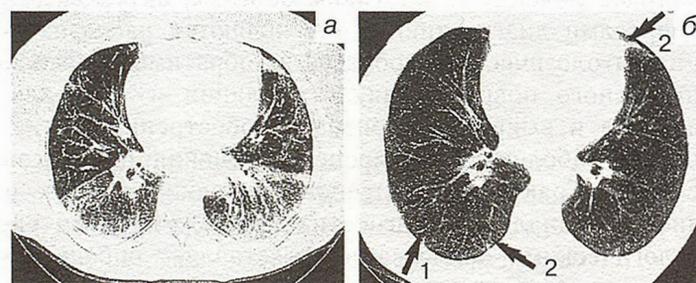


Рис.3. КТ-срез нижних зон легких.

а — ИФА, ранняя стадия, до лечения. Субплеврально и в задних сегментах определяются утолщенные междольковые перегородки, равномерное утолщение стенок бронхососудистых пучков, симптом "матового стекла". Уменьшен объем нижних долей обоих легких; б — ИФА, ранняя стадия, через год после курса патогенетической терапии. КТ-срез нижних зон легких. Субплеврально в задних отделах сохраняются единичные утолщенные перегородки (1). Участок линейного фиброза в передних отделах левого легкого (2). Пациентка Г., 68 лет.

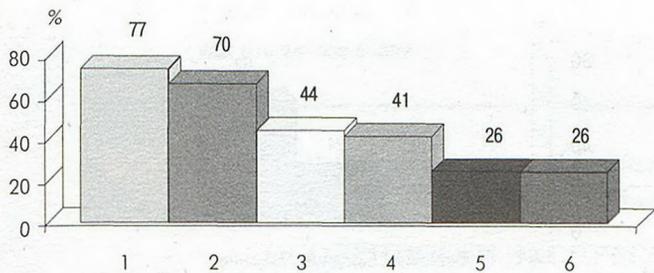


Рис.4. Компьютерно-томографические признаки изменений в интерстициальной ткани легких при поздних стадиях ИФА ($n=27$).

1 — воздушные кисты $d=2-20$ мм, 2 — линейные/сетчатые тени, 3 — бронхиолоэктазы, 4 — участки уплотнения легочной ткани, 5 — тракционные бронхоэктазы, 6 — неравномерное утолщение стенок бронхов.

Положительная динамика рентгенологических симптомов доказывает наличие активного потенциально обратимого процесса в легочной ткани.

После проведения анализа данных ВРКТ диагноз поздних стадий ИФА был выставлен 27 (75%) пациентам. К поздним стадиям ИФА были отнесены пациенты, патологический процесс у которых был представлен фиброзными изменениями различной степени выраженности. В зависимости от характера фиброзных изменений патологический процесс был подразделен на этапы интерстициального фиброза, формирования "сотового легкого" и сформированного "сотового легкого" с признаками альвеолита или без них. В основу положены критерии: деформация структур интерстициальной легочной ткани; уменьшение объема легочной ткани (доли/долей или целого легкого).

По данным КТ деформация легочного рисунка, являющаяся маркером фиброзных изменений в легочной ткани при ИФА, выявлена у 27 (75%) и представлена следующими симптомами: участки уплотнения легочной ткани — у 11 (41%), линейные и/или сетчатые тени, не являющиеся междольковыми перегородками, — у 19 (70%), воздушные кисты $d=2-20$ мм с толстыми стенками >2 мм — у 21 (77%), расширение терминальных бронхиол до 2 мм — бронхиолоэктазы — у 12 (44%), неравномерное расширение субсегментарных и сегментарных бронхов — тракционные бронхоэктазы — у 7 (26%),

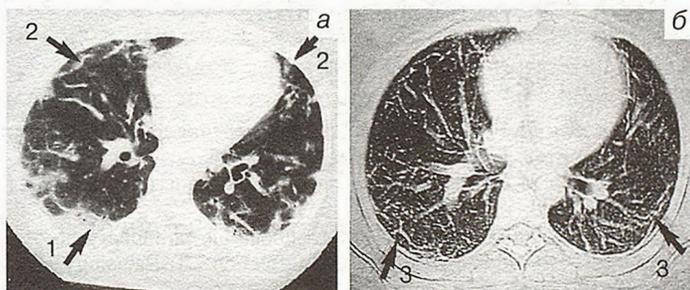


Рис.5. КТ-срез нижних зон легкого.

а — ИФА, поздняя стадия, до лечения. В субплевральных отделах определяются участки уплотнения легочной ткани (1), линейные/сетчатые структуры (2); б — ИФА, поздняя стадия, через 1 год после патогенетической терапии. Участки уплотнения легочной ткани превратились в интерстициальный фиброз линейной формы (3). Пациентка Л., 21 год.

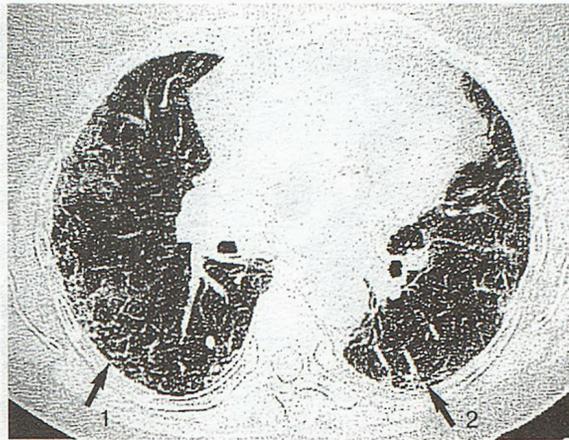


Рис.6. ВРКТ-срез на уровне нижнедолевых бронхов.

Пациентка И., 65 лет. ИФА поздняя стадия. Линейные/сетчатые тени субплевральных отделах обоих легких (1,2).

сочетание расширения бронхосудистых пучков и неравномерного утолщения стенки бронхов и сосудов — у 7 (26%) (рис.4).

При контрольном ВРКТ-исследовании после курса патогенетической терапии фокусы уплотнения легочной ткани подверглись частичному обратному развитию с формированием в этих областях линейных/сетчатых структур, являющихся проявлениями интерстициального фиброза линейной формы (рис.5, а, б).

Таким образом, фокусы уплотнения легочной ткани являются признаком потенциально частично обратимого внутриальвеолярного фиброза.

На основании динамического наблюдения к необратимым признакам нами отнесены: хаотичная сетчатая и/или линейная деформация легочного рисунка, воздушные кисты $d=2-20$ мм, бронхиолоэктазы в участках уплотнения легочной ткани, тракционные бронхоэктазы, сочетание расширения бронхосудистых пучков и неравномерного утолщения стенки бронхов и сосудов.

Сетчатая и/или линейная деформация легочного рисунка — признак необратимого интерстициального фиброза линейной формы (рис.6).

Воздушные кисты $d=2-20$ мм, бронхиолоэктазы, тракционные бронхоэктазы, сочетание расширения бронхосудистых пучков и неравномерного утолщения стенки бронхов и сосудов — элементы сформированного необратимого "сотового легкого" (рис.7).

У 22 (81%) пациентов наряду с признаками, характеризующими необратимые фиброзные изменения в легочной ткани, определялись элементы активного обратимого патологического процесса в виде утолщения междольковых перегородок в 19 (86%) случаях и участков понижения прозрачности легочной ткани по типу "матового стекла" в 8 (36%), которые имели субплевральное расположение во всех отделах легких.

Все изменения были двусторонними у 27 (100%) больных. Распространенный процесс (поражение всех зон обоих легких) наблюдался в 31% случаев, в средних и нижних зонах — в 62% случаев. У

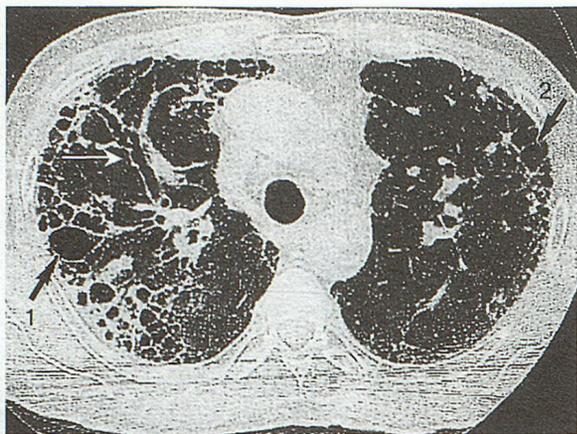


Рис.7. ВРКТ-срез верхних зон обоих легких.

Пациент Ш., 64 года. ИФА, стадия сформированного "сотого легкого". Расширяющиеся к периферии просветы бронхов с неравномерно утолщенными стенками — тракционные бронхоэктазы (1). Воздушные кисты расположенные субплеврально (2).

большинства пациентов для всех признаков характерно субплевральное расположение (89%). Диффузная деформация архитектоники легких установлена у 18% пациентов с вовлечением в процесс около 90% легочной ткани. Для них субплевральная локализация нехарактерна и поражение легочной ткани носит диффузный характер.

Согласно результатам КТ уменьшение объема доли/долей или легкого установлено у 21 (66%) пациента. Уменьшение объема сопровождалось дислокацией крупных бронхосудистых пучков соответствующей доли в 12 (57%) случаев, дислокацией междолевых границ — в 10 (48%) и тени средостения — в 4 (19%). Сближенность элементов бронхосудистых пучков выявлялась у 21 (100%) больного. Высокое расположение диафрагмы диагностировано у 11 (54%) пациентов. Тени дисковидных ателектазов наблюдались в 6 (30%) случаев (рис.8).

Верхние доли правого и левого легкого были уменьшены у 3 (14%) пациентов. Смещение трахеи вправо выявлено у всех 3 (75%).

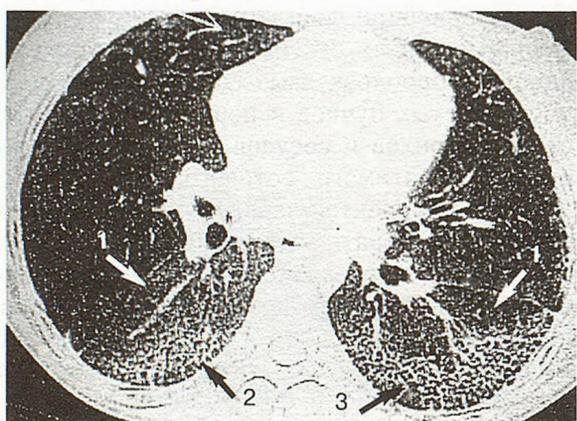


Рис.8. ВРКТ-срез нижних зон легких.

Пациентка Г., 54 года. ИФА, стадия сформированного "сотого легкого". Уменьшение в объеме нижних долей обоих легких с дислокацией междолевых границ и бронхосудистых пучков (1). Участки линейного фиброза (2) и мелкие воздушные кисты (3).



Рис.9. Распределение по долям уменьшения объема легочной ткани при ИФА (по данным КТ), n=21.

Средняя доля и язычковые сегменты легких уменьшены у 5 (24%) пациентов. Нижние доли правого и левого легкого были уменьшены у 13 (62%) пациентов. Во всех случаях уменьшение объема средних долей наблюдалось вместе с нижними долями (рис.9). Какого-либо преимущества в уменьшении объема долей правого и левого легкого не отмечено.

У 22 (81%) пациентов наряду с признаками, характеризующими необратимые фиброзные изменения в легочной ткани, определялись элементы активного обратимого патологического процесса.

Выводы

1. ВРКТ-признаки, характеризующие ИФА на ранней и поздней стадиях, позволяющие провести рентгеноморфологические сопоставления, которые раскрывают закономерности и этапы формирования патологических изменений в интерстициальной ткани легких.
2. Динамическое наблюдение за группой пациентов на ранней стадии доказало наличие потенциально обратимого процесса в интерстициальной ткани легких. Стадия альвеолита характеризуется наличием инфильтрированного интерстиция и в разной степени инфильтрированных альвеол.
3. Последовательные этапы развития фиброзных изменений в легочной ткани проявляются характерными симптомами дезорганизации архитектоники легких. Локализация и тип этих признаков позволяют проводить дифференциальную диагностику ИФА с другими формами ИБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Диагностика фиброзирующих альвеолитов. Клин. Мед. 1988; 6: 119–125.
2. Илькович М.М. Заболевания органов дыхания. СПб: Нордмед-издат; 1998; т.2: 109.
3. Akira M., Sakatani M., Ueda E. Idiopathic pulmonary fibrosis: progression of honeycombing at thin-section CT. Radiology 1993; 189: 687–691.
4. Bergin C., Roggli V., Coblenz C., Chiles C. The secondary pulmonary lobules: normal and abnormal CT appearance. Am. J. Roentgenol. 1988; 151: 21–25.
5. Hartman T., Primack S., Swensen S. et al. Disease progression in usual interstitial pneumonia compared with desquamative interstitial pneumonia assesment with serial CT. Chest 1996; 110: 378–382.

Поступила 16.07.01

*Н.В.Севостьянова, Е.М.Малкова, Л.М.Огородова, Л.Н.Уразова,
Н.В.Чердынцева, С.А.Коломиец, Е.И.Рябчикова*

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ОНКОАССОЦИИРОВАННЫХ БЕЛКОВ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН; Сибирский государственный медицинский университет;
Областной онкологический диспансер, Томск; ГНПО "Вектор" пос.Кольцово, Новосибирск

PECULIARITIES OF CANCER-ASSOCIATED PROTEIN EXPRESSION IN LUNG CANCER

*N.V.Sevostyanova, E.M.Malkova, L.M.Ogorodova, L.N.Urazova,
N.V.Cherdyntseva, S.A.Kolomiyets, E.I.Ryabchikova*

Summary

Thirty patients with low and moderate differentiated squamous-cell lung cancer were examined to investigate expression of cancer-associated proteins. The methods of polymerase chain reaction and immunohistochemistry were used. Epstein-Barr virus antigen and expression of mutant p53 protein were found in the tumor cells of the lung cancer patients. The obtained data of the character of molecular genetic disorders will entail early diagnosis, a choice of anti-tumor agents and their combination for an individual therapy of each patient.

Резюме

Для изучения экспрессии онкоассоциированных белков было обследовано 30 больных с диагнозом плоскоклеточного рака легкого с низкой и умеренной степенью дифференцировки. В работе использовали методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимии. Выявлены антиген вируса Эпштейна-Барр и экспрессия "мутантного" белка p53 в опухолевых клетках больных раком легкого. Полученные данные о характере молекулярно-генетических нарушений в будущем будут определять направление ранней диагностики, подбор новых противоопухолевых препаратов и их комбинаций для индивидуального лечения каждого больного.

Ранняя диагностика и прогнозирование течения злокачественных новообразований — наиболее актуальные и важные проблемы современной онкологии. В России, как и в большинстве развитых стран мира, отмечается тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них. В общей структуре онкологических заболеваний рак легкого занимает доминирующие позиции и составляет 14,7%, при этом у мужчин он определяется в 25,3%, у женщин — в 9% случаев [4]. Одним из возможных подходов к оптимизации существующих методов диагностики и терапии этого заболевания может рассматриваться изучение экспрессии онкоассоциированных белков, влияющих на рост, дифференцировку и способность к метастазированию опухолей.

Многочисленные литературные данные свидетельствуют, что патогенез многих заболеваний человека, в том числе и рака, связан с потерей клетками способности к апоптозу [6]. Одним из механизмов этого нарушения являются мутации в генах, контролирующих данный процесс. Это и хорошо изученная гиперэкспрессия гена bcl-2, тормозящего апоптоз, и мутации в гене p53, препятствующие функционированию кодируемого им белка — индуктора апоптоза. Одной

из причин лекарственной резистентности опухолевых клеток являются мутации или дефицит гена p53. При дефектах функционирования этого гена происходит накопление клеток с множественными генетическими поломками, что и лежит в основе опухолевой прогрессии [3].

Рак представляет собой гетерогенную группу заболеваний, обусловленных комплексом различных как эндогенных, так и экзогенных нарушений. Согласно данным литературы, 12% онкологических заболеваний ассоциировано с определенными инфекционными агентами [7]. Доказана этиологическая роль некоторых герпес- и папилломавирусов в возникновении злокачественных новообразований человека. Известно, что наряду с другими канцерогенными факторами вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), представитель семейства герпесвирусов, играет важную роль в этиологии и патогенезе некоторых неопластических заболеваний.

Целью исследования было изучение экспрессии мутантного белка p53 и ядерного антигена ВЭБ при раке легкого.

Обследовано 30 больных раком легкого, средний возраст которых составил 56,7 года, причем мужчины преобладали ($n=25$). В 20 случаях был определен

плоскоклеточный рак с низкой, в 10 случаях — с умеренной степенью дифференцировки. Среди обследованных лиц преобладали больные ($n=20$) с III стадией заболевания — T2-3N0-2M0. У 4 больных была диагностирована II стадия — T1-2N0-1M0, у 3 больных — I стадия T1N0M0 и еще в 3 случаях IV — T3-4N1-2M0-1 (10%). Все пациенты оперированы в торако-абдоминальном отделении НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН Томска.

Фрагменты опухолей легкого, полученные при оперативном вмешательстве, фиксировали в 10% растворе формалина. Критерием для отнесения опухоли к тому или иному гистологическому варианту служило преобладание в ней (более 50–70%) структурных элементов, характерных для данного классификационного варианта.

Выделение ДНК из фрагментов опухолей, заключенных в парафиновые блоки, проводили по стандартной методике с использованием протеиназы К и экстракции фенолом-хлороформом [2]. Присутствие в клетках опухолей генетических последовательностей ВЭБ определяли стандартной методикой полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением диагностических наборов фирмы "Лабораторная диагностика" (Россия).

Иммунопероксидазную реакцию проводили на парафиновых срезах ткани опухоли. Депарафинизацию и регидратацию выполняли стандартными методиками. Для открытия антигена срезы обрабатывали в СВЧ-печи в течение 5–7 мин. Эндогенную пероксидазу ингибировали с использованием 0,3% перекиси водорода. В качестве I антител применяли моноклональные антитела для выявления ВЭБ (*nuclear antigen*) — NCL-EBV-PE2 (Clone G3-E31) и для выявления p53 Protein (DO-7) — NCL-p53-DO-7-FITC ("Novocastra Laboratories, Ltd.", Великобритания), в качестве II антител использовали универсальные биотинированные антитела и авидин-биотиновый комплекс (*ABC-Elite, Vector, США*). Для визуализации реакции использовали диамино-бензидин-тетрагидрохлорид ("Novocastra Laboratories, Ltd.", Великобритания). Оценку результатов реакции проводили при помощи светового микроскопа *Jenaval* ("Carl Zeiss, Jena", Германия) определением количества клеток с положительной реакцией в ядре на 1000 опухолевых. Полученные данные обрабатывали с помощью непараметрических статистических методов.

Методом ПЦР генетический материал ВЭБ выявлен в клетках опухолей 26 из 30 (86,6%) обследованных больных раком легкого. Так как злокачественный рост сопровождается мощной инфильтрацией опухоли иммунокомпетентными, в том числе лимфоидными, клетками, которые являются перmissive системой для изучаемого вируса, полученный результат является, вероятно, суммарным. Для верификации полученных данных был проведен иммуногистохимический анализ. Присутствие в клетках опухоли вирусспецифической информации определяли по наличию в ядрах опухолевых клеток интенсивного ок-

рашивания ядерного антигена ВЭБ. Экспрессия изученного антигена была выявлена в 80% случаев — у 24 из 30 обследованных больных. В 57% опухолевых клеток экспрессия определялась как в участках некроза, так и отдельно в ядрах онкоцитов.

В настоящее время широко дискутируется вопрос об участии ВЭБ в патогенезе неоплазий человека в основном эпителиального происхождения. По данным литературы, прямые доказательства участия ВЭБ в возникновении рака желудка дала детекция в клетках опухоли методом гибридизации *in situ* таких вирусных маркеров, как ранние мРНК (EBER-1) ВЭБ и латентные белки. Из 614 изученных случаев рака желудка в 66 (10,7%) наблюдался позитивный сигнал EBER-1. Этот сигнал отсутствовал в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах и нормальных клетках [1].

В опухолях человека наиболее часто выявляются мутации гена p53. Согласно данным литературы, не менее 50% опухолей человека экспрессирует мутированную форму гена p53 (*mtp53*). Продукт гена опухолевого супрессора p53 — ядерный фосфопротеин, состоящий из 393 аминокислотных остатков, постоянно синтезируется клетками, однако очень быстро распадается. Выделяют 2 типа гена p53 — нормальный, или "дикий" (*wild*), и мутантный *mtp53*. Нормальный белок *wtp53* сиквенспецифически связывается с ДНК клеток эукариот и становится фактором транскрипции, супрессирует многие онкогены и гены факторов роста, но активирует некоторые гены факторов дифференцировки [5]. Пролиферативную активность опухолевых клеток в настоящем исследовании оценивали по экспрессии *mtp53*, которая выявлялась у 22 из 30 больных. В 50% опухолевых клеток больных были обнаружены белковые продукты *mtp53*. Белок *mtp53* выявлялся в ядрах уплощенных клеток и полигональных онкоцитов, что свидетельствует об участии выявленных нами продуктов в процессах клеточной пролиферации.

Рак легкого относится к новообразованиям с высоким уровнем летальности, от которого в России умирает более 20% онкологических больных. Наши исследования были проведены на гистологическом материале 30 больных, из которых у 20 (66,6%) наступил летальный исход. Корреляционный анализ показал сочетанное присутствие в опухолевых клетках 12 из 20 умерших больных белка *mtp53* и ядерного антигена ВЭБ. У 5 больных с неблагоприятным исходом заболевания выявлено более 67% опухолевых клеток с экспрессией p53. У 10 больных с благоприятным течением заболевания не было выявлено опухолевых клеток с *mtp53*. Это, возможно, свидетельствует о снижении резистентности клеток к химиотерапии, что и создает условия для ее успешного проведения.

Ген *wtp53* дикого типа, его мРНК и белковый продукт являются короткоживущими, их периоды полураспада не превышают нескольких минут. Однако даже при незначительном повреждении структуры ДНК содержание белка p53 в клетке резко увеличивается

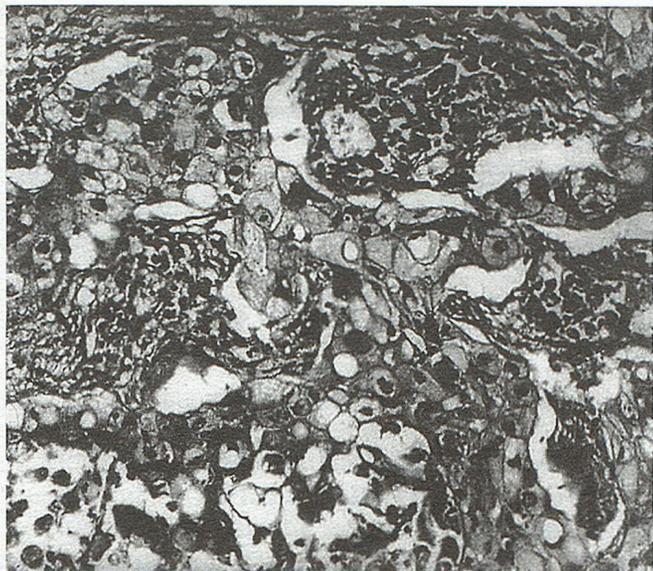


Рис.1. Плоскоклеточный низкодифференцированный рак легкого. Структура опухоли. Окраска гематоксилин и эозин (ув. 180).

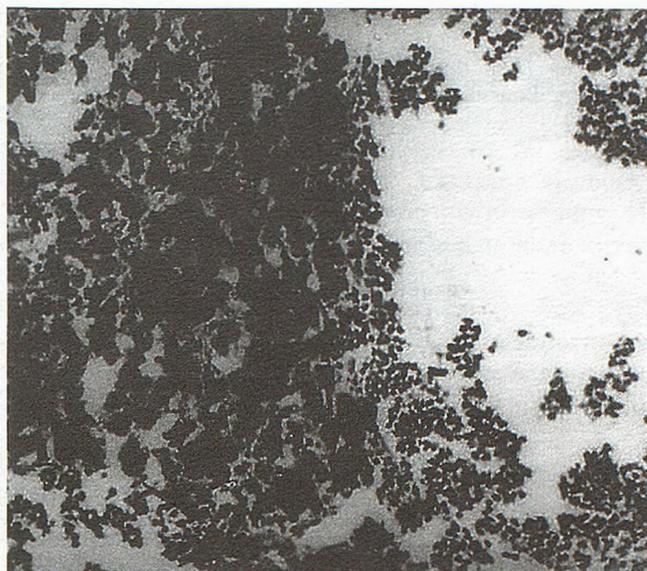


Рис.2. Плоскоклеточный низкодифференцированный рак легкого. Иммуногистохимия р53. Окраска DAB (ув. 180).

благодаря его стабилизации, так как главная функция этого белка состоит в охране целостности генома клетки [8]. Биологическое либо физическое повреждение ДНК клетки служит для *wtp53* сигналом для индукции синтеза белка *p21* — ингибитора циклинзависимых киназ и пролиферативного ядерного антигена *PCNA*, который останавливает цикл развития клетки на границе митотических фаз G_1/S (блок G_1) [9]. Нормальный ген *wtp53* фенотипически доминантен по отношению к мутантному, но высокий уровень продукции мутантного гена может подавлять действие нормального. Белок *mp53* в отличие от нормального проявляет свойства онкобелков. Он не обладает способностью останавливать клетки с поврежденной ДНК в G_1 -фазе митоза, и они начинают репликацию ДНК на поврежденной матрице, что увеличивает возможность их злокачественной трансформации. Функциональная инактивация *wtp53* способствует трансформации нормальных клеток в опухолевые и прогрессии уже возникшей опухоли [10].

Заключение

Изучаемые ДНК- и РНК-содержащие онкогенные вирусы, несмотря на их различия, обладают рядом общих свойств, в частности они лишь инициируют патологический процесс, принимая участие в усиленной пролиферации клеток-мишеней, следовательно, для возникновения опухоли необходимо воздействие дополнительных кофакторов. Как правило, до начала неопластического процесса, после первичного инфицирования, проходит латентный период, длящийся иногда десятилетия. У лиц, инфицированных онкогенными вирусами, опухолевое заболевание может и не возникнуть, но они, как правило, составляют группу повышенного онкологического риска.

Новые знания о молекулярно-генетических особенностях опухолевых клеток позволяют совершен-

ствовать имеющиеся методы диагностики и терапии злокачественных новообразований. Следовательно, возрастает диагностическое значение на молекулярном и биохимическом уровнях имеющихся в клетках опухоли нарушений. Проведенные исследования показали, что в опухолевых клетках больных раком легкого экспрессируются ядерный антиген ВЭБ и мутантный белок гена *p53*, которые являются кофакторами при возникновении опухолей. Было отмечено, что неблагоприятный исход заболевания у больных раком легкого сопровождался высоким содержанием *mp53* в опухолевых клетках. Именно характер молекулярно-генетических нарушений будет определять в будущем направление ранней диагностики, подбор новых противоопухолевых препаратов и их комбинаций для индивидуальной терапии. Кроме того, иммуногистохимические и молекулярные методы исследования позволят, используя молекулярно-биологические маркеры опухолевого роста, с высокой степенью точности выявлять наличие предопухолевых изменений, а также злокачественных образований на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурцевич В., Сенюта Н., Павлиш О. Рус. журн. "ВИЧ/СПИД и родств. пробл." 2002; 1: 22–32.
2. Дейвис К. Анализ генома. Методы. М.; 1990.
3. Лукьянова Н.Ю., Кулик Г.И., Чехун В.Ф. Роль генов *p53* и *bcl-2* в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей. Вопр. онкол. 2002; 2: 121–127.
4. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость). Практ. онкол. 2000; 3: 3–7.
5. Новиков В.С. Программированная клеточная гибель. СПб: Наука; 1996.
6. Степанова Е.В., Лактионов К.К., Полоцкий Б.Е. и др. Прогностические маркеры плоскоклеточного рака легкого. Рос. онкол. журн. 2001; 5: 22–25.
7. Тюляндин С.А. Молекулярная патология рака легкого: новые терапевтические возможности. Практ. онкол. 2000; 3: 43–48.

8. Фильченков А.А, Стойка Р.С. Апоптоз и рак. Киев: Морион; 1999.
9. Чумаков П.М. Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью. Биохимия 2000; 1: 34–47.
10. Bratstrom D., Bergqvist M., Lamberg K. et al. Complete sequence of p53 gene in 20 patients with lung cancer: comparison with chemosensitivity and immunohistochemistry. Med. Oncol. 1998; 15: 255–261.

Поступила 14.01.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК [616.24-006.6-092:612.017.1]-078

А.В.Бажин, О.Н.Шифрина, М.С.Савченко, Н.К.Тихомирова, А.Г.Чучалин

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ELISA И ИММУНОБЛОТА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ ПРОТИВ РЕКОВЕРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ МЕЛКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМОЙ ЛЕГКИХ

НИИ физико-химической биологии им. А.Н.Белозерского МГУ;
Институт пульмонологии Минздрава РФ, Москва

APPLICATION OF ELISA AND IMMUNOBLOTTING METHODS FOR DETECTION OF ANTI-RECOVERIN AUTOANTIBODIES IN SERA OF SMALL-CELL LUNG CARCINOMA PATIENTS

A.V.Bazhin, O.N.Shifrina, M.S.Savchenko, N.K.Tikhomirova, A.G.Chuchalin

Summary

Paraneoplastic (onconeural) antigens involve normal high-specific for the nervous system proteins which could be also expressed by tumor cells outside the nervous system. While entering the blood vessels paraneoplastic antigens initiate an autoimmune process resulted in production of autoantibodies which evoke paraneoplastic neurological syndrome occurrence. One of the paraneoplastic antigens — Ca²⁺-binding protein recoverin — can be expressed by some tumors' cells and induce autoimmune injury of the retina. We compared ELISA and immunoblotting methods to detect autoantibodies against recoverin in sera of lung cancer patients and demonstrated the ELISA to be non-specific whereas the immunoblotting is quite sensitive and specific for serial analysis of sera of lung cancer patients to detect the anti-recoverin autoantibodies.

Резюме

К паранеопластическим (онконевральным) антигенам относят белки, которые в норме высокоспецифичны для нервной системы, но при злокачественной трансформации могут экспрессироваться также клетками раковой опухоли, локализованными вне нервной системы. При попадании в кровяное русло паранеопластические антигены иницируют аутоиммунный процесс, в результате чего генерируются аутоантитела, которые, преодолевая гематотканевый барьер, вызывают развитие паранеопластического неврологического синдрома. Один из паранеопластических антигенов — Ca²⁺-связывающий белок рековерин — может экспрессироваться клетками некоторых опухолей и тем самым индуцировать аутоиммунный процесс, приводя в конечном счете к развитию аутоиммунной дегенерации сетчатки. В этой работе мы провели сравнение применения методов ELISA и иммуноблота для определения аутоантител против рековерина в сыворотке крови больных раком легких и показали, что метод ELISA неспецифичен, в то время как иммуноблот обладает необходимыми специфичностью и чувствительностью, достаточными для серийного анализа сыворотки крови больных раком легких на присутствие в них аутоантител против рековерина.

Паранеопластические (онконевральные) антигены — белки, в норме высокоспецифичные для нервной системы, при злокачественной трансформации могут экспрессироваться также клетками раковой опухоли. При попадании в кровяное русло паранеопластические антигены индуцируют аутоиммунный процесс, в результате чего генерируются аутоантитела, которые, преодолевая гематотканевый барьер, вызывают

развитие того или иного паранеопластического неврологического синдрома [6].

Одним из паранеопластических антигенов является Ca²⁺-связывающий белок рековерин, который в норме присутствует в сетчатке глаза позвоночных [1] и ингибирует фосфорилирование зрительного пигмента родопсина [4,5,7]. При некоторых злокачественных опухолях, например при мелкоклеточной

(МККЛ) и немелкоклеточной (НМККЛ) карциноме легких, рековерин может экспрессироваться в опухолевой ткани [10], инициируя аутоиммунный процесс и развитие аутоиммунной дегенерации сетчатки [11].

В настоящей работе проведена оценка применения методов ELISA и иммуноблота для выявления аутоантител против рековерина (АПР) в сыворотке крови больных раком легких.

Материалы и методы

Получение рекомбинантного рековерина. Экспрессию рековерина в клетках *E.coli* проводили как описано в [2]. Очистка рековерина включала 3 стадии [2]: экстракцию клеток *E.coli* ЭГТА-содержащим буфером (рН 8,0), высаливание рековерина сульфатом аммония (осаждение при 70% насыщении сульфата аммония) и гидрофобную хроматографию на фенилсефарозе. Полученный препарат был гомогенен по данным электрофореза в присутствии додецилсульфата натрия в полиакриловом геле SDS-ПААГ [8] с последующей окраской серебром.

Метод ELISA. Иммуноферментный анализ методом ELISA проводили согласно [3] с использованием рековерина в качестве антигена. Исходную сыворотку крови разводили в 20 раз и методом последовательных разведений наносили на планшет, насыщенный рековерином.

Иммуноблот проводили, как описано в [9], следующим образом: после SDS-ПААГ рековерин электрофоретически переносили на нитроцеллюлозные мембраны, неспецифические участки связывания на мембране насыщали иммуноглобулинами молока, далее мембраны инкубировали в присутствии анализируемой сыворотки крови в течение 12 ч, затем — в течение 1,5 ч со вторичными антителами, ковалентно связанными с пероксидазой хрена. Окрашивание белков, связавших меченые иммуноглобулины, проводили 3,3'-диаминобензидином.

Результаты исследования

АПР выявляются методами иммуноблота и ELISA в сыворотке крови больных раком легких.

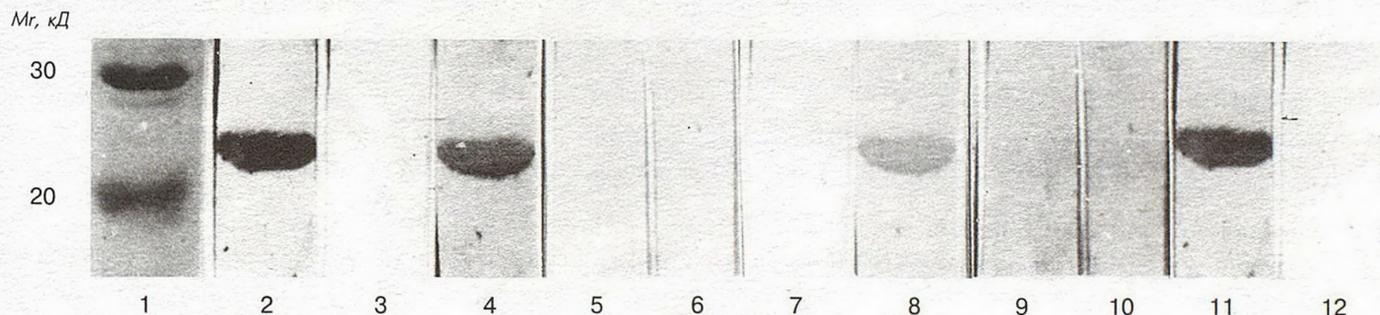


Рис. Иммуноблот образцов сыворотки крови пациентов с диагнозом рака легких.

Дорожки: 1 — белковые маркеры; 2–12 — экзогенный бычий рекомбинантный рековерин (2 мкг на дорожку), окрашенный: кроличьими поликлональными моноспецифическими антителами против рековерина в концентрации 2 мкг/мл (2); суммарной контрольной сывороткой, полученной от 20 здоровых индивидов, в разведении 1:20 (3); сывороткой крови пациентов с диагнозом рака легких в разведении 1:20: МККЛ-9 (дорожка 4); МККЛ-10 (дорожка 5); МККЛ-11 (дорожка 6); МККЛ-12 (дорожка 7); МККЛ-13 (дорожка 8); МККЛ-14 (дорожка 9); МККЛ-15 (дорожка 10); НМККЛ-4 (дорожка 11); НМККЛ-5 (дорожка 12).

Мы проанализировали методами ELISA и иммуноблота 20 образцов сыворотки крови больных МККЛ и НМККЛ для ответа на вопрос, присутствуют ли в них АПР. В качестве контроля использовали суммарную сыворотку, полученную от 20 здоровых индивидов. Результаты анализа образцов сыворотки крови обоими методами суммированы в таблице. Иммунограммы образцов, которые давали положительную реакцию, по данным метода ELISA и (или) иммуноблота, представлены на рисунке.

Положительная реакция на АПР в сыворотке крови пациентов с диагнозом рака легких была получена при использовании методов ELISA и иммуноблота соответственно в 6 и 3 случаях. Только в двух случаях (МККЛ-9 и НМККЛ-4) положительная реакция была получена обоими методами: и ELISA, и иммуноблота (см. таблицу, рисунок, дорожки 4 и 11). В четырех случаях (МККЛ-10, МККЛ-14, НМККЛ-5 и НМККЛ-6) АПР-положительная реакция детектировалась при анализе методом ELISA, но не при анализе методом иммуноблота (см. таблицу, рисунок, дорожки 5, 9 и 12). В то же время одна сыворотка (МККЛ-13) с отрицательной на АПР реакцией по методу ELISA давала положительную реакцию при иммуноблоте (см. таблицу, рисунок, дорожка 8). Возникает вопрос, почему результаты, полученные методами ELISA и иммуноблота, не совпадают, хотя в обоих случаях для выявления АПР в сыворотке крови используется один и тот же препарат рековерина.

АПР-положительные сыворотки по данным метода ELISA дают отрицательную реакцию при иммуноблоте с использованием нативного электрофореза

Из литературы известно, что при раке легких, сопровождающемся ретинопатией, АПР по большей части являются конформационными, поэтому они не всегда детектируются методом иммуноблота после проведения SDS-ПААГ, поскольку додецилсульфат натрия, будучи детергентом, нарушает конформацию иммуногенных эпитопов рековерина [3]. Мы предположили, что у пациентов, АПР-позитивных по методу ELISA и негативных по методу иммуноблота (МККЛ-10, МККЛ-14, НМККЛ-5 и НМККЛ-6, см.

Таблица

Антитела против рековерина в сыворотке крови пациентов с диагнозом рака легких

Код	Диагноз	Титр АПР по данным методов	
		ELISA	иммуноблота
МККЛ-1	Мелкоклеточная карцинома легких	0	0
МККЛ-2	То же	0	0
МККЛ-3	" "		
МККЛ-4	" "	0	0
МККЛ-5	" "	0	0
МККЛ-6	" "	0	0
МККЛ-7	" "	0	0
МККЛ-8	" "	0	0
МККЛ-9	" "	1:1280	1:320
МККЛ-10	" "	1:1280	0
МККЛ-11	" "	0	0
МККЛ-12	" "	0	0
МККЛ-13	" "	0	1:320
МККЛ-14	" "	1:1280	0
НМККЛ-1	Плоскоклеточный рак	0	0
НМККЛ-2	То же	0	0
НМККЛ-3	Крупноклеточный рак	0	0
НМККЛ-4	То же	1:160	1:320
НМККЛ-5	Плоскоклеточный рак	1:320	0
НМККЛ-6	Крупноклеточный рак	1:80	0
Контроль		0	0

Примечание. В качестве контроля использовали суммарную сыворотку, полученную от 20 здоровых индивидов.

таблицу) аутоантитела могут иметь конформационную природу. Если это действительно так, то после SDS-ПААГ конформация иммуногенных эпитопов окажется нарушенной, и в результате при анализе сыворотки крови методом иммуноблота будет получен отрицательный результат. В то время как при более мягких условиях метода ELISA, т.е. в отсутствие додецилсульфата натрия, можно ожидать положительной реакции на АПР.

Для проверки этого предположения мы проанализировали образцы сыворотки крови, АПР-положительные по методу ELISA и отрицательные при иммуноблоте с помощью электрофореза в ПААГ в отсутствие додецилсульфата натрия. Оказалось, однако, что и в этих условиях образцы МККЛ-10, МККЛ-14, НМККЛ-5 и НМККЛ-6 дают АПР-отрицательную реакцию (данные не представлены).

Таким образом, различие результатов при анализе образцов сыворотки крови МККЛ-10, МККЛ-14, НМККЛ-5 и НМККЛ-6 на присутствие в них АПР (отрицательная реакция при иммуноблоте и положительная при использовании метода ELISA) нельзя объяснить конформационной природой аутоантител.

Сыворотка крови больных раком крови неспецифически связывает сывороточный альбумин и сухое молоко

Еще одной причиной вышеуказанного различия между методами ELISA и иммуноблота может быть неспецифическая реакция сыворотки крови с бычьим сывороточным альбумином, используемым для насыщения мест неспецифической сорбции на планшете при использовании метода ELISA. Для проверки этого предположения мы вновь проанализировали образцы сыворотки крови пациентов МККЛ-10, МККЛ-14, НМККЛ-5 и НМККЛ-6, с которыми была получена АПР-положительная реакция по методу ELISA и отрицательная при иммуноблоте (см. таблицу, рисунок), заменив, однако, рековерин на бычий сывороточный альбумин или сухое обезжиренное человеческое молоко в качестве антигена. Оказалось, что и в этом случае метод ELISA дает положительную реакцию, подобную той, что была получена с очищенным рековерином как антигеном.

Следовательно, выявленное нами различие в результатах анализа образцов сыворотки крови пациентов с диагнозом рака легких на содержание в них АПР (положительная реакция по методу ELISA и отрицательная по иммуноблоте) может быть объяснено взаимодействием анализируемой сыворотки с альбумином или сухим молоком, используемых в методе ELISA в качестве вспомогательного препарата, т.е. реакцией, не имеющей к АПР никакого отношения.

В заключение следует заметить, что в одном случае (пациент МККЛ-13) АПР-положительная реакция, наблюдавшаяся при иммуноблоте, отсутствовала при анализе методом ELISA. Учитывая высокую специфичность и надежность метода иммуноблота, можно объяснить это различие следующим образом. Известно, что после обработки денатурирующими агентами, например додецилсульфатом натрия, молекулы белка приобретают вид статистической глобулы, что способствует экспонированию имеющихся в них иммуногенных эпитопов и соответственно увеличивает доступность этих эпитопов для антител, тогда как при использовании метода ELISA молекулы белка-антигена находятся в нативном состоянии и какая-то часть присутствующих в них эпитопов может быть замаскирована и неспособна взаимодействовать с антителами.

На основании результатов настоящей работы можно рекомендовать метод иммуноблота для выявления АПР в сыворотке крови пациентов с диагнозом рака легких, как метод более специфичный, чем метод ELISA, и не уступающий последнему по чувствительности (при условии применения современных высокочувствительных конъюгатов). Очевидно, что

описанная нами неспецифическая реакция между анализируемой сывороткой крови и альбумином, используемым при методе ELISA в качестве вспомогательного препарата, может иметь место и при анализе сыворотки крови на присутствие в ней антител против антигенов, отличных от рековерина. При достаточно высоких титрах, определяемых в сыворотке специфических антител, ошибка, вносимая этой неспецифической реакцией (ее "титр" при определении АПР, как видно из таблицы, не превышает 1:1280), может не сказываться на результатах анализа. Однако при низких титрах, как, например, в описанных нами случаях определения АПР, использование метода ELISA может дать ошибочные результаты.

Авторы выражают глубокую благодарность проф. П.П.Филиппову за серьезное обсуждение и интерпретацию результатов работы и оказание неоценимой помощи в ее написании. Работа поддержана грантами *Ludwig Institute for Cancer Research*, РФФИ (№ 00-0448332) и Федеральной программы "Интеграция".

ЛИТЕРАТУРА

1. Дижур А.М., Некрасова Э.Н., Филиппов П.П. Новый специфичный для фоторецепторных клеток белок с молекулярной массой 26 кДа, способный связываться с иммобилизованным делипидизированным родопсином. *Биохимия* 1991; 56 (9): 225–229.
2. Adamus G., Amundson D. Epitope recognition of recoverin in cancer associated retinopathy: evidence for calcium-dependent

- conformational epitopes. *J. Neurosci. Res.* 1996; 45 (6): 863–872.
3. Gorodovikova E.N., Philippov P.P. The presence of a calcium-sensitive p26-containing complex in bovine retina rod cells. *FEBS Lett.* 1993; 335 (2): 277–279.
4. Gorodovikova E.N., Senin I.I., Philippov P.P. Calcium-sensitive control of rhodopsin phosphorylation in the reconstituted system consisting of photoreceptor membranes, rhodopsin kinase and recoverin. *Ibid.* 1994; 353 (2): 171–172.
5. Gure A.O., Stockert E., Scanlan M.J. et al. Serological identification of embryonic neural proteins as highly immunogenic tumor antigens in small cell lung cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97 (8): 4198–4203.
6. Kawamura S., Hisatomi O., Kayada S. et al. Recoverin has S-modulin activity in frog rods. *J. Biol. Chem.* 1993; 268 (20): 14579–14582.
7. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 1970; 227: 680–688.
8. Maeda A., Ohguro H., Maeda T. et al. Aberrant expression of photoreceptor-specific calcium-binding protein (recoverin) in cancer cell lines. *Cancer Res.* 2000; 60 (7): 1914–1920.
9. Polans A.S., Buczylo J., Crabb J., Palczewski K. A photoreceptor calcium binding protein is recognized by autoantibodies obtained from patients with cancer-associated retinopathy. *J. Cell Biol.* 1991; 112 (5): 981–989.
10. Polans A.S., Witkowska D., Haley T.L. et al. Recoverin, a photoreceptor-specific calcium-binding protein, is expressed by the tumor of a patient with cancer-associated retinopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92 (20): 9176–9180.
11. Senin I.I., Zargarov A.A., Alekseev A.M. et al. N-Myristoylation of recoverin enhances its efficiency as an inhibitor of rhodopsin kinase. *FEBS Lett.* 1995; 376 (1–2): 87–90.

Поступила 03.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК [616.24–036.12–06:616.127–005.4]–085.217

Ю.Н.Краснова, Б.А.Черняк, А.А.Дзизинский

БЕЗОПАСНОСТЬ β_2 -АГОНИСТОВ И АТРОВЕНТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Институт усовершенствования врачей, Иркутск

SAFETY OF β_2 -AGONISTS AND ATROVENT IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES ASSOCIATED WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE

Yu.N.Krasnova, B.A.Cherniak, A.A.Dzizinsky

Summary

The aim of this study was to evaluate safety and efficacy of salbutamol, fenoterol and ipratropium bromide in patients with bronchial asthma (BA) associated with ischaemic heart disease (IHD). One hundred and twenty five patients with exacerbation of moderate to severe BA entered the study. Sixty four of them were diagnosed associated IHD (angina pectoris of II to III functional class and postinfarct cardiosclerosis). All the patients were divided into 4 group, receiving fenoterol, salbutamol, ipratropium bromide and Berodual correspondingly as via dosing aerosol and nebulizer. The bronchodilating effect of the drugs was assessed using peakflowmeter. Moreover, oxygen saturation, arterial blood pressure were measured and 24-hour ECG Holter monitoring was performed. As a result, nebulized therapy with short-acting β_2 -agonists gave a significant bronchodilating effect and did not cause considerable hemodynamic disorders and myocardial ischaemia. When using high

doses of these drugs in patients with BA and associated IHD the efficacy/safety ratio decreased due to possible hemodynamic disturbances, hypoxemia and myocardial ischaemia induction. The alternative bronchodilator to control the bronchoobstructive syndrome in such patients is to be ipratropium bromide.

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности сальбутамола, фенотерола и ипратропиума бромиды у больных бронхиальной астмой (БА) с сопутствующей ИБС. В исследование было включено 125 больных среднетяжелой и тяжелой БА в период обострения. У 64 пациентов диагностирована сопутствующая ИБС в виде стенокардии напряжения II–III функционального класса и постинфарктного кардиосклероза. Все пациенты были разделены на 4 равные группы, получавшие фенотерол, сальбутамола, ипратропиума бромид и беродуал соответственно в дозированном аэрозоле и через небулайзер. Оценка бронхолитического действия препаратов проводилась с помощью пикфлоуметра. Кроме этого, больным измерялись сатурация кислорода, артериальное давление, проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование. Небулайзерная терапия короткодействующими β_2 -агонистами, оказывая выраженный бронхолитический эффект, не сопровождается существенными гемодинамическими нарушениями и ишемией миокарда. При использовании высоких доз препаратов соотношение эффективность/безопасность снижается за счет возможных гемодинамических нарушений, гипоксемии и индукции ишемии миокарда у больных БА и сопутствующей ИБС. Для купирования бронхообструктивного синдрома альтернативным эффективным бронхолитиком у таких больных является ипратропиума бромид.

Селективные β_2 -адреномиметики относятся к бронхолитическим препаратам первого ряда для купирования бронхообструктивного синдрома у больных бронхиальной астмой в период обострения [4]. Эффективность β_2 -агонистов доказана во многих исследованиях. В связи с селективностью β_2 -адреномиметиков, распространено мнение об их безопасности с точки зрения влияния на сердечно-сосудистую систему. Известно, что селективность β_2 -агонистов не абсолютна, в той или иной степени они сохраняют способность взаимодействовать и с β_2 -адренорецепторами, которые преимущественно расположены в сердце и сосудах [1]. Кроме того, в миокарде помимо β_1 обнаружены и β_2 -адренорецепторы, через которые также опосредуются хроно- и инотропные эффекты β_2 -агонистов, усиление которых является важным фактором повышения потребности миокарда в кислороде [7].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из частых сопутствующих заболеваний у больных бронхиальной астмой. По данным отечественных авторов, сочетание ИБС с бронхиальной астмой в старших возрастных группах встречается в 62,8% случаев, а среди лиц 75 лет и старше — у 84,3% [2]. При этом ИБС у больных бронхиальной астмой чаще протекает атипично в виде безболевого форм, а доминирующая симптоматика, как правило, обусловлена бронхиальной астмой. Усугубление течения ИБС при применении β_2 -агонистов может быть следствием укорочения диастолы, приводящего к сокращению перфузии коронарных артерий, увеличения потребности миокарда в кислороде и индукции или усугубления имеющейся гипоксемии [3].

Широкое внедрение небулайзерной терапии β_2 -адреномиметиками в лечение больных бронхиальной астмой остро поставило вопрос о безопасности данного метода. Это связано с применением в небулайзерах высоких доз β_2 -агонистов, в 10–30 раз превы-

шающих таковые, используемые в дозированном аэрозоле.

Имеющиеся литературные данные о влиянии β_2 -агонистов на сердечно-сосудистую систему у больных бронхиальной астмой с сопутствующей коронарной патологией крайне противоречивы. С одной стороны, результаты исследования *J. Rossinen и соавт.* [6] показали безопасность сальбутамола, ингалируемого в дозированном аэрозоле и через небулайзер у больных бронхиальной астмой с сопутствующей ИБС, с другой стороны, *E. Neville и соавт.* [5] описали клинические случаи возникновения стенокардии и инфаркта миокарда после ингаляции сальбутамола.

Таким образом, изучение безопасности β_2 -агонистов у больных с сопутствующей коронарной патологией является чрезвычайно актуальной задачей.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности сальбутамола, фенотерола и ипратропиума бромиды у больных бронхиальной астмой с сопутствующей ИБС.

В исследование было включено 125 больных среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой в период обострения. Средний возраст больных составил 59,9 года. У 64 пациентов была диагностирована сопутствующая ИБС, у 58 из них в виде стенокардии напряжения II функционального класса, у 6 пациентов была стенокардия напряжения III функционального класса и у 10 — постинфарктный кардиосклероз. Больные с острым коронарным синдромом и жизнеугрожаемыми нарушениями ритма в исследование не включались.

Все пациенты были разделены на 4 равные группы. Пациенты 1-й группы однократно ингалировали 0,2 мг фенотерола гидробромида (беротек, "Boehringer Ingelheim", Германия) в дозированном аэрозольном ингаляторе (ДАИ), затем с интервалом не менее 4 ч 0,5 и 1 мг через небулайзер (*Pari LL* с компрессором "*Pari Master*", Германия). Пациенты 2-й группы одно-

кратно ингалировали 0,2 мг салбутамола (вентолин, "Glaxo Welcome", Англия) в дозированном аэрозоле, затем с интервалом не менее 4 ч 2,5 и 5 мг с помощью небулайзера. Пациенты 3-й группы ингалировали ипратропиума бромид (атровент, "Boehringer Ingelheim", Германия) 0,04 мг в дозированном аэрозоле, 0,25 и 0,5 мг через небулайзер. Пациенты 4-й группы ингалировали беродуал (0,04 мг ипратропиума бромида и 0,1 мг фенотерола гидробромида) в дозированном аэрозоле и в те же временные промежутки раствор беродуала (0,25, 0,5 и 0,5, 1 мг ипратропиума бромида и фенотерола гидробромида соответственно) с помощью небулайзера.

Оценка бронхолитического действия препаратов проводилась с помощью измерения пиковой скорости выдоха (ПСВ) пикфлоуметром ("Climent Clark", Англия). До ингаляции бронхолитика и через 15, 30 мин после нее в 1–3-й группах и через 30, 60 мин в 4-й группе, 3-кратно измерялась ПСВ с регистрацией максимального показателя. На основании полученных данных рассчитывался коэффициент бронходилатации. В те же временные промежутки больным измерялась сатурация кислорода (SpO₂) портативным пульсоксиметром (OXI-PULSE, США) в течение 30 с с регистрацией среднего показателя.

Всем пациентам в указанные выше временные промежутки измерялось артериальное давление (АД) методом Короткова с помощью тонометра ("Yamasu", Япония).

В день исследования больным проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (холтеровская система DRG Medi Arctm Premier IV, США). За 20 мин до и в течение 1 ч после ингаляции препарата анализировалась средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) по 5-минутным промежуткам. В течение 1 ч до и после использования бронхолитика оценивались возможные нарушения сердечного ритма и проводимости. Определялась продолжительность скорректированного интервала Q–T до ингаляции и через 30, 60 мин после нее. Оценивалась динамика сегмента ST.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной программы "Biostat". Распределение полученных показателей не было нормальным, поэтому описательная статистика проводилась с помощью медианы, 10-го и 90-го процентилей. Достоверность изменений сравниваемых показателей анализировалась непараметрическими критериями Уилкоксона, Манна–Уитни, χ^2 .

Таблица

ДЧСС после ингаляции бронхолитиков по сравнению с исходными данными

Препарат	ДАИ	НР1	НР2
	медиана (10-го и 90-го процентиля)		
Вентолин			
0–20 мин	0,7 (–5,4–6,4)	4,5 (–3,3–13,0)****	4,1 (–2,1–21,5)***
20–40 мин	2,7 (–4,9–9,5)	10,2 (–0,6–18,7)****	9,7 (–1,1–29,0)4*
40–60 мин	1,4 (–6,0–8,3)	10,5 (0,1–17,7)****	11,2 (2,9–28,6)4*
Беротек			
0–20 мин	1,2 (–7,6–8,0)	0,6 (–7,8–10,1)	0,5 (–5,3–8,9)
20–40 мин	4,2 (–9,0–13,5)	0,1 (–7,2–12,8)	2,0 (–8,0–19,1)
40–60 мин	–1,8 (–9,5–11,2)	4,7 (–10,1–16,1)	5,7 (–4,5–17,3)4*
Атровент			
0–20 мин	–2,5 (–9,7–9,0)	0,2 (–5,6–8,9)	0,2 (–6,2–7,4)
20–40 мин	–3,8 (–14,2–3,7)*	–2,2 (–13,1–0,9)	–0,5 (–4,7–8,2)
40–60 мин	–4,4 (–12,3–4,4)****	–5,5 (–19,6–5,1)**	–0,2 (–14,2–8,1)
Беродуал			
0–20 мин	2,7 (–7,0–10,2)	1,8 (–4,6–9,1)	6,5 (–2,0–13,9)****
20–40 мин	2,5 (–1,2–8,9)	3,7 (–5,8–12,8)***	8,2 (0,6–22,9)****
40–60 мин	1,5 (–7,6–10,3)	1,5 (–5,7–17,1)	11,0 (–1,0–35,6)****

Примечания. НР1 — небулайзерная терапия средними дозами бронхолитиков, НР2 — небулайзерная терапия высокими дозами бронхолитиков, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,005$, **** — $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

При оценке эффективности бронхолитиков были получены следующие данные. Прирост ПСВ после небулайзерной терапии достоверно в 1,5–2 раза выше по сравнению с традиционной ингаляционной терапией этими препаратами в ДАИ. Не получено статистически достоверных различий в степени выраженности бронхолитического эффекта между сравниваемыми дозами вентолина, беротека и беродуала, ингалируемых в ДАИ и с помощью небулайзера. Коэффициент бронходилатации после использования атровента в ДАИ и через небулайзер был достоверно ниже в сравнении с коэффициентом бронходилатации после ингаляции вентолина и беротека в тех же ингаляционных системах.

Беротек, вентолин, атровент и беродуал, ингалируемые в ДАИ, не приводили к изменению АД и SpO₂. Терапия β₂-агонистами в ДАИ приводила к незначительному приросту ЧСС, независимо от использованного препарата (см. таблицу), при этом ни в одном случае не возникали нарушения ритма и проводимости, а также ишемия миокарда.

В случае небулайзерной терапии средними дозами получены достоверные различия в изменении SpO₂ до и после ингаляции беротека — 1,0 (–3,0–2,0)% и атровента +1,0 (–1,0–2,0)% ($p < 0,05$). После использования высоких доз вентолина, беротека и беродуала отмечалось снижение SpO₂, при этом ΔSpO₂ до и после ингаляции беротека составила –2,0 (–4,0–1,0)% ($p < 0,05$), вентолина — 1,5 (–3,1–1,1)% ($p < 0,001$), беродуала –1,0 (–3,0–3,0)% ($p > 0,05$), тогда как использование высоких доз атровента приводило к увеличению SpO₂ и ΔSpO₂ составила +1,0 (–1,0–2,0)% ($p < 0,005$). Несмотря на незначительное снижение SpO₂ после применения высоких доз вентолина и беротека в среднем по группе, у 15% пациентов, в том числе и с сопутствующей ИБС, отмечалось уменьшение SpO₂ до уровня показателей, характеризующих гипоксемию. После ингаляции высоких доз беродуала через небулайзер ни в одном случае не возникало гипоксемии.

Отсутствовали достоверные различия во влиянии используемых бронхолитиков на уровень систолического АД. Использование небулайзерной терапии β₂-агонистов приводило к дозозависимому снижению диастолического АД, однако различия в степени его выраженности между группами больных, получавших беротек, вентолин и беродуал, были недостоверны. Ингаляции атровента через небулайзер не приводили к статистически достоверному изменению диастолического АД (рис.1).

Использование вентолина, беротека и беродуала в средних дозах, ингалируемых через небулайзер, приводило к приросту ЧСС. Вентолин в используемых дозах при небулайзерной терапии обладал наибольшим положительным хронотропным действием. Прирост ЧСС после его использования в период с 40-й по 60-ю минуту составил +10,5 в минуту, при этом статистически достоверные различия получены только в сравнении с беродуалом +1,5 ($p < 0,01$). Беротек

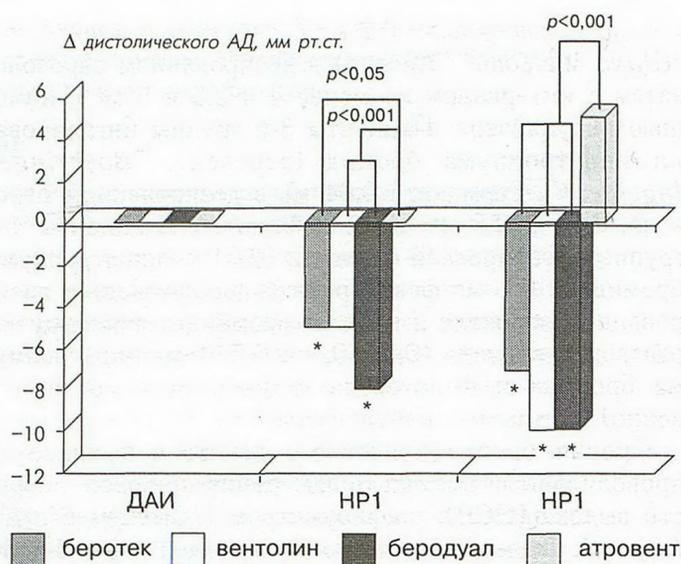


Рис.1 Влияние различных бронхолитиков на диастолическое АД. * — $p < 0,005$ по сравнению с исходными данными.

приводил к приросту ЧСС и в период с 40-й по 60-ю минуту после его ингаляции; ΔЧСС составила +4,7 в минуту (см. таблицу).

После использования атровента в средних дозах через небулайзер отмечалось снижение ЧСС, ΔЧСС в период с 40-й по 60-ю минуту после ингаляции атровента составила –5,5 в минуту по сравнению с исходными данными и статистически достоверно отличалась от ΔЧСС при использовании беротека ($p < 0,005$), вентолина ($p < 0,001$) и беродуала ($p < 0,05$).

Применение высоких доз вентолина и беродуала приводило к более выраженному приросту ЧСС по сравнению с небулайзерной терапией средними дозами. Прирост ЧСС после ингаляции вентолина (+11,2) и беродуала (+11,0) достоверно не различался, но был статистически достоверно более высоким в сравнении с ΔЧСС после применения беротека (+5,7) ($p < 0,005$) и атровента (–0,2) ($p < 0,001$).

После ингаляции средних и высоких доз β₂-агонистов и атровента в среднем у 20% пациентов отмечалось увеличение количества суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол. Достоверных различий в степени выраженности аритмогенного эффекта вентолина, беротека, беродуала и атровента, ингалируемых в разных дозах, не получено. Важно отметить, что во всех случаях наблюдаемая желудочковая экстрасистолия не превышала градации II по классификации *B. Lown, M. Wolf* (1983). Только в одном случае после ингаляции 5 мг вентолина был зарегистрирован кратковременный пароксизм суправентрикулярной тахикардии.

Несмотря на незначительный прирост продолжительности интервала Q–Tc после небулайзерной терапии β₂-агонистами в среднем по группе, у 25% пациентов, в том числе с ИБС, продолжительность интервала Q–Tc после ингаляции составила более 0,44 с при исходно нормальных показателях. Не получено статистически достоверных различий в изменении продолжительности интервала Q–Tc между

группами больных, применяющих вентолин, беротек, атровент и беродуал в ДАИ и средних дозах через небулайзер. Атровент в дозах 0,04–0,5 не вызывал изменений продолжительности интервала $Q-Tc$.

Исследуемые бронхолитики, ингалируемые в ДАИ и в средних дозах с помощью небулайзера, не индуцировали ишемию миокарда. После использования 1 мг беротека в $26,6 \pm 11,4\%$, 5 мг вентолина в $43,7 \pm 12,4\%$ и высоких доз беродуала в $40 \pm 12,6\%$ случаев возникала ишемия миокарда (рис.2). Частота проишемического эффекта вентолина, беротека и беродуала достоверно не различалась между собой. Использование атровента в высоких дозах не приводило к возникновению ишемии.

Проведенное исследование подтвердило, что небулайзерная терапия β_2 -агонистами и атровентом достоверно имеет более выраженный бронхолитический эффект по сравнению с традиционной ингаляционной терапией этими препаратами в ДАИ.

Результаты работы показали дозозависимое влияние β_2 -агонистов на динамику SpO_2 . Использование высоких доз β_2 -адренорецепторов через небулайзер может индуцировать и усугублять имеющуюся гипоксемию. Это связано с воздействием β_2 -агонистов на β_2 -адренорецепторы в сосудах легких, приводящим к усугублению вентиляционно-перфузионного дисбаланса.

Дозозависимое влияние β_2 -агонистов было получено и в отношении их влияния на сердечно-сосудис-

тую систему. Проведенное исследование подтвердило безопасность β_2 -агонистов, используемых в ДАИ. Очень важным обстоятельством является то, что значительно возросший бронхолитический эффект средних доз β_2 -агонистов, ингалируемых с помощью небулайзера, не сопровождается выраженным снижением диастолического АД, тяжелыми нарушениями сердечного ритма и проводимости. Ни в одном случае на фоне возросшей ЧСС не зарегистрированы признаки ишемии миокарда. Таким образом, у средних доз β_2 -агонистов, используемых через небулайзер, имеется оптимальное соотношение бронхолитический эффект/кардиальная безопасность, что позволяет использовать их для интенсивной терапии обострений БА у больных среднего и пожилого возраста, в том числе у пациентов со стабильным течением ИБС.

При использовании β_2 -агонистов в высоких дозах с помощью небулайзера складывается иная ситуация. При отсутствии достоверно более выраженного бронхолитического эффекта высокие дозы β_2 -адреномиметиков вызывают значимые гемодинамические изменения, такие как снижение диастолического АД, увеличение ЧСС, удлинение интервала $Q-Tc$, аритмогенный и проишемический эффекты.

Несмотря на селективность β_2 -агонистов, в высоких дозах они могут оказывать воздействие на β_1 - и β_2 -адренорецепторы, расположенные в сердце. Увеличение ЧСС является важным фактором повышения потребности миокарда в кислороде. Возникающая в части случаев гипоксемия усугубляет адекватную доставку кислорода к тканям, в том числе и к миокарду. В результате возникают дополнительные условия несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, что приводит к возникновению ишемии миокарда у больных ИБС. При этом ингаляция 5 мг вентолина через небулайзер также может индуцировать ишемию миокарда. В этой связи нецелесообразно назначение высоких доз β_2 -агонистов у больных бронхиальной астмой с сопутствующей ИБС.

Для больных бронхиальной астмой в период обострения с сопутствующей ИБС при невозможности увеличения дозы β_2 -агонистов из-за риска развития побочных эффектов, а также при остром коронарном синдроме альтернативным бронхолитиком является ипратропиум бромид (атровент), который даже в высоких дозах, ингалируемых через небулайзер, не вызывает гемодинамических нарушений и не индуцирует ишемию миокарда.

Выводы

1. Небулайзерная терапия короткодействующими β_2 -агонистами в средних дозах (сальбутамол — 62,5 мг, фенотерол — 0,5 мг), оказывая выраженный бронхолитический эффект, не сопровождается существенными гемодинамическими нарушениями и ишемией миокарда, что обуславливает положи-

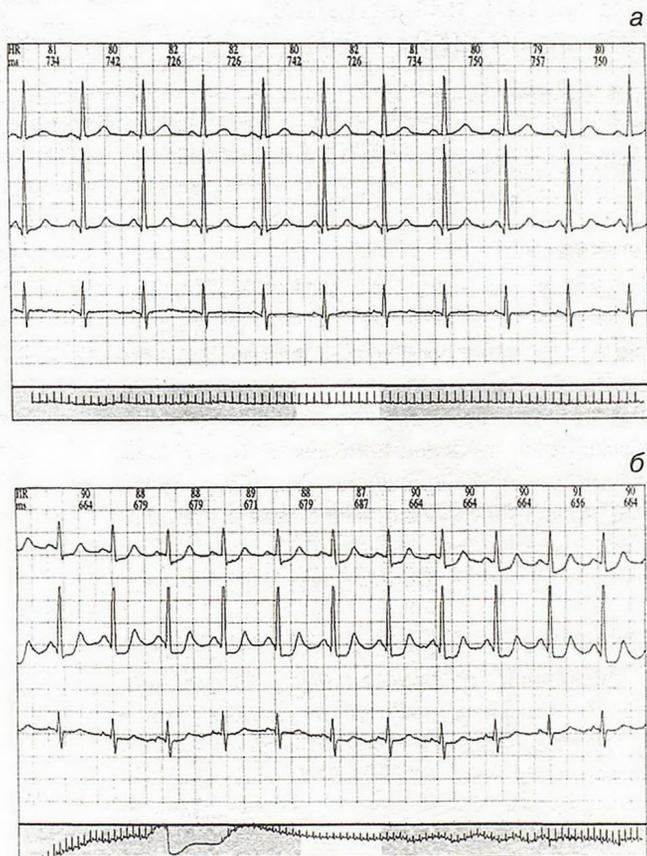


Рис.2. Влияние 5 мг вентолина на сегмент ST. Фрагмент записи ЭКГ больной Ш. до (а) и после (б) ингаляции 5 мг вентолина.

тельное соотношение эффективность/безопасность у больных бронхиальной астмой со стабильно протекающей ИБС.

2. При использовании высоких доз β_2 -агонистов (сальбутамол — 5 мг, фенотерол — 1 мг), ингалируемых через небулайзер, соотношение эффективность/безопасность снижается за счет возможных гемодинамических нарушений, гипоксемии и индукции ишемии миокарда у больных бронхиальной астмой с сопутствующей ИБС.
3. У больных бронхиальной астмой с сопутствующей ИБС альтернативным эффективным бронхолитиком для купирования бронхообструктивного синдрома является ипратропиум бромид (атровент), который даже в высоких дозах (0,5 мг), характеризуется положительным соотношением эффективность/безопасность, так как не вызывает гемодинамических нарушений, не снижает сатурацию кислорода и не индуцирует ишемию миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания: Справочное руководство. М: 1996. 86–107.
2. Синопальников А.И., Алексеев В.Г. Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у больных с сопутствующей бронхиальной астмой в старших возрастных группах. Тер. арх. 1989; 3: 114–118.
3. Скипский И.М., Скипская Л.Г. Клинические эффекты β_2 -адреномиметиков. Клини. Фармакол. и тер. 1995; 4: 83–88.
4. Формулярная система: бронходилататоры. Атмосфера 2001; 1 (2): 8–14.
5. Neville E., Corris P., Vivan J. et al. Nebulised salbutamol and angina. Br. Med. J. 1982; 285 (6344): 796–797.
6. Rossinen J., Partanen J. Salbutamol inhalation has no effect on myocardial ischaemia, arrhythmias and heart-rate variability in patients with coronary artery disease plus asthma or chronic obstructive pulmonary disease. J. Intern. Med. 1998; 243: 361–366.
7. Summers R.J., Molnaar P., Russell F. et al. Coexistence and localization of beta 1- and beta 2-adrenoceptors in the human heart. Eur. Heart J. 1989; 10: 11–21.

Поступила 19.03.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК [615.917:547.756]–07:616.24–092:612.017.1

В.В.Косарев, В.С.Лотков, А.В.Жестков

РЕСПИРАТОРНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ДИОКСИНОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Государственный медицинский университет, Самара

RESPIRATORY AND IMMUNOLOGICAL CHANGES
AT THE CHRONICAL INFLUENCE OF THE DIOXINES

V.V.Kosarev, V.S.Lotkov, A.V.Zhestkov

Summary

The results of the immunological examination of 126 people working in the conditions of the constant influence of dioxines and related compounds are cited in the article. Cellular and serum-transferable immunity were assessed with the methods of enzymeimmunoassay and laser flow cytometry. It was determined that firstly the macrophage-neutrophil system is drawn in the process of the rendering harmless of the dioxines. However, all-resorptive action of dioxines brings to the exhaustion of the functional possibilities of the macrophage-neutrophil system and activation of the immunity system functioning on the dioxines neutralization.

Резюме

В работе приводятся результаты клинко-иммунологического обследования 126 рабочих, работающих в условиях постоянного воздействия диоксинов и родственных соединений. Функциональное состояние органов дыхания оценивалось методами компьютерной спирографии с исследованием вязкостного дыхательного сопротивления, фибробронхоскопии. Для анализа иммунного статуса использовали проточную лазерную цитометрию и иммуноферментный анализ. Установлено, что в респираторном тракте развиваются воспалительно-дистрофические изменения, сопровождающиеся функциональными расстройствами; первой в процесс обезвреживания диоксинового ксенобиотика вовлекается макрофагально-нейтрофильная система, однако общерезобитивное действие диоксинов приводит к истощению функциональных возможностей системы макрофагов и нейтрофилов, при этом активизируется действие иммунной системы по нейтрализации диоксинов.

В последние годы существенно возросла опасность загрязнения окружающей среды хлорированными углеводородами (диоксинами) и близкими им по химической структуре и свойствам соединениями [10]. Диоксины и достаточно большая группа диоксиноподобных веществ поступают в окружающую среду в качестве побочных продуктов производства хлорированных углеводородов на основе полихлорфенолов и при сжигании мусора. Обнаружение в ряде европейских стран у женщин полихлорированных тетрахлордibenзо-р-диоксинов (ТХДД) в грудном молоке побудило ВОЗ организовать специальный комитет по диоксинам, который провел ряд исследований, посвященных распространению данных веществ в окружающей среде. Было отмечено широкомасштабное распространение хлорорганических соединений с постепенным и постоянным их накоплением в биологических системах [11,12].

По числу диоксиновых агрессоров Самарская область занимает одно из первых мест в России — на ее территории расположено 8 предприятий с диоксиновыми технологиями [8]. В последние 30 лет на одном из них — Чапаевском заводе химических удобрений (ЧЗХУ) — был организован технологический процесс переработки изомеров гексахлорана с получением трихлор-, гексахлорбензола и пентахлорфенолята натрия, который сопровождался образованием высокотоксичного ТХДД. Освоение выпуска этих продуктов затянулось на долгие годы и сопровождалось поражениями персонала, так как очистка готовой продукции от диоксинов и родственных соединений технологической схемой не предусматривалось. Санитарно-гигиенические условия труда были неудовлетворительными с превышением предельно допустимых концентраций (ПДК) по хлорированным углеводородам в 10 раз и более.

Реализованная в Чапаевске производственная схема была детищем своего времени [9], она не прошла серьезной предварительной проработки в экспериментальных условиях и ее приходилось доводить в процессе производства с многочисленными санитарно-гигиеническими нарушениями, что привело в конечном итоге к принятию постановления Правительства РФ № 720 от 21.06.96 о разработке и реализации Федеральной целевой программы "Социально-экологическая реабилитация территории и охрана здоровья населения г. Чапаевска Самарской области", в рамках которой выполнено настоящее исследование.

Респираторная система в 90% случаев является основными "входными воротами" поступления химических веществ и, чтобы защитить организм от поллютантов, система дыхания должна обладать мощнейшим защитным потенциалом [3]. Реализация этого потенциала во многом определяется функциональным состоянием иммунной системы [4]. Иммунная система, участвуя в поддержании гомеостаза, во многом определяет устойчивость организма к воздействию различных профессиональных факторов [6,

13,14]. Функция иммунной системы заключается в распознавании "своего" и "чужого", обезвреживании и удалении из организма последнего, независимо от его экзогенного или эндогенного происхождения [15]. Согласно мнению *О.Г.Алексеевой* [1], первичная реакция на внедрение экзогенных чужеродных веществ реализуется макрофагально-нейтрофильной системой, тогда как собственно иммунная система включается в работу вторично. Поэтому определенный диагностический интерес представляет изучение содержания в плазме фибронектина, который синтезируется альвеолярными макрофагами, фибробластами, моноцитами, эпителиоидными клетками, нейтрофилами, тканевыми базофилами и тромбоцитами.

Основной функцией фибронектина принято считать опсоническую — он способен стимулировать фагоцитоз разнообразных объектов, макромолекул [5], субклеточных и клеточных структур, осуществляя неспецифическую защиту организма еще до включения механизмов иммунологического гомеостаза [2].

Целью работы было определение состояния органов дыхания и иммунной системы у работающих в условиях хронического воздействия хлорированных углеводородов.

Всего было обследовано 126 рабочих производства хлорированных углеводородов (диоксинов) на ЧЗХУ. Функциональное состояние органов дыхания оценивали при помощи компьютерной спирографии с исследованием вязкостного дыхательного сопротивления на аппарате "Custo-Vit" (Австрия) и методом фибробронхоскопии по общепринятым методикам.

Иммунологические методы исследования проводили в соответствии с рекомендациями отечественных и зарубежных авторов [7] и включали иммуноферментный анализ (уровень фибронектина плазмы — количество нанограммов в 1 мл, общий IgE — количество международных единиц в 1 миллилитре, использовались диагностические наборы НПФ "Хема", Москва), определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с помощью моноклональных антител серии ЛТ. Иммунофлюоресценция оценивалась на проточном цитометре "Epic-Profile" фирмы "Coulter".

Содержание Ig A, M, G в сыворотке определяли методом радиальной иммунодиффузии. Уровень лизоцима в сыворотке крови изучали турбидиметрическим методом с использованием ацетонированного микрококка. Контрольную группу составили 59 человек, не подвергавшихся воздействию промышленных аэрозолей на производстве и в быту, не имевших на момент обследования клинических признаков иммунопатологии.

Клиническая оценка состояния органов дыхания выявила наличие скудной клинической симптоматики, которая сводилась к жалобам на сухой периодический кашель и незначительную одышку при физической нагрузке (19,2%). Значительно больше информации было получено при фибробронхоскопическом

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета (в %) у работающих в зависимости от уровня воздействия диоксинов в сравнении с контрольной группой

Показатель	1-я группа, n=76	2-я группа, n=50	Контрольная группа, n=59
CD3 ⁺ -клетки	69,5±2,1	70,3±1,0	71,2±0,9
CD4 ⁺ -клетки	45,5±2,5**	42,0±4,7	42,9±0,8
CD8 ⁺ -клетки	30,3±0,8*	26,1±1,3	26,2±0,6
CD72 ⁺ -клетки	13,8±1,5*	11,8±1,1	10,5±0,5
CD16 ⁺ -клетки	19,5±1,3*	15,0±1,1	16,8±0,7
Фагоцитирующие клетки	45,3±5,5*	58,0±3,9*	78,3±3,4

Примечание. * — достоверная разница в сравнении с контрольной группой — здесь и в табл. 2, 3; ** — достоверная разница между группами обследованных.

исследовании и изучении состояния бронхиальной проходимости. Слизистая оболочка бронхиального дерева была истончена, анемична с просвечивающим сосудистым рисунком и слизистым секретом в просвете бронхов, что соответствовало эндоскопическим признакам диффузного субатрофического бронхита. Эти изменения сопровождались функциональными расстройствами: статистически достоверно уменьшались скоростные показатели — объем форсированного выдоха $2,7 \pm 0,1$ л ($3,1 \pm 0,1$ л в контроле; $p < 0,05$), пиковая скорость воздушного потока $4,9 \pm 0,2$ л/с ($7,8 \pm 0,1$ л/с в контроле, $p < 0,001$).

Статистически достоверно увеличивалось вязкостное дыхательное сопротивление до $0,35 \pm 0,04$ отн.ед. (в контроле $0,25 \pm 0,03$ отн.ед.), что подтверждало спирографические данные о нарушении бронхиальной проходимости с формированием вентиляционных расстройств, что позволило у 56 (44,4%) обследованных поставить диагноз хронического бронхита.

У работающих в контакте с хлорированными углеводородами было обнаружено, что содержание CD3⁺-, CD8⁺- и CD16⁺-клеток практически не отличалось от аналогичных показателей в контрольной

группе. Уровни CD4⁺- и CD72⁺-лимфоцитов были повышены ($p < 0,01$). Соответственно в сторону увеличения изменялось соотношение CD4⁺/CD8⁺-клеток (табл.1).

С нашей точки зрения, представляет практический интерес оценка изменений клеточного звена иммунитета в зависимости от степени воздействия диоксинов. С этой целью все обследованные были разделены на 2 группы: 1-я группа — аппаратчики, имеющие наибольший контакт с диоксинами — более 30% рабочего времени (76 человек, стаж работы $20,9 \pm 2,8$ года), 2-я группа — слесари ремонтно-технических работ и электрики с менее продолжительным контактом с химическими веществами — не более 10–20% рабочего времени в смену (50 человек, стаж работы $19,7 \pm 1,4$ года). Концентрации диоксинов на рабочем месте составляли от 10 до 100 мг в 1 м³, что выше ПДК в 10 раз.

Межгрупповые показатели клеточного звена иммунитета отличались характерной особенностью, которая заключалась в увеличении содержания CD4⁺-, CD8⁺-, CD72⁺- и CD16⁺-клеток с параллельным угнетением фагоцитоза ($p < 0,05$).

Изучение гуморального звена иммунитета включало оценку следующих показателей: содержание IgA, IgM, IgG, общего IgE, активности лизоцима сыворотки и концентрации фибронектина плазмы.

Анализ изученных показателей концентрации сывороточных иммуноглобулинов различных классов выявил достоверное повышение уровней IgM и IgG. Средние величины концентрации IgA не претерпевали достоверных изменений в сравнении с контрольной группой. Активность лизоцима сыворотки была снижена (табл.2).

Сравнение межгрупповых показателей гуморально-го иммунитета показало, что при увеличении степени воздействия диоксиновых производных отмечалось выраженное снижение концентрации сывороточных иммуноглобулинов при более низких значениях показателей фагоцитирующих клеток и уровня лизоцима сыворотки. Концентрация фибронектина в плазме у обследованных представлена в табл.3.

Определение концентрации фибронектина выявило значительное повышение этого показателя у рабочих, контактирующих с диоксинами, в сравнении с контрольной группой. Уровни данного показателя

Таблица 2

Изменение показателей гуморального иммунитета в зависимости от степени выраженности контакта с химическими веществами

Группа обследованных	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	Общий IgE, МЕд/мл	Лизоцим, ед. акт.
1-я группа, n=76	1,9±0,3	1,1±0,1*	10,2±1,1*	89,2±10,9*	14,1±2,9*
2-я группа, n=50	1,8±0,4	1,4±0,2	17,9±2,8	91,6±12,1*	15,5±3,2*
Контрольная группа, n=59	1,8±0,4	1,4±0,02	14,8±0,2	110,3±7,4	21,6±0,3

Содержание фибронектина в плазме у рабочих ЧЗХУ в сравнении с контрольной группой

Группа обследованных	Уровень фибронектина, нг/мл		
	мужчины (n=44)	женщины (n=34)	всего (n=78)
Рабочие, имеющие контакт с диоксинами	647,2±38,9*	560,8±63,4*	615,2±38,9*
Контрольная группа	285,8±19,6	252,5±21,3	276,4±25,9

у мужчин несколько выше, чем у женщин. Сравнительная оценка содержания фибронектина в плазме в зависимости от степени воздействия химических веществ представлена в табл.4.

Отмечено статистически достоверное увеличение содержания фибронектина в группе рабочих, имеющих непосредственный контакт с диоксинами в течение рабочей смены с 10-кратным превышением ПДК.

Таким образом, проведенные иммунологические обследования рабочих хлорированных производств выявили тенденцию к формированию вторичного иммунодефицитного состояния у 86 (68,3%) человек: небольшому уменьшению клеток, экспрессирующих CD3⁺-маркер; снижению содержания иммуноглобулиновых фракций. Сравнительное изучение клеточного и гуморального звена иммунитета в зависимости от длительности диоксинового воздействия выявило более выраженное угнетение этих звеньев иммунологической защиты организма в 1-й профессиональной группе (превышение ПДК по диоксинам в 10 и более раз; контакт с диоксинами в течение более чем 30% рабочего времени).

Было обнаружено выраженное увеличение содержания фибронектина — основного фактора, обеспечивающего избирательность фагоцитарной реакции. Увеличение его концентрации наблюдалось у всех рабочих независимо от пола и возраста с достоверным нарастанием в 1-й группе (увеличение степени контакта с диоксинами и большим стажем работы).

Таблица 4

Содержание фибронектина в плазме рабочих ЧЗХУ в зависимости от степени контакта с диоксинами

Группа обследованных	Содержание фибронектина, нг/мл	p*
1-я группа, n=40	821,3±48,3	—
2-я группа, n=38	514,2±49,6	<0,001
Контрольная группа, n=59	276,4±25,9	<0,001

Примечание. * — достоверность различий между группами и в сравнении с контрольной.

В проведенных нами ранее исследованиях получены данные о содержании фибронектина при пневмокониозах (заболеваниях, обусловленных воздействием физического фактора — малофиброгенной промышленной аэрозоли, которая не обладает общетоксическим действием) — 372,8±18,1 нг/мл. Это значение статистически достоверно меньше, чем при воздействии диоксинового фактора, — 821,3±48,3 нг/мл (в контрольной группе 276,4±25,9).

Выводы

1. При хроническом ингаляционном диоксиновом воздействии (более 20 лет контакта при концентрациях диоксинов от 10 до 100 мг в 1 м³, что выше ПДК в 10 раз) доминируют функционально-морфологические изменения респираторного тракта при скудной клинической симптоматике.
2. При контакте с хлорированными углеводородами (диоксинами) отмечаются нарушения клеточного и гуморального иммунитета до развития клинических проявлений интоксикации (хлоракне, одышка, сухие хрипы в легких, боли в правом подреберье).
3. Высокий уровень фибронектина в плазме указывает на попытку организма обеспечить избирательность фагоцитарной реакции по элиминации хлорированных соединений. Увеличение образования фибронектина всеми клетками, участвующими в формировании защитной реакции организма, свидетельствует об общерезорбтивном действии диоксинов.
4. При хроническом воздействии диоксинов первой активизируется макрофагально-нейтрофильная система, собственно иммунная система вовлекается в процесс вторично.
5. Вовлечение в процесс иммунной системы подтверждает "нехватку" функциональных возможностей макрофагально-нейтрофильной системы в нейтрализации диоксинового ксенобиотика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева О.Г. Иммунология профессиональных хронических бронхолегочных заболеваний. М.: Медицина; 1987.
2. Харрисон Т.Р. (ред.) Внутренние болезни. М.: Медицина; 1993; т.2: 124–130.
3. Чучалин А.Г. Респираторно-иммунные изменения при хроническом воздействии многокомпонентных химических соедине-

- ний. Здравоохранение. (Москва) 1998; 5 (прил. к журн. "Врач"): 27–28.
4. Вахидова Г.А., Мельстер Э.Ш., Васильева Ф.Р. и др. Эффективность иммунокорректирующей терапии у больных с заболеваниями органов дыхания с наличием в крови хлороорганических соединений. Пульмонология 1994; 4: 45–50.
 5. Канская Н.В. Особенности взаимосвязи системы гемостаза и уровня фибронектина у больных ИБС. Тер. арх. 1990; 8: 54–56.
 6. Маянский Д.Н. О патогенезе хронического воспаления. Там же 1992; 11: 3–7.
 7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО; 1995. 106–177.
 8. Косарев В.В. Клинические модели экологических заболеваний. В кн.: Экология и здоровье человека. Самара; 1995. 47–48.
 9. Федоров Л.А. Диоксины: состояние проблемы, экологическая опасность, пути решения. М.: Математика и экология; 1992.
 10. Федоров Л.А. Диоксины как экологическая опасность: ретроспектива и перспективы. М.: Наука; 1993.
 11. Gladen B.C., Rogan W.J., Hardy P. Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through breast milk. J. Pediatr. 1988; 113: 991–995.
 12. Carrier G., Brunet R., Brouder J. Physiologically-based modeling of the toxicokinetics of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in mammals, including humans. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1995; 131: 253–266.
 13. Holsapple M.P., Snyder N.K., Wood S.C. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin induced changes in immunocompetence: possible mechanisms. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1991; 31: 73–95.
 14. Neubert R., Golor G. Polyhalogenated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and the immune system. Arch. Toxicol. 1992; 66: 250–259.
 15. Zober M.A., Ott M.G., Papke O. Morbidity study of extruder personnel with potential exposure to brominated dioxins and furans. Br. J. Industr. Med. 1992; 59: 532–544.

Поступила 20.07.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–002.28–07

*А.А.Визель, О.В.Булашова, Н.Б.Амиров, Е.Г.Дмитриев, И.М.Казakov,
Л.В.Исламова, М.Э.Гурылева, Г.Р.Насретдинова*

ИНТЕГРАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ДИАГНОСТИКИ И НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Кафедра физиопульмонологии Казанского медицинского университета Минздрава РФ;
Межрегиональный клинический диагностический центр Минздрава РТ;
Казанский городской противотуберкулезный диспансер УЗ

INTEGRAL MODERN MODEL OF DIAGNOSIS AND OBSERVATION OF SARCOIDOSIS PATIENTS

*A.A. Visel, O.V. Bulashova, N.B. Amirov, E.G. Dmitriev, I.M. Kazakov,
L.V. Islamova, M.E. Guryleva, G.R. Nasretdinova*

Summary

The aim of the work performed was to develop a modern model of diagnosis and observation of sarcoidosis patients. We examined 144 patients, and sarcoidosis was diagnosed in 109 of them. Each the third case of sarcoidosis was histologically verified. The phthysiatric facilities played the leading role in detecting sarcoidosis-like diseases and definition of the patients' contagiousity. The diagnosis of sarcoidosis and topic detection of injured organs require a complex examination in a modern diagnostic centre including various specialists' consultations. Such approach allows to assess a real spread of the disease, a rate of extrapulmonary lesions and efficacy of different therapeutic methods. The authors propose to create a national consensus on sarcoidosis.

Резюме

Задачей работы была отработка современной модели диагностики и наблюдения за больными саркоидозом. Были обследованы 144 пациента, у которых в 109 был подтвержден саркоидоз. В каждом третьем случае была проведена гистологическая верификация диагноза. В раннем выявлении состояний, сходных с саркоидозом, и исключения contagiозности пациентов при дальнейшем обследовании ведущая роль была отведена фтизиатрической службе. Верификация диагноза и топическая диагностика поражения органов и систем при саркоидозе требует комплексного обследования в условиях современного диагностического центра с привлечением специалистов различного профиля. Это позволит оценить реальную распространенность саркоидоза, частоту внелегочных поражений и эффективность различных методов лечения. Авторы предлагают приступить к выработке национального соглашения по данному заболеванию.

Саркоидоз — системный гранулематоз, характеризующийся поражением органов и систем вследствие накопления в них активированных Т-лимфоцитов и макрофагов. Среди этиологических гипотез развития саркоидоза можно отметить ингаляции инфекционных агентов, аллергенов, пылицы сосны, вдыхание дезодорантов, генетические изменения, экологические факторы, аутоиммунный процесс, связанный с изменениями в состоянии клеточного иммунитета. Ни одно из предположений пока не доказано. Классик отечественной фтизиатрии акад. *А.Е. Рабухин* в 1975 г. [4] писал, что саркоидоз вряд ли вызывается микобактериями туберкулеза, равно как нет достаточных оснований рассматривать саркоидоз как своеобразный микобактериоз. Тем не менее большинство больных саркоидозом в России остается под наблюдением фтизиатров по VIII группе диспансерного учета. Такая система наблюдения больных саркоидозом сложилась эмпирически в Советском Союзе ввиду высокой распространенности туберкулеза, стройной системы оказания фтизиатрической помощи и частых трудностей дифференциальной диагностики с туберкулезом (в силу эпидемиологической ситуации по туберкулезу). Кроме того, при сочетании саркоидоза с остаточными изменениями туберкулезного характера больным требуется назначение противотуберкулезных препаратов для профилактики стероидного туберкулеза [5]. В международной практике, согласно соглашению 1999 г., саркоидоз не является инфекционным заболеванием, а частое применение глюкокортикостероидов и цитостатиков требует изоляции пациентов от больных туберкулезом и с другими инфекционными заболеваниями [8]. Тем не менее фтизиатрический опыт советского периода сыграл большую роль в раннем выявлении внутригрудного саркоидоза на бессимптомном этапе заболевания, что было доказано сравнением эпидемиологии саркоидоза в восточных и западных землях Германии [12]. В то же время в России саркоидозом занимались и занимаются ведущие пульмонологи, велик опыт бывшего Всесоюзного, а ныне Санкт-Петербургского НИИ пульмонологии [2].

В связи с этим целью настоящей работы была попытка создания новой интегральной модели диагностики и лечения больных саркоидозом легких, приближенной к международному подходу к этому заболеванию.

Для реализации поставленной задачи в 1999 г. в Казанском медицинском университете была создана инициативная группа, состоящая из фтизиатров, пульмонологов, терапевтов, торакальных хирургов и специалистов по биомедицинской этике. Был разработан алгоритм ведения вновь выявленных больных с подозрением на саркоидоз, который был согласован с главным пульмонологом Минздрава РТ, главным фтизиатром Казани, руководителями Межрегионального клинического диагностического центра Минздрава РТ и Клинического онкологического центра республики.

На 1-м этапе ведущая роль в выявлении состояния, сходного с саркоидозом, отводилась фтизиатрической службе, располагающей хорошо отлаженной системой флюорографического выявления патологии легких. Более того, отечественный алгоритм дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза обеспечивал в первые 3 дня рентгенологическую, основную лабораторную (клинические анализы крови и мочи, уровень Ca^{2+} крови, активность АлАТ, АсАТ, уровень сахара крови), бактериоскопическую диагностику, постановку пробы Манту, диагностику на сифилис, ВИЧ-инфекцию и носительство *HbS*-антигена. Специфика работы фтизиатров обеспечивала тщательный сбор эпидемиологического и профессионального анамнеза, исключение контагиозности больных при дальнейшем обследовании. В то же время к сотрудничеству были приглашены пульмонологи, бронхологи, ревматологи и дерматологи, в практике которых также встречается саркоидоз.

На 2-м этапе на кафедре фтизиопульмонологии Казанского медицинского университета проводились оценка результатов первичного обследования пациента, тщательнейший опрос и физикальное обследование, исследование функции внешнего дыхания, тесты с бронхолитиками, заполнение первичной базы данных на больного и принятие решения о дальнейшем его ведении. При подтверждении гипотезы о саркоидозе больному в условиях Межрегионального клинико-диагностического центра проводили спиральную компьютерно рентгеновскую томографию высокого разрешения (КРТ), ультразвуковое исследование щитовидной железы, печени, почек, селезенки, органов малого таза и сердца, оценку диффузионной способности легких, суточный мониторинг ЭКГ по Холтеру, а у женщин климактерического возраста — ультразвуковую денситометрию пяточной кости. При необходимости пациентов консультировали кардиолог, невропатолог, пульмонолог и эндокринолог. Таким образом обеспечивалась топическая диагностика внелегочных проявлений саркоидоза.

3-м этапом была верификация диагноза. Если при КРТ-исследовании выявляли диссеминацию в легких, то больному предлагали проведение видеоторакоскопической биопсии. Для этого с больным проводили разъяснительную беседу, больному вручали брошюру о саркоидозе, специально разработанную совместно со специалистами по биомедицинской этике, для лучшего понимания больным собственного заболевания. Если больной давал информированное согласие, то его госпитализировали на 3–4 дня в Республиканский клинический онкологический центр, где проводили видеоторакоскопическую биопсию легких и плевры либо лимфатических узлов (65% верифицированных случаев), либо открытую биопсию (10%). 10,1% больных (или 27,5% больных с гисто- и цитологической верификацией) проходили трансбронхиальную биопсию в бронхологическом отделении Республиканской клинической больницы Минздрава РТ, однако ни в одном случае не было получено препа-

рата с бесказеозными гранулемами, хотя в материале находили эпителиоидные или гигантские (типа инородных тел) клетки. Предшествующая КРТ позволяла хирургу или бронхологу точно определить место взятия биоптата. При отказе пациента от биопсии либо при наличии противопоказаний (системная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет, расстройство сердечного ритма) клинический диагноз выставлялся на основании неинвазивных исследований.

4-м этапом было наблюдение и лечение пациента в условиях кафедры. Все результаты передавали участковому фтизиатру для взятия пациента на учет по саркоидозу либо для снятия его с учета при исключении клинического диагноза.

В течение года на кафедру были направлены 135 больных с вероятным диагнозом внутригрудного саркоидоза, 1 больная с подозрением на саркоидоз кожи, 7 больных с узловой эритемой неясного генеза, всего 144 пациента, из которых у 109 был подтвержден диагноз саркоидоза. В 40 случаях была проведена гистологическая диагностика (в 11 случаях трансбронхиальная, в 26 видеоторакоскопическая, в 3 открытая биопсия). В результате в 1 случае был диагностирован гистиоцитоз-Х (подозревали сар-

коидоз легких III-IV рентгенологической стадии по международной классификации), в 1 случае — идиопатический фиброзирующий альвеолит, саркоидоз кожи был также исключен. Таким образом, для дальнейшего наблюдения осталось 109 больных, у каждого третьего из которых саркоидоз был верифицирован гистологически, у 69,7% из них был выявлен флюорографически, у 26,6% — при обращении к терапевту с различными жалобами, а у 3,7% — при проведении рентгенографии в нетуберкулезном учреждении. У 21 (19,3%) пациента был выявлен синдром Лефгрена (лихорадка, двусторонняя лимфаденопатия корней легких, полиартралгия и узловатая эритема).

75,7% пациентов были выявлены фтизиатрами, 8,8% — терапевтами, 5,8% — ревматологами, 3,8% — пульмонологами, 2,9% — онкологами, по 1% пришлось на офтальмолога, кардиолога и челюстно-лицевого хирурга. Это указывало на ведущую роль фтизиатрической службы в первичном выявлении этого заболевания в России. Среди больных саркоидозом мужчины составляли 29,4%, женщины — 70,6%. 75 пациентов никогда ранее не курили, 69,7% на момент заболевания состояли в браке, 50% больных были в возрасте 20–39 лет. 52,5% составляли русские, 35,9% — татары (в Республике Татарстан татарское население составляет более 50%).

Саркоидоз у родственников был отмечен только у 4 больных (в 1 случае муж и жена), предшествующий контакт с больными саркоидозом отмечен у 3 пациентов. Согласно рентгенологическим и КРТ-исследованиям у 34,8% больных имелся саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (I стадия), у 57,8% — саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и легких (II стадия), у 5,6% — легочная диссеминация без лимфаденопатии (III стадия) и у 1,8% — фиброзные и буллезные изменения легких и плевры (IV стадия).

Жалобы и патологические признаки обследованных больных приведены в табл.1. Среди выявленных признаков можно обратить внимание на высокую частоту синдрома усталости, утомляемости, который считается одним из патогномоничных признаков саркоидоза [17]. При оценке больными предложенной модели диагностики и наблюдения на первое место 98% пациентов поставили возможность не посещать противотуберкулезные учреждения после постановки диагноза, из них 72% боялись контакта с инфекционными больными, остальные 28% имели проблемы с близкими и сослуживцами, которые негативно относились к их визитам к фтизиатру (подозревали у них туберкулез, не верили объяснениям пациента).

Результаты объективного обследования приведены в табл.2, которое свидетельствовало об ограниченных и неспецифических изменениях, чаще всего не позволяющих заподозрить наличие саркоидоза (за исключением узловой эритемы и изолированного паралича лицевого нерва).

Таблица 1

Жалобы больных внутригрудным саркоидозом

Жалобы	Частота, %
Слабость, утомляемость, недомогание	61,4
Снижение трудоспособности	66
Подавленное настроение	58,3
Депрессия	8,3
Одышка при физической нагрузке	39,4
Одышка при повседневной физической активности	4,6
Инспираторная одышка	33,9
Экспираторная одышка	5,5
Смешанная одышка	5,6
Сухой кашель	31,2
Кашель со скудной мокротой	13,8
Боль в грудной клетке	44
Дисфагия	8,3
Дисфония	3,7
Диспепсия	11,9
Почечная колика	5,5
Боль и опухание:	
суставов ног	46,8
суставов рук	20,2

Таблица 2

**Результаты объективного обследования больных
внутригрудным саркоидозом**

Патологические признаки	Частота, %
Узловая эритема	22,9
Увеличение:	
подчелюстных лимфатических узлов	12,8
передних шейных лимфатических узлов	5,5
задних шейных лимфатических узлов	2,8
надключичных лимфатических узлов	0,9
подмышечных лимфатических узлов	3,6
паховых лимфатических узлов	2,8
Приглушенность тонов сердца	36
Тахикардия	11
Брадикардия	1,8
Системная артериальная гипертензия	11,9
Системная артериальная гипотензия	5,5
Жесткое дыхание при аускультации	22,9
Сухие хрипы	7,3
Шум трения плевры	0,9
Положительный симптом Пастернацкого	9,2
Периферические нейропатии	6,4
Преходящие парезы	3,7
Изолированный паралич лицевого нерва	1,8
Субфебрильная температура	31,2
Фебрильная температура	9,2

Инструментальная диагностика позволила выявить следующие изменения. При функциональном исследовании аппарата дыхания $ОФВ_1$ был ниже 80% от должного только у 15,6% больных, тогда как $МОС_{75}$ у 45,5% были ниже 60%. Снижение диффузионной способности легких (DL_{CO}) ниже 80% от должной имело место у 42,8% и только у 5,2% — ниже 50%. Согласно данным ЭКГ и мониторингирования по Холтеру, экстрасистолия имела у 19,3% больных, неполная блокада правой ножки пучка Гиса — у 5,5% пациентов. У 1 пациентки при пальпации был выявлен конгломерат мезентериальных лимфатических узлов, визуализированный при КРТ брюшной полости. Ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей свидетельствовало о конкрементах в желчном пузыре в 4,6%, о наличии песка — в 3,7%, об изменениях в паренхиме печени — в 2,8%. Ультразвуковое исследование почек в 37,6% обнаружило песок в лоханках, в 12,8% — камни и в 1 случае — изменения паренхимы.

Через 72 ч после внутрикожного введения 2 ТЕ туберкулина PPD-Л реакция была отрицательной в 74,3% случаев, сомнительной — в 13,8%, нормергической — в 11,9% наблюдений.

При лучевом обследовании изолированное поражение внутригрудных лимфатических узлов было у 33,1% больных, поражение лимфатических узлов и легких — у 59,6%, изолированное поражение легких — у 7,3%. Изменения внутригрудных лимфатических узлов (100 больных) в 3% были односторонними, а в 97% случаев — двусторонними. Изменения в легких (76 больных) в 67,1% соответствовали синдрому диссеминации с преобладанием изменений в средних отделах, в 30,3% случаев были изменения легочного рисунка, буллезно-дистрофические и фиброзные изменения составили 2,6% в структуре всех легочных изменений. Следует отметить, что в 12 (11%) случаях результаты КРТ-исследования позволили сделать заключение о II стадии саркоидоза (при невидимой на рентгенограммах диссеминации), а в 3 случаях исключить поражение как легких, так и внутригрудных лимфатических узлов, которые были ложнопозитивными на рентгенограммах. Более того, только КРТ в 2 случаях позволило установить ограниченные буллезно-дистрофические изменения, а в 4 случаях — вовлечение в процесс плевры.

Принятие решения о назначении лечения проводилось в соответствии с международным соглашением по саркоидозу [8]. Только 39,4% больных до их направления на кафедру Медицинского университета не получали антибактериальной терапии. 17,4% ранее получали изониазид, 13,8% больных назначена 2–3-месячную комплексную противотуберкулезную терапию, 29,4% получали антибиотики широкого спектра действия. Подобных назначений после всестороннего обследования пациента и постановки клинического диагноза саркоидоза не было.

При отсутствии клинической симптоматики, нормальных величинах ЖЕЛ и DL_{CO} больным с I и II стадиями внутригрудного саркоидоза назначали витамины E и C *per os* и наблюдали на кафедре каждые 3 мес, с инструментальным контролем каждые 6 мес (ЖЕЛ, DL_{CO} , рентгенография или КРТ). Синдром Лефгрена мы расценивали как хороший прогностический признак и старались не применять гормональной терапии, ограничиваясь нестероидными противовоспалительными препаратами (ортофен, диклофенак), витаминами, пентоксифиллином (трентал). При наличии нарушений диффузии, при наличии результатов исследований в динамике (спирография, рентгенография), свидетельствующих об ухудшении состояния пациента, мы начинали лечение преднизолоном из расчета 0,5 мг на 1 кг массы тела на 2–3 мес с последующим снижением до 10–15 мг и поддерживающей терапии в течение 6–9 мес. В 2 случаях при выраженных нарушениях проводимости сердца и ритма использовали в качестве начальной дозы 70 мг преднизолона (системные сте-

роиды назначали только утром и в обед). При кашлевом синдроме и на фоне снижения системных стероидов использовали бенакорт (порошковые ингаляции будесонида) в дозе 800 мкг в сутки не менее 3 мес. В 2 случаях при непереносимости стероидов и прогрессирующем саркоидозе II и III рентгенологической стадии успешно применяли метотрексат в дозе 20 мг в неделю в течение 9 и 12 мес.

Таким образом, предложенная интегральная модель диагностики и лечения больных саркоидозом сбалансированно отражала сочетание достижений отечественного здравоохранения с международным соглашением. Такой подход позволяет оценить реальную распространенность саркоидоза, частоту внелегочных поражений и эффективность различных методов лечения. Фтизиатрической службе отводилась ведущая роль в раннем выявлении состояний, сходных с саркоидозом, и исключении туберкулеза (3–5 дней амбулаторного обследования). Исключалось дорогостоящее пребывание во фтизиатрическом стационаре. Современный диагностический центр обеспечил всестороннее обследование пациентов, позволяющее выявить точную локализацию и характер внутригрудных изменений (КРТ), с оценкой степени функциональных потерь (диффузионная способность легких), а также экстраторакальные изменения (УЗИ-диагностика, ЭКГ-мониторинг по Холтеру). Этот этап пациенты также проходили амбулаторно не более 3 дней. Такой объем первичных исследований был обоснован международным опытом. По мнению американских исследователей, даже больным с вновь выявленным саркоидозным увеитом целесообразно проводить КРТ органов грудной клетки, которая более чувствительна, чем обычная рентгенография [11]. Только КРТ высокого разрешения позволяет отличить активный альвеолит от фиброзных изменений, тени мелких очагов от теней мелких сосудов, коррелирует с данными биопсии [16]. В 8 случаях нашего исследования КРТ позволила исключить внутригрудную лимфаденопатию (снять подозрение на наличие саркоидоза), которую предполагали на флюорограммах и рентгенограммах. Согласно мнению исследователей, специально занимавшихся саркоидозом сердца, больным саркоидозом любой локализации показано ежегодное ЭКГ-обследование [13]. Японские ученые отмечали, что саркоидоз сердца следует подозревать у каждого больного саркоидозом, что предусматривает обязательное ЭКГ- и эхокардиографическое исследование сердца [15]. Ввиду того что саркоидоз сердца является одной из вероятных причин синдрома внезапной смерти, больным саркоидозом рекомендуется периодически проводить ЭКГ-мониторинг по Холтеру [10].

Видеоторакоскопическая или трансбронхиальная биопсии требовали госпитализации на 4 дня в торакальное отделение онкологического центра или в пульмонологическое отделение Республиканской клинической больницы. По данным большинства авторов, информативность трансбронхиальной биопсии составляет 40–80%. Такой разброс зависит от лече-

вого паттерна, от опыта бронхолога, от количества взятых образцов [1,6,9]. Информативность торакоскопии при саркоидозе достигает 100% [3]. По мнению ученых из Милана (Италия), при подозрении на саркоидоз I или II стадии предпочтение следует отдать скорее видеоторакоскопическому вмешательству, чем открытой биопсии [14]. Клиницисты из Пенсильвании полагают, что к видеоторакоскопической диагностике саркоидоза можно прибегать даже у беременных [7].

Координирующую роль играл пульмонолог (сотрудник кафедры фтизиопульмонологии), который наблюдал за всеми выявленными больными саркоидозом, принимал решение о коррекции лечения и повторных визитах к врачу. Предложенная модель существенно снижала расходы за счет исключения пребывания больного в противотуберкулезном стационаре и превентивного применения туберкулостатиков, обеспечивала эпидемиологическую безопасность больных (особенно, получающих иммуносупрессивную терапию), способствовала достоверной диагностике саркоидоза, в том числе его внелегочных форм. Так, в ходе данной работы было выявлено 2 случая саркоидоза сердца, 1 случай саркоидоза ЦНС, 1 случай саркоидоза селезенки, чего ранее в нашем регионе отмечено не было.

Авторы этой работы предлагают вынести на обсуждение на страницах журнала и на Национальном конгрессе по болезням органов дыхания вопрос о создании протокола диагностики и лечения саркоидоза с учетом современных этико-правовых аспектов (пребывание больного с неинфекционной патологией во фтизиатрических клиниках), современного понимания клинической картины этого гранулематоза (внелегочных форм, требующих специальных видов диагностики и консультаций кардиологов, невропатологов, офтальмологов, нефрологов и других специалистов), определения показаний к началу лечения и использования современных схем терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виснер Б., Грольмус Х., Эккерт Х. Результаты эндоскопических методов биопсии при саркоидозе органов дыхания. Пробл. туб. 1982; 4: 29–31.
2. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Лучкевич В.С. Саркоидоз органов дыхания. СПб; 1996.
3. Пилькевич Д.Н., Небогин А.В., Винницкая Л.П., Гатаутов Д.М. Опыт работы отделения хирургической диагностики болезней органов дыхания. Пробл. туб. 1999; 2: 33–35.
4. Рабухин А.Е., Доброхотова М.Н., Тонитрова Н.С. Саркоидоз. М.: Медицина; 1975.
5. Хоменко А.Г. Саркоидоз органов дыхания (диагностика и терапия). Клин. мед. 1983; 12: 129–134.
6. Шестерина М.В., Зносенко В.А., Тонитрова Н.С. Об изменениях бронхов при саркоидозе. Тер. арх. 1973; 10: 67–70.
7. Cardonick E.H., Naktin J., Berghella V. Neurosarcoidosis diagnosed during pregnancy by thoracoscopic lymph node biopsy: A case report. J. Reprod. Med. 2000; 45 (7): 585–587.
8. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. Statement on sarcoidosis. Am. J. Crit. Care Med. 1999; 160: 736–755.
9. Jindal S.K., Gupta D., Aggarwal A.N. Sarcoidosis in developing countries. Curr. Opin. Pulmonol. Med. 2000; 6 (5): 448–454.

10. *Kashiwabara K., Nakamura H., Kishi K. et al.* Holter electrocardiogram monitoring as an indicator of cardiac involvement of sarcoidosis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1999; 37 (1): 45–50.
11. *Kosmorsky G.S., Meisler D.M., Rice T.W. et al.* Chest computed tomography and mediastinoscopy in the diagnosis of sarcoidosis-associated uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1998; 126 (1): 132–134.
12. *Loddenkemper R., Kloppenborg A., Schoenfeld N.* Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis — results of a cooperative study in former West Germany and Switzerland: WATL Study Group. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1998; 15 (2): 178–182.
13. *Okamoto H., Mizuno K., Ohtoshi E.* Cutaneous sarcoidosis with cardiac involvement. *Eur. J. Dermatol.* 1999; 9 (6): 466–469.
14. *Rizzato G.* The role of thoracic surgery in diagnosing interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulmonol. Med.* 1999; 5 (5): 284–286.
15. *Sekiguchi M., Yazaki Y., Morimoto S.* Myocardial sarcoidosis. *Nippon Rinsho* 2000; 58 (1): 181–185.
16. *Sunac J.P., Lesnik A., Vernhet H. et al.* High resolution volumetric CT in interstitial lung diseases: Preliminary results. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (suppl. 25): 13s, Ref. № 0210.
17. *Wirnsberger R.M., de Vries J., Wouters E.F., Drent M.* Clinical presentation of sarcoidosis in the Netherlands an epidemiological study. *Neth. J. Med.* 1998; 53 (2): 53–60.

Поступила 16.02.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–036.12–053.2–085.355

*И.К.Волков, И.В.Давыдова, В.Г.Куличихин, О.И.Симонова,
А.М.Шаталова, О.Ф.Лукина*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОРНАЗЫ АЛЬФА (ПУЛЬМОЗИМ) У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Отдел пульмонологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, ИНХС РАН, Москва

EFFICACY OF DORNASE ALFA (PULMOZYME) IN CHILDREN WITH CHRONIC LUNG DISEASES

I.K.Volkov, I.V.Davydova, V.G.Kulichikhin, O.I.Simonova, A.M.Shatalova, O.F.Lukina

Summary

Effect of Pulmozyme is studied in 28 children aged 8 to 16 with chronic lung diseases (14 children with congenital bronchi defects, 6 ones with the Kartagener's syndrome, 2 ones with hypogammaglobulinemia, 6 ones with chronic pneumonia). The drug was given in the dose of 2.5 mg once a day by inhalation. The treatment course was 10 days. Eight children received endobronchial Pulmozyme during bronchoscopic procedure. The sputum viscosity was tested with a rotary viscometer Reotest 2.1 (Germany) using a cone — flat working joint under the standard temperature of 20°C.

The Pulmozyme therapy caused a positive clinical dynamics in all the children such as easier sputum expectoration due to reduction of its viscosity resulted in more effective bronchial drainage and improvement in the patients' general status. The study *in vitro* showed Pulmozyme to diminish the sputum viscosity and structuring from 10^4 to 10^3 – 10^2 mPa/s; the mucolytic effect of Pulmozyme kept for a day. The sputum viscosity *in vitro* was investigated before the drug inhalation, just after and in 4 and 8 hrs. The maximal viscosity decrease from 10^4 to 10^3 – 10^2 mPa/s was found 4 hrs after the inhalation followed by the viscosity growth up to the initial level 8 hrs after the inhalation. The adverse effect of Pulmozyme was noted in 1 patient (sore throat). The endobronchial delivery provided fast mucolytic effect and an improved expectoration after the bronchoscopic procedure.

Резюме

Действие пульмозима исследовано у 28 детей в возрасте от 8 до 16 лет с хроническими заболеваниями легких (14 детей с врожденными пороками развития бронхов, 6 с синдромом Картагенера, 2 с гипогаммаглобулинемией, 6 с хронической пневмонией). Препарат назначался в дозе 2,5 мг в ингаляции 1 раз в сутки. Курс лечения составлял 10 дней. 8 детям пульмозим вводился эндобронхиально при бронхоскопии. Вязкость мокроты исследована на ротационном вискозиметре Реотест 2.1 (Германия) с использованием рабочего узла конус–плоскость при стандартной температуре 20°C.

На фоне лечения пульмозимом у всех больных была отмечена положительная клиническая динамика, выражавшаяся в легком откашливании мокроты за счет уменьшения ее вязкости, что приводило к эффективному дренажу трахеобронхиального дерева и улучшало общее состояние пациентов. При исследованиях *in vitro* показано, что добавление пульмозима приводит к снижению

вязкости и степени структурирования мокроты с 10^4 до 10^3-10^2 мПа/с; муколитический эффект пульмозима сохраняется в течение суток. *In vivo* вязкость мокроты исследована до ингаляции, сразу после и через 4 и 8 ч. Максимальное снижение вязкости с 10^4 до 10^3-10^2 мПа/с отмечено через 4 ч после ингаляции с последующим нарастанием вязкости практически до исходного уровня через 8 ч после ингаляции. Побочный эффект отмечены у 1 больного (першение в горле). При эндобронхиальном введении отмечен быстрый муколитический эффект и улучшение экспекторации после бронхоскопии.

Лечение детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких (ХВЗЛ) представляет серьезную терапевтическую и социальную проблему. Комплексная терапия этих больных включает использование антибактериальных средств, мероприятий по улучшению вентиляции легких, профилактику обострений и реабилитацию. Одной из наиболее важных составляющих лечения является применение средств, способствующих снижению вязкости мокроты и, следовательно, улучшению ее эвакуации из трахеобронхиального дерева [4]. Гиперсекреция в поврежденных бронхах является следствием морфологических и воспалительных изменений в трахеобронхиальном дереве. Скопление вязкого бронхиального секрета ухудшает вентиляцию легких, способствует колонизации бронхов патогенной микрофлорой, снижает эффективность защитных механизмов, таких как мукоцилиарный транспорт и кашель. Для улучшения дренажной функции легких используется ряд мероприятий, включающих достаточную гидратацию, кинезитерапию и применение лекарственных средств, способствующих снижению вязкости бронхиального секрета [3,4].

Вязкость мокроты обусловлена соотношением зольной и гелевой фаз мокроты и в основном содержанием двух макромолекул — мукоидных гликопротеидов и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Главным источником ДНК являются ядра распадающихся полиморфно-ядерных нейтрофилов, которые скапливаются в дыхательных путях, в ответ на хроническую бактериальную инфекцию [7]. Накопление чрезмерных количеств ДНК в дыхательных путях увеличивает вязкость слизи, существенно нарушая дренаж бронхов и еще больше благоприятствуя развитию инфекции. Это ведет к дальнейшему выбросу нейтрофилов и образованию еще больших количеств ДНК [1,2]. Расщепление ДНК способствует снижению вязкости мокроты.

Препарат "дорназа альфа" (Пульмозим®) фирма "Ф.Хоффманн-Ля Рош" (Швейцария) представляет собой очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы 1, вырабатываемый поджелудочной железой и другими тканями. В исследованиях *in vitro* дорназа альфа вызывала гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных и значительно снижала ее вязкоэластические свойства [9]. С 1992 г. проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности и безопасности этого рекомбинантного фермента у взрослых и детей, больных муковисцидозом (МВ), показавших высокую эффективность и безопасность лекарственного

средства [2,5,6,8–10]. Препарат был рекомендован для длительного лечения больных МВ. Однако ряд других хронических заболеваний легких у детей и подростков, таких как распространенные пороки развития бронхов, иммунодефицитные состояния, синдром цилиарной дискинезии и некоторые другие, также протекают с хроническим гнойным эндобронхитом, а традиционные методы лечения не всегда дают нужный эффект. Необходимость поиска новых методов лечения, направленных на улучшение вязкоэластических свойств секрета слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, является актуальной задачей. В связи с этим применение в педиатрической практике препарата "Пульмозим" в комплексной терапии хронических бронхолегочных заболеваний представляет научно-практический интерес.

Цель исследования — определить эффективность дорназы альфа (пульмозима) у детей с ХВЗЛ.

Материалы и методы

Эффективность пульмозима определялась у 28 детей в возрасте от 8 до 16 лет с хроническими заболеваниями легких. Среди обследованных больных были 14 детей с врожденными пороками развития бронхов, 6 с синдромом Картагенера, 2 с гипогаммаглобулинемией, 6 с хронической пневмонией (локальный пневмосклероз с бронхоэктазами).

Диагнозы устанавливали на основании клинко-лабораторного исследования и при необходимости подтверждали методами бронхологической диагностики (бронхоскопия, бронхография).

Пульмозим назначали в дозе 2,5 мг в ингаляции — 1 ингаляция в сутки. Курс лечения составлял 10 дней. Для ингаляций использовался небулайзер *Pariboy* фирмы "Pari" (Германия).

Помимо лечения пульмозимом, у всех больных применяли методы кинезитерапии, направленные на элиминацию мокроты из трахеобронхиального дерева.

Препарат назначали эндобронхиально 6 детям в процессе бронхоскопии. После осмотра трахеобронхиального дерева и аспирации содержимого пульмозим вводили эндобронхиально в дозе 2,5 мг, разведенный в 5 мл физиологического раствора.

Исследование вязкости мокроты: вязкость определяли на ротационном вискозиметре Реотест 2.1 (Германия) с использованием рабочего узла конус-плоскость при стандартной температуре 20°C. Вычисление реологических параметров проводилось по формулам.

Сдвигающее напряжение: $\tau = c \cdot \alpha$, где τ — сдвигающее напряжение (10^{-1} Па); c — постоянная кону-

са (10^{-1} Па) деления шкалы; α — отсчитываемое деление шкалы на индикаторном приборе (деление шкалы).

Скорость сдвига:

$$D_k = D \frac{v}{50},$$

где D_k — скорректированное значение скорости сдвига (c^{-1}), D — скорость сдвига согласно таблице ступеней (c^{-1}), v — частота сети, Гц. По измеренному сдвигающему напряжению τ и скорости сдвига D вычислялась динамическая вязкость

$$\eta = \frac{\tau}{D} \cdot 100,$$

где η — динамическая вязкость (мПа·с), D — скорость сдвига, c^{-1} .

Для неньютоновских жидкостей по данному уравнению получается так называемая эффективная вязкость.

При использовании коэффициента пересчета $f = 100 \cdot D^{-1}$ вязкость рассчитывали по следующей формуле: $\eta = \tau \cdot f$. Коэффициент с учетом корректировки по частоте имеет следующее значение: $f_k = f \cdot 50 / \eta$.

Исследование вязкости мокроты проводили следующим образом.

1. Проведено исследование реологических свойств мокроты *in vitro* до и после добавления 0,6 мл препарата к образцу мокроты равному 1 мл у 5 пациентов.

2. Исследована мокрота до ингаляции пульмозима, сразу после, через 4 ч и 8 ч после ингаляции препарата.

3. Исследована вязкость мокроты до начала терапии пульмозимом и после окончания 10-дневного курса терапии по 1 ингаляции 2,5 мл 1 раз в день.

Наряду с реологическими свойствами определялась динамика клинических симптомов и функциональных параметров легких. Данные оценивались в % к должным величинам. В качестве должных величин использованы стандарты, разработанные лабораторией функциональной диагностики НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, Москва.

Результаты

На фоне лечения пульмозимом у всех больных была отмечена положительная клиническая динамика, выражавшаяся в легком откашливании мокроты за счет уменьшения ее вязкости, что в свою очередь приводило к эффективному дренажу трахеобронхиального дерева и сопровождалось улучшением общего состояния.

Эффект расценен как хороший и очень хороший у всех больных. Аллергических реакций на фоне 10-дневного курса лечения пульмозимом отмечено не было. Побочный эффект в виде першения в горле отмечен у одного больного.

Реологические исследования мокроты показали, что субстрат представляет собой сильно структурированную тиксотропную вязкоупругую жидкость. Степень структурированности мокроты может быть охарактеризована так называемой петлей гистерези-



Рис. Динамика показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁, МОС₂₅ (% должных величин) до и после курса лечения пульмозимом ($n=20$).

са, отражающей скорость восстановления вязкости после интенсивного механического воздействия.

При исследованиях *in vitro* в 4 образцах мокроты было показано, что добавление пульмозима приводит к существенному снижению вязкости и степени структурирования мокроты с 10^4 до 10^3 – 10^2 мПа/с, причем муколитический эффект пульмозима сохранялся в течение суток.

Динамика вязкости мокроты исследована в образцах мокроты у 6 больных до ингаляции, сразу после ингаляции, через 4 и 8 ч после ингаляции. Максимальное снижение вязкости мокроты с 10^4 до 10^3 – 10^2 мПа/с было отмечено через 4 ч после ингаляции с последующим нарастанием вязкости практически до исходного уровня через 8 ч после ингаляции.

У 4 пациентов оценивалось изменение вязкости трахеобронхиального секрета после 10-дневного курса ингаляции пульмозима в дозе 2,5 мг. У всех больных отмечено снижение вязкости секрета с 10^4 до 10^3 мПа/с.

Динамика функциональных параметров легких представлена в таблице и на рисунке. Данные отражают динамику параметров функции внешнего дыхания до лечения пульмозимом и после 10-дневного курса терапии и показывают улучшение функции внешнего дыхания у всех исследованных пациентов, причем ФЖЕЛ увеличилась на 18,2%, ОФВ₁ — на 22,4% и МОС₂₅ — на 38,9% (см. рисунок), что свидетельствует об улучшении бронхиальной проходимости и вентиляции легких.

Наряду с ингаляционным использовано эндобронхиальное введение препарата. Пульмозим вводили в бронхи в процессе бронхоскопии, которая выполнялась 8 больным по лечебно-диагностическим показаниям в дозе 2,5–5 мг на одну инстилляцию. Эндобронхиальное введение пульмозима в виде болюсных инстилляций показало, что препарат быстро разжижает вязкий гнойный секрет и способствует эффективной аспирации содержимого. Побочных эффектов эндобронхиального введения пульмозима отмечено не было.

Динамика показателей функции внешнего дыхания у 20 детей с хроническими заболеваниями легких на фоне лечения пульмозимом

Показатель	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ИТ	ПСВ	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅
До лечения	61,75±10,6	60,25±10,2	100,0±6,7	60,25±8,2	56±9,2	51,75±8,3	45,25±10,3
После лечения	73,0±12,6	73,75±11,6	102,8±4,7	76,25±11,6	77,8±11,3	67,25±8,0	53,0±7,6

Обсуждение

Применение препаратов, способствующих разжижению мокроты, является важным компонентом комплексного лечения детей с ХВЗЛ. Особенностью течения этих заболеваний в детском возрасте является то, что методы элиминации мокроты, такие как лечебная гимнастика, дренаж, массаж, менее эффективны, чем у взрослых или подростков. Это связано со сложностями выполнения, особенно детьми младшего возраста, специальных дыхательных "маневров". Скопление вязкого секрета в периферических бронхах приводит к их закупорке, нарушению вентиляции соответствующих субсегментов легких и длительному, несмотря на антибактериальную терапию, течению обострения бронхолегочного процесса. Проведение бронхоскопических санаций является необходимой процедурой для улучшения вентиляции легких. В этой связи повышение эффективности системы очищения бронхиального дерева играет важную роль. Применение эффективных муколитических средств в сочетании с энергичной кинезитерапией является одним из возможных решений данной проблемы [4].

В проведенных ранее исследованиях было показано, что дорназа альфа способствует улучшению или стабилизации состояния больных МВ [2,5,6,8,9], улучшая дренаж мокроты из бронхиального дерева. Нами препарат использовался у детей с врожденными пороками развития бронхов, синдромом цилиарной дискинезии, иммунодефицитными состояниями и хронической пневмонией. Следует отметить, что эти пациенты наряду с больными МВ представляют наиболее тяжелый контингент больных с ХВЗЛ, госпитализируемых в пульмонологический стационар. Пульмозим назначали этим больным в связи с недостаточной эффективностью муколитической терапии, применяемой ранее.

Исследование вязкости мокроты после однократного воздействия пульмозима *in vitro* показало, что муколитический эффект препарата сохраняется в течение суток, что подтверждают ранее полученные данные в эксперименте [10]. Но исследование повторных порций мокроты, полученных у больных после ингаляции лекарства, показало, что муколитический эффект достигает максимума к 4-м часам после ингаляции и исчезает к 8-ми часам. Возможно, это связано с дополнительным поступлением вязкого се-

крета в просвет бронхов в течение 8 ч после ингаляции или элиминацией препарата из бронхиального дерева. Этот факт может служить основанием для рекомендации по 2–3-кратному применению препарата в течение суток (а не 1 раз в сутки), но требует дальнейшего подтверждения.

Наши данные показали, что препарат является высокоэффективным муколитическим средством и может использоваться для муколитической терапии у детей с ХВЗЛ, сопровождающихся бронхореей с вязкой мокротой. Препарат может использоваться как в виде ингаляций, так и в виде эндобронхиальных инстилляций. Аллергических реакций отмечено не было. Побочный эффект в виде першения в горле у одного больного был незначительным и не потребовал прекращения курса лечения. Положительный клинический эффект использования препарата сопровождался улучшением параметров функции внешнего дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Волков И.К., Зоирова Р. Исследование вязкости мокроты для оценки эффективности муколитической терапии детей больных муковисцидозом. Вopr. oхp. мат. 1985; 2: 15–18.
2. Капранов Н.И., Гембицкая Т.Е., Симонова О.И. и др. Опыт длительного применения нового муколитического препарата «Пульмозим» у больных муковисцидозом. Тер. арх. 2001; 1: 55–58.
3. Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких. Рус. мед. журн., 2002; 10 (4).
4. Тамоченко В.К. (ред.) Практическая пульмонология детского возраста. М.; 2001.
5. Picot R., Das I., Reid L. Pus desoxyribonucleic acid and sputum viscosity. Thorax 1978; 33: 235–242.
6. Christopher F., Chase D., Steink K., Milne R. rhDNase therapy for the treatment of cystic fibrosis patients with mild to moderate lung disease. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1999; 24: 415–426.
7. Shah P.L., Conway S., Scott S.F. et al. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. Respiration 2001; 68: 160–164.
8. Conway S.P. Evidence-based medicine in cystic fibrosis: How should practice change? Pediatr. Pulmonol. 2002; 34: 242–247.
9. Quan J.M., Tiddens H.A., Sy J.P. et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. J. Pediatr. 2001; 139 (6): 813–820.
10. Sun F., Tai S., Lim T. et al. Additive effect of dornase alfa and Nacystelyn on transportability and viscoelasticity of cystic fibrosis sputum. Can. Respir. J. 2002; 9 (6): 401–406.

Е.В.Авдеева, В.Н.Потапов, Е.В.Павлущенко, В.А.Кудрявцева

ВНУТРИСЕМЕЙНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Институт медицинской климатологии и восстановительного лечения СО РАМН,
Городской пульмонологический центр, Владивосток

INTRAFAMILIAR RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

E.V.Avdeeva, V.N.Potapov, E.V.Pavlushchenko, V.A.Kudryavtseva

Summary

To analyze spread and a pathogenic role of various risk factors (RF) influencing members of bronchial asthma (BA) patient's family 19 sick persons and 23 their relatives were examined. Serum Ig A, G, M and E levels and the antioxidant activity (AA) of the blood were investigated. High levels of biological, environmental and psychosocial RF in the families examined have been shown. The BA patients unlike their descendants without BA had higher IgE level, more frequent breast-feeding, lower birthweight, lower income and bad microclimate in their families. Smoking, child viral infections, gastrointestinal diseases were observed in BA patients as often as in their descendants. Parents of the BA patients showed a prevalence of the environmental FR, a high IgE level and AA activation.

Резюме

С целью анализа распространенности и патогенетической роли различных факторов риска (ФР), воздействующих на членов семьи больного бронхиальной астмой (БА) в зависимости от степени родства, обследовано 20 больных БА и 25 их родственников по нисходящей и восходящей линии, определялись Ig классов М, G, А, Е и антиоксидантная активность крови. Выявлена высокая частота различных биологических, внешнесредовых и психосоциальных ФР в семьях больных БА. У больных БА в отличие от их потомков, не имеющих признаков БА, высокий уровень IgE сопровождался большей частотой искусственного вскармливания, малой массой тела при рождении, низкого материального дохода и неблагоприятного микроклимата в семье. Курение, детские вирусные инфекции, герпес и заболевания желудочно-кишечного тракта прослеживались у больных так же часто, как и у их потомков. Для родителей больных были характерны преобладание внешнесредовых ФР, высокий уровень IgE и активация антиоксидантной защиты как механизм компенсации.

Несмотря на значительные успехи в превентивной лекарственной терапии бронхиальной астмы (БА), достигнутые в последнее 10-летие, тенденции к уменьшению распространенности этого заболевания пока нет. Напротив, исследования, проведенные в Австралии, Германии, Великобритании, свидетельствуют, что у 25% детей в возрасте 8–11 лет периодически появляется свистящее дыхание в легких, вследствие чего используются бета-агонисты, у половины из них имеются клинически значимые астматические симптомы [9,13]. В увеличении распространенности БА в развитых странах в значительной мере виновны факторы окружающей среды — факторы риска (ФР), наличие и степень воздействия которых определяют проявление заболевания у лиц с атопической предрасположенностью. К ФР относят прежде всего длительный контакт ребенка 1-го года жизни с наиболее распространенными бытовыми аллергенами, информация о которых закрепляется в Т-клетках памяти формирующейся им-

мунной системы, что в более позднем возрасте приводит к гиперпродукции IgE; респираторные инфекции и пневмонии в возрасте до года; влияние табачного дыма на плод; малая масса тела новорожденного и, следовательно, узкие воздухоносные пути; искусственное вскармливание, лишаящее ребенка поступления с материнским молоком защитного IgA и предопределяющее замену его высокоаллергенным коровьим молоком; диета с повышенным потреблением соли и низким содержанием омега-3 жирных кислот и антиоксидантов, а также, вероятно, и многие другие пока неучтенные факторы, что определяет актуальность дальнейшего изучения ФР и их роли в формировании патологического фенотипа при БА.

Целью работы явились анализ распространенности и вероятной патогенетической роли различных ФР, воздействующих на членов семьи больного БА в зависимости от степени родства, и определение направленности профилактических мероприятий.

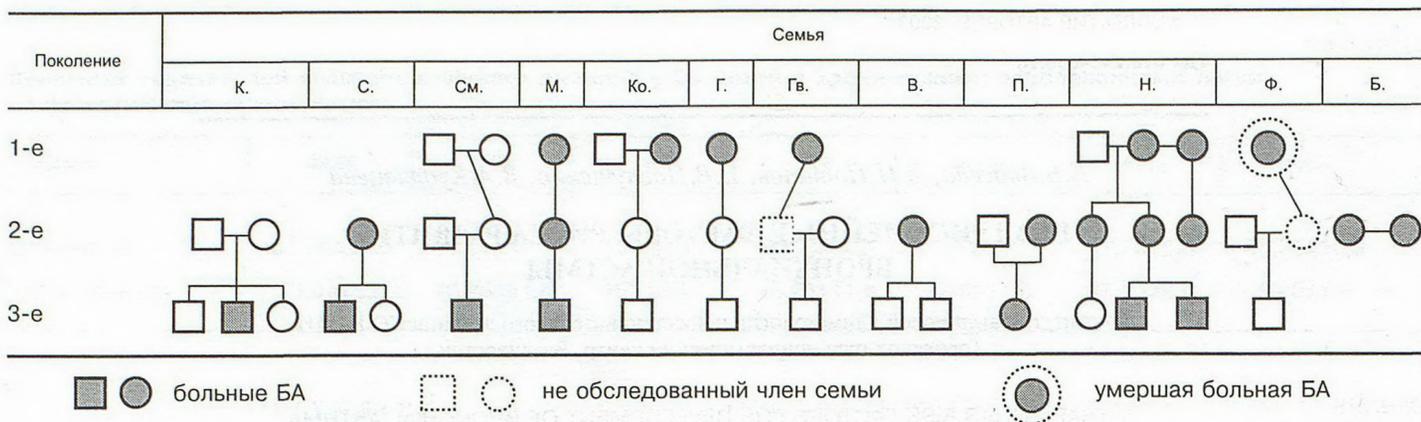


Рис. 1. Генеалогическая характеристика обследованных.

Обследовано 45 человек из 12 семей больных БА в возрасте 5–56 лет (28 взрослых и 17 детей). В 3 семьях пробандом являлся ребенок мужского пола, в 5 — бабушка, в 3 — мать одного или двух детей, в одной семье обследованы 2 двоюродные сестры, больные БА (рис.1).

По характеру родственных связей обследованные разделились следующим образом. Больные БА (20 человек — 14 взрослых и 6 детей) составили группу "больных". Общее число прямых потомков больных БА было 17 (12 детей и 5 внуков), из них 6 человек имели клинические признаки БА и соответственно вошли в группу "больных", а остальные 11 образовали группу "потомков". 3-я группа состояла из родителей 3 больных БА (6 человек); сибсы (3) и некровные родственники (НР) (4 человека) также выделены в отдельные группы.

В одной семье обследованы дедушка и бабушка пробанда по материнской линии, но при количественном подсчете показателей по группам их данные не учитывались.

Возрастно-половой состав обследованных представлен в табл.1. Особенностью его было то обстоятельство, что взрослые больные БА были исключительно женщины, тогда как среди детей явно преобладали мальчики (5 из 6), которые, по данным литературы,

больше склонны к развитию гиперчувствительности бронхов и более высокому уровню атопии [11].

Диагноз БА устанавливался в соответствии с критериями Международного консенсуса 1992 г. За исключением одной больной, получавшей стероиды с самого начала заболевания, у всех пациентов при ранее проведенных аллергологических тестах подтверждена атопия. Пищевая и бытовая аллергия выявлена у 12, пыльцевая — у 10, медикаментозная — у 5 больных. Из 14 больных женщин у 1 была стабильная многолетняя ремиссия, в 6 случаях течение БА было легким эпизодическим, в 5 — среднетяжелым, в 2 — тяжелым с формированием стероидозависимости.

В группе "потомков" у 8 из 11 (6 представителей 2-го поколения и 2 — 3-го) при обследовании или в анамнезе выявлялись признаки аллергизации: у 3 — аллергический ринит, у 2 — атопический дерматит, у 2 — пищевая аллергия. Из 3 оставшихся у 1 определялась лимфоаденопатия, еще у 1 — туберкулезная интоксикация на фоне выража туберкулиновых проб (оба их 3-го поколения). Один мальчик из группы "потомков" был практически здоров. Из 3 детей-сиссов одна девочка была практически здорова, у двух других (брат и сестра больного К., 12 лет) имелась пищевая аллергия, у мальчика — в сочетании с аллергическим ринитом и затянувшимся аллергическим бронхитом.

Таблица 1

Возрастно-половая характеристика

Обследованные	Число больных	До 17 лет		20–30 лет		31–40 лет		41–50 лет		>50 лет	
		м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.
Больные	20	5	1	–	3	–	3	–	5	–	3
Потомки	11	7	1	–	1	–	2	–	–	–	–
Родители	6	–	–	1	1	–	–	1	1	1	1
Сибсы	3	1	2	–	–	–	–	–	–	–	–
Другие родственники	5	–	–	–	–	2	–	1	1	1	–

Примечание. м. и ж. соответственно мужчины и женщины.

У родителей больных БА признаков бронхиальной обструкции не было, но те или иные аллергии или аутоиммунная патология выявлены в каждой из обследованных 3 пар: в одном случае — у отца ревматоидный артрит, во втором — у матери аллергический ринит и крапивница, в третьем — у отца рецидивирующий микоз стоп, у матери — аллергический ринит и отягощенная наследственность по ревматизму. Дедушка пробанда из семьи С. страдал ревматическим пороком сердца, бабушка — гипертонической болезнью II стадии с эпизодами медикаментозной аллергии в прошлом в виде анафилактической реакции.

Заболеваний аллергического генеза у НР не было, в 2 случаях диагностирована ИБС, в 1 — хронический необструктивный бронхит, в 1 — хронический пиелонефрит.

Обследование всех членов семьи проводилось одновременно с использованием эпидемиологических, общеклинических, инструментальных и лабораторных методов. Разработанная анкета позволила получить сведения о родословной, образе жизни семьи с особенностями питания, влиянии табакокурения и алкоголя,

физической активности и психологическом микроклимате, данные о перенесенных заболеваниях, течении ante- и постнатального периода, учитывалась масса тела при рождении и характер вскармливания, аллергологический и профессиональный анамнез. Клиническое обследование включало осмотр пульмонолога и педиатра, спирографию, ЭКГ. Кроме клинического анализа крови определяли уровень IgA, M и G по Манчини, IgE иммуноферментным методом и показатели системы перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) — содержание малонового диальдегида (МДА) и интегральный показатель антиоксидантной активности [4,6] (АОА).

Все анализируемые нами ФР были условно поделены на 3 группы:

- биологические: отягощенная по аллергиям наследственность, низкая масса тела при рождении, вирусные, паразитарные и грибковые инфекции, пневмонии на 1-м году жизни, сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта;
- внешнесредовые: воздействие табачного дыма, алкоголя, химических агентов, особенности питания

Таблица 2

Частота (в %) ФР среди обследованных

Фактор	Больные (n=20)	Потомки (n=11)	Родители (n=6)	Сибсы (n=3)	Другие родственники (n=3)
Биологические:					
отягощенный семейный анамнез по аллергиям	57,9	100	50	100	
малая масса тела при рождении	50	10			
Вирусные инфекции:					
герпес	47,4	50	33		25
краснуха	21			25	
ветряная оспа	26,3	20	33	100	50
паразитарные и грибковые инфекции	57,9	80	50	67	50
Внешнесредовые:					
искусственное вскармливание	83,3	50		33	
курение	68,4	80	100	66,7	100
алкоголь			50		25
досаливание пищи	26	10	33	33	25
дефицит рыбы в рационе	36	30	33	100	25
химические агенты	16		33		
длительная антибактериальная терапия	31,6				
Психосоциальные:					
низкий	73,7	50	33	100	25
напряженный микроклимат в семье	52,6	20	67	67	50
стрессовые ситуации в прошлом	57,9	40	50		75



Рис.2. Среднее число ФР на 1 обследованного

(искусственное вскармливание, досаливание пищи и дефицит рыбы в рационе), эпизоды длительной антибактериальной терапии;

- психосоциальные: низкий материальный доход, отсутствие благоприятного микроклимата в семье, стрессовые ситуации в прошлом.

В результате проведенного анализа оказалось, что у каждого обследованного имеется от 1 до 6 различных ФР. Среднее число биологических, внешнесредовых и психосоциальных ФР, приходящихся на одного обследованного из каждой группы, представлено на рис.2. Видно, что у больных БА, их потомков и сибсов значительно преобладают биологические факторы, тогда как у родителей больных на первом месте оказались внешнесредовые ФР.

Сопоставление частоты каждого из биологических ФР по группам (табл.2) показывает, что половина детей больных БА родились с массой тела менее 3 кг, тогда как среди "потомков", не имеющих клинических признаков бронхиальной обструкции, этот ФР зафиксирован только у 1 обследованного, а в остальных группах вообще отсутствовал. Рецидивирующей герпетической инфекцией страдали почти одинаково часто и больные БА, и их потомки, большинство которых также имели аллергические заболевания, а у родителей, сибсов и НР герпетические высыпания в анамнезе встречались значительно реже. У 9 обследованных (опять-таки самих больных БА и их потомков) выявилось последовательное сочетание двух перенесенных вирусных инфекций: герпес и ветряная оспа (5), герпес и краснуха (2), краснуха и ветряная оспа (2), в то время как представители других групп перенесли каждый не более одного их перечисленных заболеваний.

Паразитарные и грибковые инфекции на момент обследования и в прошлом выявлены более чем у половины всех обследованных и в 80% в группе "потомков". Причем, если аскаридоз и энтеробиоз наблюдались у всех членов семьи, то лямблиоз — у больных БА и их потомков.

Те или иные заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, гастроуденит, хронический холецистит и язвенная болезнь), по поводу которых они ранее обследовались и лечились (с соответствующими записями в амбулаторных картах),

имелись у 22 из 45 обследованных. В семьях, где БА страдали несколько человек, хронический гастроуденит выявлялся у всех обследованных членов семьи, а в случае проведения серологического исследования обнаруживались антитела к *Helicobacter pylori*. Что касается отягощенного семейного анамнеза, то, по нашим данным, этот ФР не имел решающего значения в манифестации БА, так как на аллергические заболевания у родителей указывали почти с одинаковой частотой больные БА и их родители (58 и 50%), бронхоспастические реакции отсутствовали у потомков и сибсов, семейный аллергологический анамнез у которых был отягощен в 100% случаев. Предрасположенность к БА передавалась в основном по женской линии и только в 3 (11,6%) случаях — по мужской.

Среди внешнесредовых ФР доминировали по частоте курение и искусственное вскармливание. В нашем исследовании грудное молоко до 6 мес получал только 1 из больных БА, половина детей из группы "потомков" и 2 из 3 сибсов. Курили в обследованных семьях все родители, а 80% детей и внуков и 68% самих больных БА регулярно подвергались воздействию табачного дыма. Треть больных БА отмечали длительную антибактериальную терапию в анамнезе, а 16% (в группе родителей — 33%) работали в контакте с различными химическими агентами (концентрированные кислоты, хлорамин). Обращает внимание, что половина обследованных родителей отмечали факт частого употребления алкоголя. Это были оба родителя из семьи Н., где БА болели 4 из 5 их прямых потомков и отец троих детей (семья К.), каждый из которых имел клинические признаки аллергии.

Выяснение особенностей пищевого рациона показало, что, несмотря на проживание в приморском климате, только 2 (10,5%) из всех больных БА и 3 из группы "потомков" (30%) употребляли морскую рыбу 2 раза и более в неделю. Около одной трети обследованных (исключение — потомки) досаливали пищу.

По материальному положению большинство семей (7 из 12) можно отнести к малообеспеченным, при этом в группе больных лиц с низким материальным доходом было в 1,5 раза больше, чем среди их потомков. Видимо, поэтому и напряженную обстановку в семье, безусловно, поддерживаемую финансовыми

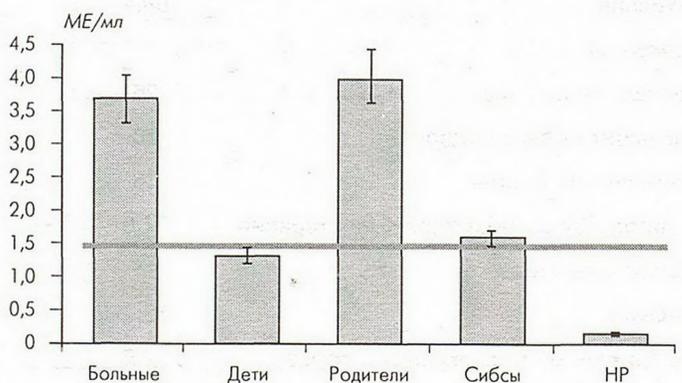


Рис.3. Содержание Ig E.

трудностями, сами больные отмечали в 2,5 раза чаще, чем их взрослые дети.

Содержание IgE было повышено у всех больных БА, кроме 3 получавших стероидную терапию. Средний уровень (рис.3) был в 2 раза выше нормы, но еще более высокой оказалась гиперпродукция IgE у родителей больных. При этом, если у больных БА в 26,3% случаях гиперпродукция IgE сочеталась со значительным снижением IgA, что, как известно, способствует клинической манифестации и прогрессированию аллергозов, то у родителей такая неблагоприятная ситуация не отмечена. В группе "потомков" только у одного мальчика (Ф., 7 лет) с клиникой туберкулезной интоксикации имелось снижение Ig всех трех классов (А, М и G) при нормальном содержании IgE и эпизодическом проявлении пищевой аллергии в анамнезе. Бабушка мальчика по линии матери страдала тяжелой БА, а у отца выявлены признаки вторичного иммунодефицита с рецидивирующим инфекционным синдромом и низким уровнем Ig А и М.

У одного из сибсов на фоне затянувшегося аллергического бронхита с вероятной трансформацией в БА обнаружена гиперпродукция IgE и дефицита IgA.

Дисбаланс в системе ПОЛ-АОС в виде тенденции к снижению уровня антиоксидантной защиты прослеживался у всех групп обследованных (рис.4), за исключением родителей больных БА, у которых уровень АОА был даже несколько выше нормы (0,1 > p > 0,05).

Таким образом, в семьях больных БА достаточно широко распространены различные неблагоприятные

ФР, формирующие образ жизни семьи и отдельных ее членов и определяющие в конечном итоге проявление фенотипических признаков, как при наличии наследственной предрасположенности, так и при отсутствии на нее явных указаний.

Значительная гиперпродукция IgE, выявленная у родителей и свидетельствующая о скрытой атопии, могла быть инициирована микозами и гельминтозами либо аутоиммунной патологией (как у больного Н. с ревматоидным артритом). Существенную роль в сенсibilизации организма играет, по-видимому, и кампилобактериоз, что связано с морфологической близостью воспаления слизистой оболочки дыхательного и пищеварительного тракта и способностью, содержащихся в подслизистом слое клеток, продуцировать IgE [5]. К повышению продукции IgE приводит и курение, у курящих, кроме того, ослаблен фагоцитоз, снижен синтез IgA, М и G [3]. Профессиональный контакт с неаллергенными дезинфицирующими веществами также может индуцировать гиперпродукцию IgE с сенсibilизацией к распространенным аэроаллергенам [14]. Комбинация уже имеющейся атопии с вдыханием химических агентов представляет значительную вероятность заболевания БА. Так, вдыхание хлорамина сыграло, возможно, решающую роль в возникновении БА у двоюродных сестер 54 и 55 лет из семьи Б., где наследственной отягощенности по аллергозам выявить не удалось, но у одной из сестер определялась гиперпродукция IgE на фоне рецидивирующей герпетической инфекции, у другой, принимающей регулярно ингаляционные стероиды, уровень IgE был нормальным.

Алкоголь обычно не упоминается среди определенных ФР развития БА, но, учитывая его разрушающее воздействие на механизмы местной защиты органов дыхания (снижение активности реснитчатого эпителия, растворение сурфактантов, угнетение функции альвеолярных макрофагов), подавление синтеза печенью сывороточного протеазного ингибитора (L-рt), фагоцитоза и антителообразования [1], следует ожидать снижения резистентности к инфекциям и другой иммунной патологии, как у лиц, злоупотребляющих алкоголем, так и у их потомства.

В условиях неблагоприятного воздействия внешнесредовых ФР и формирующейся сенсibilизации становится вполне объяснимой ответная реакция организма родителей больных БА в виде относительного повышения антиоксидантной защиты. Напряженность компенсаторных механизмов является, очевидно, фактором, сдерживающим манифестацию БА уже в этом поколении.

Вирусные инфекции могут оказывать на развитие БА и других аллергозов сложное воздействие. Существует гипотеза, что контакт с микробами и вирусами ребенка 1-го года жизни предохраняет его от формирования в дальнейшем аллергического фенотипа [11]. С этой точки зрения более гигиенические условия жизни в современных малых семьях могут способствовать увеличению распространенности БА

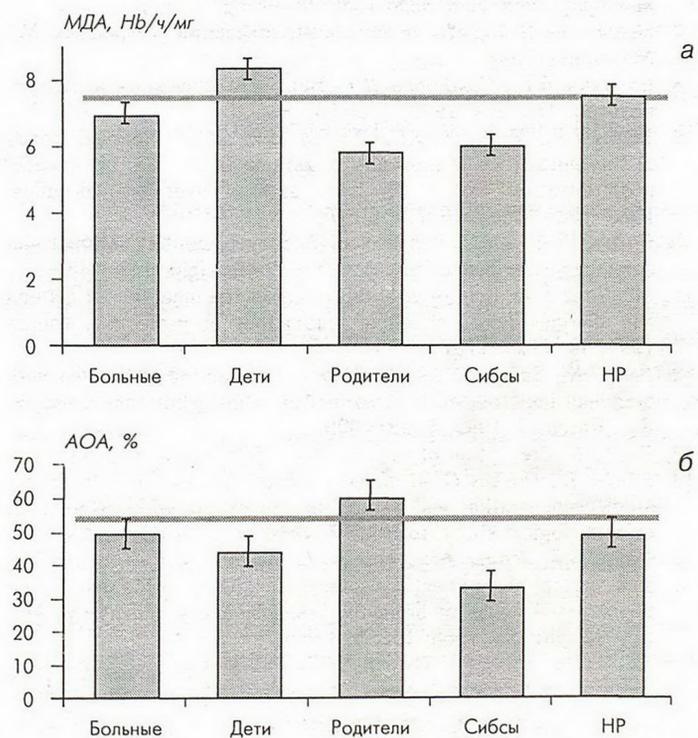


Рис.4. Состояние системы ПОЛ-АОС.

а — содержание малонового диальдегида (МДА), б — показатель антиоксидантной активности (АОА)

в развитых странах. Активизируя 1-й тип Т-хелперного ответа и подавляя 2-й тип, ответственный за выработку преимущественно IgE, вирусы и бактерии защищают организм от развития сенсибилизации. В то же время серьезные респираторные инфекции и особенно пневмонии на 1-м году жизни ассоциируются с последующим возникновением БА [15]. Респираторные вирусы могут вызывать как транзиторный, так и хронический иммунодефицит, обусловленный недостатком IgA, снижая выработку α -интерферона, инициировать длительный и выраженный подъем IgE, что приводит к развитию atopической предрасположенности у ранее здоровых лиц [2], при рецидивировании в 29,6% приводит к формированию БА [7,8], что, несомненно, увеличивает риск заболевания БА и другими аллергиями у наблюдавшихся нами больных БА и их потомков, имеющих наследственную отягощенность и другие ФР. Среди последних ведущую роль сыграло, как можно предполагать, курит ли беременная мать или находящийся рядом отец, развивается дисбаланс в системе протеазы — антипротеазы, усиливается процесс дегрануляции тучных клеток, повреждается мукоцилиарный транспорт, что приводит к формированию гиперреактивности бронхов и склонности к бронхоспастическим реакциям. Риск заболеть БА в этих условиях увеличивается для младенцев в 1,5–3 раза [12]. Решающее значение в манифестации БА у детей из семей с наследственной отягощенностью могут оказать малая масса при рождении и искусственное или раннее смешанное вскармливание. Длительное вскармливание грудным молоком препятствует формированию аллергического фенотипа. Так, в одной из обследованных нами семей девочка 10 лет, мать и брат которой страдали БА, при клинико-иммунологическом обследовании оказалась практически здоровой, что нельзя не увязать с продолжительным (до 2 лет) естественным вскармливанием. Следует отметить, что никто из членов этой семьи не курил.

Благоприятную почву для возникновения бронхоспастических реакций создают в дальнейшем и характер питания, не обеспечивающий достаточную антиоксидантную защиту, и стабильность биомембран из-за низкого содержания в рационе входящих в состав жира морских рыб жирных кислот класса омега-3. Последние способны снижать продукцию лейкотриенов и цитокинов и тем самым контролировать воспаление. В популяционных исследованиях показано, что у детей, употребляющих рыбу более 1 раза в неделю, риск заболеть БА на 30–70% меньше [12].

Возможно, избыток натрия в пище вследствие привычного досаливания, которое в группе больных БА отмечалось в 2,5 раза чаще, чем среди потомков, не имеющих признаков бронхиальной обструкции, так-

же сыграло свою негативную роль в формировании гиперреактивности и повышении тонуса гладкой мускулатуры бронхов [10], что в сочетании с отрицательными эмоциями вследствие напряженной обстановки в семье могло спровоцировать приступ удушья.

Проведенные исследования в семьях больных БА указывают на неоднозначность воздействия различных факторов в развитие БА. Как следует из вышесказанного, первичная профилактика БА должна быть многофакторной и, помимо устранения всевозможных бытовых аллергенов в семьях с отягощенным в отношении аллергозов семейным анамнезом, предусматривать исключение контакта с табачным дымом, коррекцию питания и санацию желудочно-кишечного тракта, а также создание благожелательного микроклимата в семье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянова Л.А., Пятов М.Д., Фомина В.Г. Об иммунологической реактивности больных хроническим алкоголизмом. Тер. арх. 1979; 3: 59–60.
2. Вартамян Р.В. Клинико-патогенетические закономерности респираторно-синцитиального вирусного заболевания с obstructивным синдромом у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1983.
3. Голуб Н.И. Влияние курения на состояние иммунитета и антипротеазную защиту. Тер. арх. 1996; 1: 64–66.
4. Гончаренко М.С., Лапинова А.Н. Метод оценки перекисного окисления липидов. Лаб. дело 1985; 1: 60–61.
5. Калинина Е.П., Колганова Н.А., Фурман И.Е. и др. О сочетанном поражении слизистых оболочек бронхов и желудочно-кишечного тракта при atopическом синдроме и крапивнице. Пульмонология 1994; 4: 37–39.
6. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В. и др. Оценка антиоксидательной активности плазмы крови с применением желточных липопротеинов. Лаб. дело 1988; 5: 59–62.
7. Постовит В.А. Детские капельные инфекции у взрослых. М.: Медицина; 1982.
8. Чучалин А.Г., Солдатов Д.Г. Вирусная инфекция в пульмонологии. Тер. арх. 1992; 3: 3–15.
9. Evans I.R., Mullally D.L., Wilson R.W. et al. National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US: prevalence, hospitalization and death from asthma over two decades, 1965–1984. Chest 1987; 1: 65–74.
10. Burney P.A. A diet rich in sodium may potentiate asthma: epidemiological evidence for a new hypothesis. Ibid. 143–148.
11. Martinez F.D. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective. Thorax 1994; 49: 1189–1191.
12. Peat J.K., Salome C.M., Woolcock A.J. Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. Eur. Respir. J. 1992; 5: 921–929.
13. Peat J.K. Prevention of asthma. Ibid. 1996; 9: 1545–1555.
14. Preller L., Doekes G. et al. Disinfectant use as a risk factor for atopie sensitization and symptoms consistent with asthma: an epidemiological study. Ibid. 1407–1413.
15. Weiss S.T., Tager I.B., Munoz A., Speizer F.E. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. Am. Rev. Respir. Dis. 1985; 131: 573–578.

Поступила 20.09.2000

Р.Х.Зулкарнеев, Ш.З.Загидуллин, С.А.Коликова, Л.М.Каюмова

МЕТОДИКА НЕИНВАЗИВНОГО МОНИТОРИНГА ДЫХАТЕЛЬНОГО ПАТТЕРНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

NONINVASIVE BREATHING PATTERN MONITORING IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

R.Kh.Zoulkarneev, Sh.Z.Zagidullin, S.A.Kolikova, L.M.Kajumova

Summary

Impedance pneumography (IP) system for breathing pattern monitoring was developed. IP system was calibrated volumetrically using integrated pneumotachigraphy. We studied mean breathing pattern parameters in 39 healthy subjects, patients with mild ($n=39$), moderate ($n=25$) and severe ($n=17$) bronchial asthma (BA) in sitting posture during 10 min. interval. Mean breathing rate was significantly ($p<0.05$) higher in all BA groups (18.0 ± 0.6 , 18.0 ± 0.6 , 20.4 ± 1.2 /min., $M\pm m$) than in controls (16.2 ± 0.6 /min.). Patients with severe BA demonstrated significantly higher mean partial expiratory time ($58.2\pm 0.8\%$) and lower mean tidal volume (0.35 ± 0.04 l) than healthy subjects ($55.8\pm 0.5\%$ and 0.47 ± 0.02 l, respectively). We concluded that developed noninvasive breathing pattern monitoring method is informative in patients with BA.

Резюме

Разработана методика автоматизированного неинвазивного мониторинга дыхательного паттерна методом импедансной пневмографии, калиброванной в единицах объема вентиляции, с помощью интегрированной пневмотахограммы. Проведено сравнительное исследование средних величин параметров дыхательного паттерна у 39 здоровых лиц и больных бронхиальной астмой (БА) с легким ($n=39$), среднетяжелым ($n=25$) и тяжелым ($n=17$) течением заболевания в положении сидя за 10 мин. Во всех группах больных БА средняя частота дыхания ($18,0\pm 0,6$, $18,0\pm 0,6$, $20,4\pm 1,2$ в 1 мин, $M\pm m$) была достоверно ($p\leq 0,05$) выше, чем в контроле ($16,2\pm 0,6$ в 1 мин). В группе с тяжелым течением БА наблюдалось достоверное увеличение среднего относительного времени выдоха в дыхательном цикле ($58,2\pm 0,8\%$) и уменьшение среднего дыхательного объема ($0,35\pm 0,04$ л) относительно контроля ($55,8\pm 0,5\%$ и $0,47\pm 0,02$ л соответственно). Сделан вывод о информативности разработанной методики для мониторинга вентиляции легких у больных БА.

Исследование легочной вентиляции составляет важнейшую часть оценки функционального состояния респираторной системы у больных бронхиальной астмой (БА). Широко применяемые в клинической практике методы спирометрии и пневмотахографии высоко информативны для диагностики обструктивно-рестриктивных нарушений. Но они не позволяют исследовать вентиляцию легких как непрерывный динамический процесс, сложная внутренняя структура которого обусловлена комплексным взаимодействием многих систем организма.

Для исследования этой структуры необходим анализ динамики параметров последовательных дыхательных циклов за достаточно длительный период. Совокупность параметров дыхательного цикла, объединяемых в понятие дыхательного паттерна [1], включает частоту дыхания (ЧД) или общую продолжительность дыхательного цикла (T_{tot}), дыхательный объем (V_t), относительную продолжительность фазы выдоха в дыхательном цикле (T_e/T_{tot}), "респиратор-

ный драйв" — отношение дыхательного объема к времени вдоха (V_t/T_i).

Непрерывная регистрация легочной вентиляции требует преодоления ряда технических и методических сложностей. Прямое измерение легочной вентиляции методами спирографии и пневмотахографии сопряжено с "инвазивным" наложением на верхние дыхательные пути загубников, лицевых масок, носовых зажимов, что приводит к искажению естественного дыхательного паттерна у обследуемого [5,8].

Предпочтительно использование неинвазивных, не требующих подсоединения каких-либо устройств к дыхательным путям методов — импедансной пневмографии [4,6], индуктивной плетизмографии [9,10], баллонной пневмографии [7]. Общей чертой этих методов является косвенный характер измерения легочной вентиляции, что делает необходимым проведение предварительной индивидуальной калибровки по объему относительно данных прямого измерения легочной вентиляции, например методом пневмота-

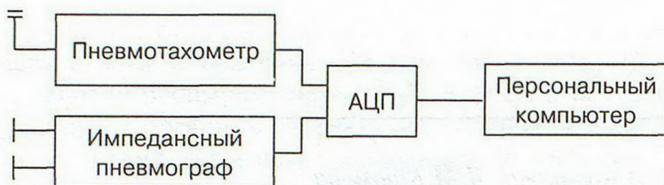


Рис.1. Функциональная схема комплекса "Респикард 1.2".

хографии. Погрешность измерения объема вентиляции у этих методов не превышает 5–10% [7].

Целью данного исследования была разработка методики неинвазивного мониторинга дыхательного паттерна у больных БА.

Мониторинг легочной вентиляции проводился методом импедансной пневмографии с помощью тетраполярного реоплетизмографа РГ 4-01, модифицированного в соответствии с рекомендациями [4]. Сдвоенные пластинчатые электроды располагались на грудной клетке симметрично на уровне IV–VI межреберий по средним подмышечным линиям по методике *Y. Kuratomy и соавт.* [6], что исключало помехи от сердечной деятельности.

Для автоматизации исследования дыхательного паттерна нами был разработан аппаратно-программный комплекс "Респикард 1.2" (рис.1), обеспечивающий проведение объемной калибровки импедансной пневмограммы и мониторинг легочной вентиляции.

Аналоговые сигналы с выходов импедансного пневмографа и пневмотахометра оцифровывались с частотой 20 Гц с помощью аналого-цифрового преобразователя (АЦП) и вводились в персональный компьютер IBM PC, где записывались на жесткий диск и математически обрабатывались с помощью разработанного пакета программного обеспечения на языке *QBasic*. На оцифрованной пневмограмме распознавались пиковые точки вдоха и выдоха (рис.2), все дыхательные циклы приводились к одному исходному уровню, в каждом цикле измерялись показатели дыхательного паттерна, вычислялись средние величины полученных вариационных рядов.

Обследование проводили в 2 этапа. Вначале производилась объемная калибровка импедансной пневмограммы, затем мониторинг легочной вентиляции.

Зависимость комплексного электрического сопротивления (импеданс) грудной клетки от внутрилегочного объема воздуха близка к линейной [6], что

позволяет произвести калибровку амплитуды импедансной пневмограммы в единицах объема вентиляции. Так как эта зависимость имеет индивидуальный характер, то объемная калибровка проводилась перед каждым обследованием пациента. Обследуемый дышал обычным для него дыхательным объемом и в обычном ритме, по команде оператора производил один глубокий вдох и выдох. Синхронно регистрировались импедансная пневмограмма и пневмотахограмма в течение 20 с. Для объемной калибровки ИП в качестве образца использовался интегрированный сигнал с аналогового выхода пневмотахометра, пропорциональный объему легочной вентиляции. Между двумя оцифрованными сигналами вычислялись показатели линейной регрессии методом наименьших квадратов, тангенс угла наклона регрессионной прямой использовался в качестве калибровочного коэффициента с размерностью литр на Ом для перевода амплитуды импедансной пневмограммы в объем легочной вентиляции в реальном масштабе времени. Для оценки точности калибровки вычислялась относительная ошибка измерения дыхательного объема.

Средние показатели дыхательного паттерна определялись за 10 мин. Интервал был выбран как компромисс между требованием к стационарности процесса дыхания и необходимостью зарегистрировать достаточное число дыхательных циклов (не менее 100). Выходными параметрами мониторинга вентиляции были частота дыхания (ЧД в 1 мин), относительное время выдоха в дыхательном цикле ($T_e/T_{tot}, \%$), дыхательный объем (V_t , л), средняя скорость вдоха (V_t/T_i , л/с) и минутная вентиляция легких (МВЛ, л/мин.).

Легочная вентиляция регистрировалась в положении сидя. Такое положение, по нашему мнению, является оптимальным для исследования дыхательного паттерна по следующим причинам: 1) для больных БА при обострении заболевания затруднительно находиться в положении лежа из-за усиления одышки; 2) в положении лежа повышается сопротивление дыхательных путей [3], что может повлиять на дыхательный паттерн.

Для оценки сопоставимости результатов, полученных с помощью данной методики, с результатами других исследований проведен мониторинг дыхательного паттерна у 81 больного БА и 39 здоровых в качестве контрольной группы. Клиническая диагностика БА и определение тяжести течения осуществлялось на основании консенсуса [2]. В обследование не включали больных БА с установленной атопической, аспириновой, профессиональной или другой экзогенной причиной заболевания. Среди больных БА было 35 мужчин и 46 женщин, средний возраст составил 36 ± 13 лет ($M \pm \sigma$). Группу с легким персистирующим течением (БА1) составили 39 больных, группу со среднетяжелым течением (БА2) — 25 больных и группу с тяжелым течением (БА3) — 17 больных. В качестве контроля обследовано 17 клинически здоровых мужчин и 22 женщины, средний возраст 26 ± 6 лет.



Рис.2. Импедансная пневмограмма, калиброванная по объему.

Показатели пневмотахометрии и мониторинга дыхательного паттерна в контроле и у больных с различной тяжестью течения БА

Показатель	Контроль	БА1	БА2	БА3
Пневмотахометрия, %:				
ЖЕЛ	93,9±2,0	95,7±1,8	72,1±0,9**.#	49,2±2,5**.#.++
ОФВ ₁	91,0±1,9	85,6±2,2	62,6±3,2**.#	44,6±3,8**.#.++
ПОС	88,0±2,6	76,7±2,8**	58,8±3,3**.#	43,4±3,7**.#.++
СОС ₂₅₋₇₅	97,8±3,4	75,4±3,7**	56,2±5,4**.#	39,1±4,7**.#.++
Дыхательный паттерн:				
ЧД в 1 мин	16,2±0,6	18,0±0,6*	18,6±0,6**	20,4±1,2**
T _e /T _{tot} , %	55,8±0,5	56,0±0,4	55,2±0,7	58,2±0,8*.#+
V _t , л	0,47±0,02	0,48±0,05	0,40±0,04	0,35±0,04*
V _t /T _i , л/с	0,27±0,01	0,29±0,02	0,27±0,02	0,28±0,03
МВЛ, л/мин	6,7±0,3	7,4±0,5	7,0±0,6	6,9±0,8

Примечание: * — различие с контролем, # — с БА1, + — с БА2, один символ — $p < 0,05$, два символа — $p < 0,01$.

Обследование больных БА проводили вне острого приступа бронхиальной обструкции. Исключались больные БА в астматическом статусе, с гормональной зависимостью и тяжелыми сопутствующими заболеваниями — ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма, гипертонической болезнью, сахарным диабетом.

Обследование проводилось с 11 до 13 ч, но не ранее чем через 2 ч после еды, при ограничении внешних раздражителей. Больные обследовались не ранее 8 ч после ингаляции бронхолитика и приема других медикаментов. Препараты пролонгированного действия не назначали.

Состояние бронхиальной проходимости оценивалось по данным пневмотахометрии с помощью автоматизированного прибора "ЭТОН-01" (Болгария). Анализировались показатели ЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС и СОС₂₅₋₇₅ в % от должных величин.

Статистическая достоверность различий показателей между группами оценивалась с помощью критерия Стьюдента для двух несвязанных выборок.

Средняя погрешность измерения дыхательного объема в контрольной группе составила $6,1 \pm 0,6\%$ ($M \pm m$), в группе БА — $12,0 \pm 1,0\%$.

Во всех группах больных БА ЧД была достоверно выше контрольной (см. таблицу). В группе БА3 средняя величина V_t была ниже, а T_e/T_{tot} выше, чем в контроле и в группах БА1 и БА2. Не обнаружено различий между обследованными группами по показателям V_t/T_i и МВЛ.

Полученные в данном исследовании средние показатели дыхательного паттерна здоровых людей совпадают с результатами *M.J. Tobin и соавт.* [9], использовавшими метод индуктивной плетизмографии. По данным этой группы исследователей, у больных с бессимптомной БА (ОФВ₁ $95 \pm 19\%$) дыхательный паттерн не отличается от паттерна здоровых людей [10], у больных с выраженными симптомами БА

(ОФВ₁ $61 \pm 22\%$) увеличены показатели V_t, V_t/T_i, T_e/T_{tot} и МВЛ.

В настоящем исследовании наиболее ранним признаком, сопутствующим бронхиальной обструкции, было увеличение средней величины ЧД. Сдвиги других показателей дыхательного паттерна наблюдались только у больных с тяжелым течением БА. В отличие от результатов *M.J. Tobin и соавт.* [10] в этой группе наблюдалось T_e/T_{tot} и уменьшение V_t, что сходно с изменениями паттерна дыхания при тяжелом течении хронического обструктивного заболевания легких по данным этих же исследователей [10]. Неполное соответствие результатов можно объяснить трудностями дифференциальной диагностики обструктивных заболеваний легких.

Таким образом, разработанная методика мониторинга легочной вентиляции с помощью импедансной пневмографии дает сопоставимые результаты с другой неинвазивной методикой — индуктивной плетизмографией.

Предоставляя врачу и исследователю данные о динамике процесса вентиляции, неинвазивный мониторинг дыхательного паттерна повышает информативность исследования респираторной системы у больных БА и может найти применение в отделениях пульмонологии, анестезиологии и интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бреслав И.С. Паттерны дыхания: физиология, экстремальные состояния, патология. Л.: Наука; 1984.
2. Всемирная организация здравоохранения. Национальный институт здоровья США. "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия." Пульмонология 1996; Прил.: 1-165.
3. Дьяченко А.И. Влияние положения тела человека на дыхательный импеданс. Физиология человека 1996; 22 (1): 104-110.
4. Ярмолинский В.И. Выбор оптимальных условий количественной импедансной пневмографии. В кн.: Измерения в медицине и их метрологическое обеспечение. М.; 1986.
5. Askanazi J., Silverberg P.A., Foster R.J. Effects of respiratory apparatus on breathing pattern. J. Appl. Physiol. 1980; 48: 577.

6. Kuratomi Y., Okazaki N., Ishihara T. et al. Variability of breath-by-breath tidal volume and its characteristics in normal and diseased subjects. Ventilatory monitoring with electrical impedance pneumography. Jpn. J. Med. 1985; 24 (2): 141-149.
7. Morel D.R., Forster A., Suter P.M. Noninvasive ventilatory monitoring with bellows pneumographs in supine subjects. J. Appl. Physiol. 1983; 55 (2): 598-606.
8. Perez W., Tobin M.J. Separation of factors responsible for change in breathing pattern induced by instrumentation. Ibid. 1985; 59 (5): 1515-1520.
9. Tobin M.J., Chadha T.S., Jenouri G. et al. Breathing patterns. 1. Normal subjects. Chest 1983; 84 (2): 202-205.
10. Tobin M.J., Chadha T.S., Jenouri G. et al. Breathing patterns. 2. Diseased subjects. Ibid. (3): 286-294.

Поступила 11.07.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24-036.12-06:616.24-002.5

В.Ю.Мишин, С.П.Завражнов, А.Э.Радзевич, Ю.А.Евстафьев, Ю.Н.Григорьев,
Е.Г.Фомин, В.Г.Макиева

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Кафедра туберкулеза Московского государственного медико-стоматологического университета

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

V.Yu.Mishin, S.P.Zavrazhnov, A.E.Radzevich, Yu.A.Evstafiev, Yu.N.Grigoriev,
E.G.Fomin, V.G.Makieva

Summary

95.7% of sputum cultures from patients with tuberculosis combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) yield non-specific microorganisms. Among them 28.8% fall on highly pathogenic microorganisms and mostly *Str.pneumoniae*. 66.6% of the patients with lung tuberculosis and COPD have multiple drug resistance of the *Mycobacteria tuberculosis* to combinations of isoniazid, rifampicin and other anti-tuberculosis drugs. The patients with lung tuberculosis and COPD demonstrate a considerable reduction in FEV₁ together with increase in pulmonary artery systolic pressure up to 34.1±3.0 mm Hg. The COPD patients bearing the Cw4 antigen and simultaneously not having the HLA-A2 antigen predispose to tuberculosis and are at risk for this disease.

Резюме

У больных туберкулезом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и бронхитом выявляемость вторичной микрофлоры в мокроте достигает 95,7%, причем из них 28,8% составляют микроорганизмы высокого уровня патогенности, при этом наиболее часто определяется *Str.Pneumoniae*. У 66,6% больных туберкулезом с хронической обструктивной болезнью легких определяется множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к сочетанию изониазида, рифампицина и других противотуберкулезных препаратов. У больных туберкулезом с хронической обструктивной болезнью легких имеется выраженное снижение ОФВ₁, сочетающееся с подъемом систолического давления в легочной артерии до 34,1±3,0 мм рт.ст. Больные хронической обструктивной болезнью легких, которые являются носителями антигена Cw4 и при отсутствии антигена HLA-A2, наиболее предрасположены к развитию туберкулеза и составляют группу риска по данному заболеванию.

Сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и туберкулеза существенным образом изменяет течение обоих заболеваний и вызывает большие трудности в лечении. При бактериологическом исследовании мокроты больных туберкулезом легких высока частота вторичной неспецифической микрофлоры [5]. Основным клиническим проявлением у таких больных является хронический бронхит (ХБ), как не обструктивный (НБ), так и хронический обструктивный бронхит (ХОБ). При этом наиболь-

шее клиническое значение имеет ХОБ, заболеваемость которым тем выше, чем больше распространенность специфического процесса и длительность заболевания туберкулезом при сохраняющейся приоритетности основного патогенетического фактора курения [9].

Целью нашей работы было изучение частоты и характера неспецифической микрофлоры и ее влияние на клинические проявления и течение туберкулеза легких, функциональные показатели и иммуногене-

Распределение больных по формам туберкулеза

Форма туберкулеза	Группа			Итого
	1-я — НБ	2-я — ХОБ	контроль	
Очаговая	2 (1,8%)	1 (2,2%)	5 (6,8%)	8 (34,9%)
Инфильтративная	56 (51,3%)	19 (41,3%)	45 (61,6%)	120 (52,4%)
Диссеминированная	21 (19,2%)	6 (13,0%)	9 (12,3%)	36 (15,7%)
Фибрознокавернозная	22 (20,1%)	10 (21,7%)	3 (4,1%)	35 (15,3%)
Цирротическая	4 (3,6%)	2 (4,3%)	4 (5,4%)	10 (4,4%)
Туберкулез бронхов	2 (1,8%)	5 (10,8%)	—	7 (3,0%)
Прочная	2 (1,8%)	4 (8,6%)	7 (9,5%)	13 (5,6%)
Всего ...	109 (100%)	47 (100%)	73 (100%)	229 (100%)

тические отличия у больных туберкулезом легких в сочетании с ХБ.

Сравнительное изучение результатов микробиологического анализа мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) и вторичную флору проводили у 229 больных с различными формами активного туберкулеза легких, находившихся на стационарном лечении в ПТД № 16 и 12 Москвы.

Всем больным проводилось исследование мокроты на МБТ методами люминесцентной микроскопии и посева с определением чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам, а также посев мокроты на неспецифическую флору с определением ее чувствительности к антибиотикам. Наличие ХОБЛ устанавливали на основании анамнестических, клинических данных, исследования функции внешнего дыхания. 145 больным было проведено бронхоскопическое исследование, а из дополнительных методов исследования — измерение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) методом сейсмокардиографии.

Среди обследованных преобладали мужчины среднего и пожилого возраста, длительность заболевания

туберкулезом легких составляла от нескольких месяцев до 23 лет.

По результатам проведенного комплексного исследования диагноз ХБ был установлен у 156 больных. Они были разделены на 2 основные группы: 1-я — основная, 109 больных с сочетанием туберкулеза легких и НБ и 2-я — основная, 47 больных, у которых туберкулез сочетался с ХОБ. В контрольную группу вошли 73 пациента с отсутствием данных о наличии ХОБЛ.

Количество больных с впервые выявленным туберкулезом в контрольной группе составляло 69,8%, среди больных с НБ — 41,2%, а среди лиц с ХОБ — 34,0%; и наоборот, хроническое течение туберкулеза чаще встречалось во 2-й группе с ХОБ (44,6% больных), с НБ (33,2%) и в контрольной только (12,3%).

Клинические формы туберкулеза у больных ХОБЛ представлены в табл.1.

Из табл.1 следует, что большинство в обеих группах составляли больные с инфильтративным туберкулезом. В контрольной группе было меньше лиц с распространенными деструктивными формами. 1-я и

Таблица 2

Выделение МБТ больными туберкулезом легких в сочетании с ХБ

Характеристика выделения МБТ	Группа			p
	1-я — НБ	2-я — ХОБ	контроль	
МБТ+люминесцентная микроскопия	69 (63,3%)	27 (57,3%)	40 (54,7%)	>0,05
МБТ+ посев мокроты	67 (61,5%)	28 (59,5%)	40 (54,7%)	>0,05
Лекарственная чувствительность МБТ	20 (29,8%)	5 (17,8%)	15 (37,5%)	>0,05
Монорезистентность МБТ	15 (22,3%)	7 (25,0%)	7 (17,5%)	>0,05
Полирезистентность МБТ	8 (11,9%)	3 (10,7%)	7 (17,5%)	>0,05
МЛУ МБТ	24 (35,8%)	14 (50,0%)	11 (27,5%)	>0,05

Выделение неспецифической микрофлоры с мокротой больными туберкулезом легких в сочетании с ХБ

Характер неспецифической флоры	Группа			Итого
	1-я — НБ	2-я — ХОБ	контроль	
Нормальная микрофлора верхних дыхательных путей <i>p</i>	22 (25,5) <0,05	11 (24,4) <0,05	45 (83,3)	78 (42,1)
Патогены низкого уровня <i>p</i>	25 (29,1) <0,05	8 (17,7) <0,05	1 (1,8)	34 (18,3)
Патогены среднего уровня <i>p</i>	15 (17,4) <0,05	9 (20,0) <0,05	2 (3,7)	26 (14,1)
Патогены высокого уровня <i>p</i>	20 (23,2) <0,05	12 (28,8) <0,05	3 (5,5)	36 (19,4)
Грибковая флора <i>p</i>	4 (4,6) >0,05	2 (4,4) >0,05	3 (5,5)	9 (4,8)
Всего случаев выявления	86 (100)	45 (100)	54 (100)	185 (100)

Примечание. *p* — в сравнении с контрольной группой.

2-я группы оказались весьма однородными по клиническим формам основного заболевания за исключением туберкулеза бронхов, который чаще наблюдался во 2-й группе.

МБТ выделяли 63,3% больных в 1-й и 59,5% во 2-й группе с ХОБ, несколько реже бактериовыделение наблюдалось в контрольной группе — 54,7% (табл.2).

Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам чаще наблюдалась у пациентов контрольной группы — 37,5%. У этих же больных реже, чем у лиц с ХОБЛ, встречалась множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ — 27,5% наблюдений.

Лекарственная устойчивость к МБТ между группами с НБ и ХОБ различалась недостоверно, но прослеживалась четкая тенденция к нарастанию лекарственной устойчивости у больных с сопутствующим ХОБ, у которых МЛУ встречалась в 50% случаев против 35,8% у лиц с НБ. Эту разницу, конечно, можно объяснить развитием вторичной лекарственной устойчивости на фоне предшествующей, часто по вине больного, неадекватной химиотерапии, но подобное, хотя и статистически недостоверное соотношение, выявилось и при групповом сопоставлении встречаемости первичной лекарственной устойчивости, которая была довольно высока во всех трех группах.

Среди больных с впервые выявленным туберкулезом легких при положительном посеве мокроты на МБТ в 1-й группе с НБ первичная лекарственная устойчивость встречалась в 51,2% случаев, при сопутствующем ХОБ — в 66,6%, что было выше, чем в контрольной группе, — 44,4%. Структура первичной резистентности МБТ приведена на рисунке.

Как видно из рисунка, обращает на себя внимание та же тенденция к повышенной встречаемости МЛУ

МБТ у больных с туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ, даже если они не получали ранее противотуберкулезной терапии.

Посев мокроты на вторичную флору был результативен у большинства больных, доля отрицательных посевов несколько различалась в 1-й и 2-й группах. Если в 1-й группе с НБ процент посевов мокроты, давших рост неспецифической микрофлоры, составил 78,8%, что незначительно превышало показатели в контрольной группе, то во 2-й группе с ХОБ доля выявления микрофлоры возрастала до 95,7% ($p < 0,05$).

В 1-й и 2-й группах с одинаковой частотой в четверти случаев, а в контрольной группе у большинства (83,3%) больных при посеве регистрировался рост нормальной симбиотической микрофлоры верхних дыхательных путей, контаминирующей мокроту, и представленной преимущественно *Str.viridans* и *Neis.perflava*, которые обнаруживались в диагностически значимых титрах.



Рис. Структура первичной лекарственной устойчивости МБТ.

Устойчивость вторичной бактериальной микрофлоры к антибиотикам широкого спектра действия

Характеристика микрофлоры	Группа			p
	1-я — НБ	2-я — ХОБ	контроль	
Чувствительность сохранена	30 (36,5)	12 (27,9)	20 (39,2)	62 (35,2)
p_1	>0,05	>0,05		
p_2	>0,05	>0,05		
Устойчивость к 1–2 антибиотикам	26 (31,7)	13 (27,9)	24 (47,0)	62 (35,2)
p_1	>0,05	>0,05		
p_2	>0,05	>0,05		
Устойчивость к 3 антибиотикам и более	26 (31,7%)	19 (44,1)	7 (13,7)	52 (29,5)
p_1	<0,05	<0,05		
p_2	<0,05	<0,05		
Всего...	82 (100)	43 (100)	51 (100)	176 (100)

Примечание. Здесь и в табл.5: p_1 — в сравнении с контрольной группой, p_2 — между 1-й и 2-й группами.

Среди клинически значимых патогенов нижних дыхательных путей преобладали *Str. pneumoniae*, *St. aureus*, *K. pneumoniae*, энтеробактерии, *Ps. aeruginosa*.

Согласно рекомендациям ВОЗ, мы разделили всю микрофлору по приоритетности (патогенности) на патогены высокого, среднего и низкого уровня [1]. В табл.3 представлено выделение неспецифической микрофлоры в мокроте больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ.

Из табл.3 видно, что характер неспецифической микрофлоры в 1-й и 2-й группах заметно отличался от показателей лиц контрольной группы, между собой эти группы различались незначительно при несколько увеличенной встречаемости патогенно-высокого уровня приоритетности у больных с ХОБ (28,8%).

Поскольку при посеве на вторичную флору проводилось исследование лекарственной чувствительности возбудителей, причем одновременно использовалось до 10 различных антибиотиков, мы сравнили группы больных по этому параметру (табл.4).

Как видно из табл.4, в 1-й и 2-й группах реже сохранялась чувствительность микрофлоры и значительно превалировала встречаемость резистентности к трем и более тестируемым препаратам. При этом наиболее высоким этот показатель был у лиц 2-й группы с ХОБ: 44,1% против 31,7% в 1-й группе с НБ и 13,7% в контрольной. Высокую устойчивость к антибиотикам в данном случае демонстрировали не только основные патогены респираторного тракта, но и микробы — симбионты верхних дыхательных путей, что явилось подтверждением ранее полученных результатов [6].

Ранее в литературе описана повышенная выявляемость патогенной неспецифической микрофлоры у больных, выделяющих лекарственно-устойчивые МБТ [5]. Мы не нашли ожидаемых отчетливых мик-

робиологических различий между группами по встречаемости наиболее неблагоприятного сочетания в мокроте одного больного МЛУ МБТ и неспецифических патогенов высокого уровня, хотя подобная тенденция прослеживалась ($p > 0,05$).

Наиболее простым и общепринятым из показателей ФВД для оценки степени обструкции и тяжести ХОБЛ является ОФВ₁. Стабильное изменение этого показателя является одним из критериев для установления диагноза хронического обструктивного бронхита. Поэтому 2-я группа больных имела достоверно более низкое среднее значение ОФВ₁ ($53,8 \pm 2,5\%$) не только по сравнению с контрольной группой ($85,4 \pm 2,4\%$), но и с 1-й основной — $82,8 \pm 1,8\%$ $p < 0,01$).

Нарушение бронхиальной проходимости — функциональный фактор, приводящий к гипоксии и развитию легочной гипертензии, что в свою очередь является одним из основных патофизиологических механизмов формирования хронического легочного сердца [4,1]. При проведении сейсмокардиографического измерения СДЛА наибольшее повышение давления в легочной артерии выявилось во 2-й группе больных с ХОБ (табл.5), показатели данной группы достоверно отличались и от контрольной группы, и от больных с простым бронхитом. Различия уровня СДЛА у лиц с явлениями обструктивного бронхита в сравнении с другими группами отражает повышенный риск развития ХЛС у данного контингента больных.

В процессе обследования больного и установления диагноза деление бронхитов на обструктивные и не-обструктивные носит клиничко-функциональный характер. Тип воспаления слизистой бронхов играет существенную роль в клинической картине болезни и ее прогнозе [7]. Важным элементом диагностики характера и локализации воспалительных изменений слизистой бронхиального дерева является эндоско-

Таблица 5

Показатели ОФВ₁ (в %) и систолического давления в легочной артерии (в мм рт.ст.) у больных туберкулезом легких в сочетании с ХБ

Функциональный показатель	Группа		
	1-я — НБ	2-я — ХОБ	контроль
ОФВ ₁	82,8±1,8	53,8±2,5	85,4±2,4
<i>p</i> ₁	>0,05	<0,01	
<i>p</i> ₂	<0,01	<0,01	
СДЛА	29,8±1,0	34,1±3,0	28,5±1,1
<i>p</i> ₁	>0,05	<0,05	
<i>p</i> ₂	<0,05	<0,05	

пическое исследование. И хотя не существует единого мнения, о том всегда ли возможно адекватно определить морфологическую форму и характер эндобронхита при визуальной эндоскопии [2,3], мы сочли возможным привести описание эндоскопического исследования, которое было проведено у 145 обследованных пациентов (табл.6).

В соответствии с принципом деления больных на группы патологические изменения эндоскопически наблюдались у 82 больных 1-й и 2-й групп, у 53 человек патологии в бронхах выявлено не было. В 1-й и 2-й группах преобладали катаральные и гнойные поражения преимущественно 1–2 степени, некоторое превалирование их среди больных 1-й группы статистически недостоверно, так же недостоверными оказались отличия по другим вариантам эндоскопической картины между больными с диагнозом НБ и ОХБ.

Лиц, страдающих ХБ, относят к группе пациентов с повышенным риском заболевания туберкулезом. Однако эта группа не однородна по своему составу.

Большинство входящих в нее лиц не заболевают туберкулезом, что требует уточнения понятия “группа риска” с позиции определения наследственной предрасположенности к данному заболеванию. Выполнено большое количество исследований, в которых изучалась связь антигенов гистосовместимости с различными болезнями. При этом были выявлены антигены локуса HLA, ответственные за предрасположенность к заболеванию туберкулезом и другим легочным патологиям, в том числе и к ХБ [8,10,12].

С целью определения иммуногенетических различий у больных ХБ, больных туберкулезом и больных туберкулезом с сопутствующим ХБ нами дополнительно была обследована еще одна группа из 154 больных, которым было проведено HLA-типирование. Обследовано 36 больных туберкулезом легких в сочетании с ХБ, 68 больных туберкулезом без сопутствующей неспецифической патологии, 50 больных ХБ без туберкулеза, а полученные данные сопоставлены с результатами обследований 200 клинически здоровых лиц.

Наиболее интересные данные получены при исследовании антигена HLA-A2. В общей сумме больных туберкулезом легких частота встречаемости данного локуса была ниже (0,4326), чем у здоровых лиц (0,5650), что могло бы трактоваться как его связь с резистентностью к туберкулезу. Однако при делении больных туберкулезом на две группы по наличию сопутствующего ХБ выявлена достоверно меньшая его встречаемость среди больных, имеющих ХБ (табл.7). Достоверное аналогичное снижение встречаемости A2-антигена наблюдалось и у больных ХБ без туберкулеза. Это явление может указывать на повышенный риск развития ХБ у лиц с отсутствием данного антигена как среди больных туберкулезом, так и в популяции.

В противоположность антигену A2 антиген Cw4 достоверно чаще встречался и при туберкулезе, и

Таблица 6

Характер эндоскопической картины у больных туберкулезом легких в сочетании с ХБ

Бронхиальная патология	Группа			<i>p</i>
	1-я — НБ	2-я — ХОБ	контроль	
Катаральный бронхит	34 (54,8)	11 (36,6)	—	>0,05
Гнойный бронхит	13 (20,9)	4 (13,3)	—	>0,05
Атрофический бронхит	3 (4,8)	3 (10,0)	—	>0,05
Гипертрофический бронхит	2 (3,2)	1 (3,3)	—	>0,05
Дренажный бронхит	3 (4,8)	3 (3,3)	—	>0,05
Туберкулез бронхов	4 (6,5)	5 (16,6)	—	>0,05
Патологии не выявлено	3 (4,8)	3 (10,0)	—	>0,05
Всего...	62 (100)	30 (100)	53 (100)	

Примечание. *p* — между 1-й и 2-й группами.

Количество носителей (ν) и частота (δ) антигенов локуса HLA-A2 и Cw4 у больных туберкулезом легких, ХБ и в контрольной группе

Антиген	Туберкулез + ХБ (n=36)		Туберкулез без ХБ (n=68)		ХБ без туберкулеза (n=50)		Здоровые доноры (n=200)	
	ν	δ	ν	δ	ν	δ	ν	δ
A2	1	0,027	44	0,647	18	0,360	113	0,565
	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,01$		$p_{2-3} < 0,01$ $p_{2-4} > 0,05$		$p_{3-4} < 0,05$			
Cw4	26	0,723	43	0,632	25	0,500	52	0,260
	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,01$		$p_{2-3} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$		$p_{3-4} < 0,01$			

Примечание. В скобках — число больных в группе.

при бронхите по сравнению со здоровыми лицами, но в большей степени его встречаемость свидетельствовала о предрасположенности к туберкулезу, поскольку у больных с сочетанием туберкулеза и ХБ его выявляемость была выше, чем у больных только с ХБ ($p < 0,05$).

Выводы

1. Частота первичной лекарственной устойчивости МБТ увеличивается при сочетании туберкулеза с хронической обструктивной болезнью легких, причем в ее структуре преобладает МЛУ, которая может достигать 66,6% у больных с хроническим обструктивным бронхитом.
2. Выявление неспецифической микрофлоры в мокроте у больных туберкулезом легких высоко при его сочетании с хронической обструктивной болезнью легких — у 95,7% больных; среди выделенных микроорганизмов 28,8% составляют микроорганизмы высокого уровня патогенности.
3. У больных туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких имеются выраженные функциональные нарушения в виде снижения ОФВ₁ и проявлений легочной гипертензии с подъемом систолического давления в легочной артерии до $34,1 \pm 3,0$ мм рт.ст.
4. Среди эндоскопических проявлений хронического бронхита у больных туберкулезом легких преобладают катаральные поражения 1–2 степени, доля гнойного бронхита может составлять 20,9%.
5. Генетическая предрасположенность у больных к развитию хронической обструктивной болезни легких ассоциирована с антигеном HLA-A2, являющимся проективным в отношении хронического бронхита. Больные с отсутствием данного антигена — наиболее вероятная группа риска по разви-

тию туберкулеза легких, особенно при наличии у них антигена HLA-Cw4.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вандепите Дж., Энгбек К., Пайо П., Ноук К.* Основные методы лабораторных исследований клинической бактериологии: Пер. с англ. Женева: ВОЗ; 1994. 117–118.
2. *Герасин В.А.* Бронхологические методы в диагностике, лечении и оценке функционального состояния бронхиального дерева при заболеваниях легких: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Л.; 1981.
3. *Григорян А.В., Лохвицкий С.В., Недвецкая Л.М. и др.* Бронхоскопия в хирургии и пульмонологии. В кн.: Тезисы докладов объединенного пленума правления Всесоюзного, Всероссийского и Белорусского о-в хирургов. Минск; 1975. 73–74.
4. *Ефимьевский В.П., Шергина Е.А.* Роль обструкции мелких бронхов в патогенезе нарушений легочного газообмена у больных туберкулезом. Пробл. туб. 1985; 2: 18–23.
5. *Кизнер-Иоанниди А.И.* Влияние смешанной инфекции на клинические проявления и течение туберкулеза легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1995.
6. *Мишин В.Ю., Селина Л.Г., Завражнов С.П.* Неспецифическая микрофлора у больных туберкулезом легких. В кн.: материалы юбилейной сессии ЦНИИТ РАМН. М.; 2001. 310–311.
7. *Мяков И.И., Назар П.С.* Хронический бронхит. Киев; 1994.
8. *Поспелов Л.Е., Крылов В.А., Маленко А.Ф.* Иммуногенетическое обследование больных туберкулезом и другими заболеваниями легких в Пензенской области. В кн.: Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. М.; 2000. 41–42.
9. *Худзик Л.Б., Лупалова Н.Р., Морозова Т.И.* Туберкулез и хронические бронхиты. Пробл.туб. 1994; 2: 24–26.
10. *Чуканова В.П., Фомин Е.Г., Маленко А.Ф.* Различия обнаруженные при HLA-типировании у больных, выявленных по обращению и профилактически. В кн.: Сборник трудов Конференции по проблемам севера. Якутск; 2001. 89–90.
11. *Шарапановский В.И.* Нарушения газового состава крови, гемодинамики и пути их медикаментозной коррекции у больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1995.
12. *Peng Z., Li J., Wang C.G.* Analysis of HLA-DRB1 allele in patients with chronic bronchitis. Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih. 1998; 32 (6): 346–348.

Поступила 15.12.02

М.М.Илькович, Л.Н.Новикова, М.Г.Королева

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ: ПРОТИВОРЕЧИЯ В СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЯХ

НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) представляет заболевание легких неясной природы, характеризующееся нарастающей дыхательной недостаточностью вследствие развития преимущественно в интерстициальной ткани легких небактериального воспаления, ведущего к прогрессирующему интерстициальному фиброзу.

Это заболевание в последние десятилетия привлекает все большее внимание не только клиницистов, но и врачей других медицинских специальностей: морфологов, специалистов по лучевой, функциональной диагностике, иммунологов, биохимиков, генетиков.

Интерес, проявляемый к этой проблеме учеными во всем мире, позволил в последние годы достичь значительных успехов в накоплении фактического научного материала благодаря широкому использованию самых современных методов исследования: высокоразрешающая компьютерная томография, морфогистохимические исследования, а в последние годы и методов молекулярной диагностики. Однако складывается впечатление, что этот богатый фактический материал пока не получил достойной оценки, глубокого системного анализа. Несмотря на многочисленные публикации последних лет, соответствующие "соглашения" (консенсусы), разработанные группами специалистов Европейского респираторного общества и Американского торакального общества, проблема остается открытой для обсуждения, так как противоречий в представлениях об этом заболевании меньше не становится.

Для того чтобы дать более рельефную характеристику существующим противоречиям, представляется целесообразным вспомнить основные вехи в изучении этой проблемы в историческом аспекте. *L.Hamman* и *A.Rich* [3,4] описали "острый диффузный интерстициальный фиброз легких" у 4 пациентов с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, приведшей к летальному исходу в течение 4–6 мес. К настоящему времени эпонимический термин синдром Хаммена–Рича применяется лишь как синоним острого течения ИФА. В 1964 г. *J.Scadding* и *J.Gough* [8] был

предложен термин "фиброзирующий альвеолит". По нашему мнению, термин "фиброзирующий альвеолит" адекватно отражает суть того патологического процесса, который имеет место в легочной ткани. Термин "альвеолит" характеризует, во-первых, место поражения (не только стенка альвеолы, но и сама альвеола), во-вторых, это в широком понимании воспаление (естественно, не бактериальное), в котором участвуют соответствующие клетки-эффекторы и которое приводит к широкому спектру клеточной и тканевой дезорганизации. Определение "фиброзирующий" как нельзя лучше подчеркивает динамику этого заболевания и его исход. Понятие "идиопатический" вычленяет этот патологический процесс из целой группы фиброзирующих альвеолитов известной природы и вызванных, как правило, экзогенными аллергическими, аллерготоксическими или токсическими агентами.

Применение термина "идиопатический легочный фиброз", широко используемого в американской литературе, вряд ли можно считать удачным. Дословно этот термин говорит, что в легочной ткани имеется фиброз, развившийся по неизвестной причине. В то же время понятие "фиброз" — это не нозологическая форма, так же как не является нозологической формой понятие "рубец" (посттравматический или постоперационный).

В 1965 г. *A.Liebow* и соавт. [6] описали десквамативную интерстициальную пневмонию, а в 1968 г. *A.Liebow* и *D.Smith* [7] выделили 5 морфологических вариантов так называемой интерстициальной пневмонии:

- обычная интерстициальная пневмония;
- десквамативная интерстициальная пневмония;
- лимфоцитарная интерстициальная пневмония;
- гигантоклеточная интерстициальная пневмония;
- облитерирующий бронхиолит с интерстициальной пневмонией.

В "Статистической классификации болезней травм и причин смерти" (Международная классификация болезней (МКБ) 10-го пересмотра, 1992 г.) понятием "пневмония" обозначаются патологические

процессы в легких инфекционного происхождения, т.е. вызванные бактериями или (и) вирусами. В разделе "Другие респираторные болезни, поражающие главным образом интерстициальную ткань" (J-80 — J-84), перечислены заболевания, природа которых, как правило, неизвестна. Исключены заболевания, вызываемые бактериями, вирусами, в том числе вирусом иммунодефицита (ВИЧ), простейшими, паразитами, грибами, системные поражения соединительной ткани, а также поражения легких, вызванные известными внешними агентами, включая лекарственные препараты, бытовые или профессиональные химиотоксические вещества. Отсутствие в этом разделе термина "пневмония" представляется вполне логичным и оправданным.

Еще в 1967 г. *J.Scadding* и *K.Hinson* [9] считали, что десквамативная интерстициальная пневмония является не отдельной нозологической формой, а десквамативным вариантом фиброзирующего альвеолита. Все остальные формы интерстициальной пневмонии (представленные в классификации *A.Liebow*), при которых клеточная инфильтрация и десквамация в просвет альвеол не является преобладающим симптомом, было предложено называть муральным вариантом фиброзирующего альвеолита.

Тем не менее термин "интерстициальная пневмония" из классификации *A.Liebow* [7] переключивается во все последующие классификации, которые в той или иной мере уточняют, видоизменяют классификацию *A.Liebow*.

Мы предлагаем некоторые комментарии к самой классификации интерстициальных пневмоний *A.Liebow*. Гигантоклеточная интерстициальная пневмония в классификации *A.Liebow* была зарегистрирована лишь в единичных случаях и, как оказалось впоследствии, эти больные имели контакт с тяжелыми металлами (гиперчувствительность к кобальту). Это послужило основанием для исключения в последующем гигантоклеточной интерстициальной пневмонии из группы идиопатических интерстициальных пневмоний.

Определенные сомнения вызывает целесообразность включения в эту группу "облитерирующего бронхолита с интерстициальной пневмонией". Как показывает опыт многолетнего наблюдения в НИИ пульмонологии (Санкт-Петербург) около 500 больных ИФА (всего больных с интерстициальными заболеваниями легких более 2000), если в клинической картине доминируют признаки облитерирующего бронхолита, это, как правило, заболевание, вызванное экзогенными факторами (вдыхание агрессивных токсических газов, паров, дымов; у детей, как правило, вирусная инфекция). Соответственно такая патология легких не может относиться к "идиопатической". В то же время нам приходилось констатировать наличие признаков облитерирующего бронхолита в случаях далекозашедшего ИФА вследствие резкого нарушения архитектоники легких и формирования так называемого сотового легкого. Но вряд ли естественное течение болезни может служить основанием

для выделения отдельной ее формы. В какой-то мере можно было бы согласиться с другой формулировкой: интерстициальная пневмония с облитерирующим бронхолитом. И последнее возражение: если это облитерирующий бронхолит, то почему он входит в классификацию интерстициальной пневмонии? Только потому, что он с ней "ассоциирован"?

Еще меньше оснований для включения в эту классификацию термина "облитерирующий бронхолит с организирующей пневмонией", так как "организирующая пневмония" может развиваться вследствие бактериальных, вирусных, грибковых инфекций, как реакция на лекарственные препараты, токсические вещества, при "коллагеновых сосудистых заболеваниях", экзогенных аллергических альвеолитах, хронической эозинофильной пневмонии, при бактериальных пневмониях на фоне хронического бронхита, эмфиземы, бронхоэктазов, муковисцидоза, аспирации и др. [2]. Вполне логично предположить, что если развилась "организирующая пневмония" вследствие перечисленных выше известных причин, то и "ассоциированный" с ней "облитерирующий бронхолит" развился в результате тех же причин.

В настоящее время вряд ли можно считать объективно обоснованным выделение и "лимфоцитарной интерстициальной пневмонии". Есть все основания полагать, что преобладание в исследуемом материале (лаважная жидкость, легочная ткань) лимфоцитов, плазматических клеток, серозной жидкости скорее говорит об активности (остроте) процесса, нежели о том, что мы имеем дело с какой-то особой формой ИФА. Доказано, что по мере прогрессирования фиброзирующего процесса в легких клеточный пейзаж, как в лаважной жидкости, так и в легочной ткани, меняется в сторону преобладания нейтрофилов.

Термин "десквамативная интерстициальная пневмония", строго говоря, не вполне отражает суть патологического процесса. Как теперь известно, при десквамативной интерстициальной пневмонии альвеолы заполнены преимущественно альвеолярными макрофагами и в меньшей степени десквамированными альвеолярными клетками. Тем не менее этот термин получил широкое распространение и менять его на "альвеолярно-макрофагальный пневмонит", как это предлагают некоторые авторы, вряд ли целесообразно.

В последующие годы, как уже упоминалось, классификация *A.Liebow* была модифицирована. В частности, *A.Katzenstein* и *J.Myers* [5] провели клинкоморфологические сопоставления и предложили выделять 4 варианта "идиопатического легочного фиброза":

- острая интерстициальная пневмония;
- обычная интерстициальная пневмония;
- десквамативная интерстициальная пневмония;
- неспецифическая интерстициальная пневмония.

Эта классификация привлекает своим более упрощенным видом, однако, кроме уже прозвучавших замечаний в отношении "идиопатического легочного фиброза", в ней нарушен классификационный прин-

цип: "острая интерстициальная пневмония" — это клиническое понятие, характеризующее течение болезни, а остальные 3 формы отражают морфологические особенности.

Под патронажем Европейского респираторного общества и Американского торакального общества ведущими учеными было разработано Международное соглашение по ИФА [1]. Авторы этого соглашения пришли к заключению, что "обычная интерстициальная пневмония" представляет собой гистопатологический паттерн, который следует отождествлять с "интерстициальным легочным фиброзом" (в принятой у нас терминологии с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом). Паттерны таких форм, как десквамативная интерстициальная пневмония, респираторная бронхиолитассоциированная интерстициальная болезнь легких, облитерирующий бронхиолит с организующей пневмонией, а также неспецифическая, лимфоцитарная и острая интерстициальная пневмония, должны обсуждаться как отдельные нозологические формы и должны быть исключены из группы пациентов с ИФА.

Вряд ли можно полностью согласиться со столь радикальным изменением в представлениях об ИФА (идиопатический легочный фиброз — в американской литературе, криптогенный фиброзирующий альвеолит — в британской).

Анализ наших 314 наблюдений пациентов с ИФА (в большинстве случаев диагноз подтвержден гистологически) дает нам основания высказать свою точку зрения, отнюдь не претендуя на истину в последней инстанции. Полагаем, что предположительность наших умозаключений об этом загадочном заболевании послужит стимулом для дальнейшего конструктивного обсуждения.

Итак, на основании данных литературы и собственного опыта идиопатический фиброзирующий альвеолит можно представить как своеобразный патологический процесс в легких, развивающийся в ответ на неизвестный причинный агент, который вызывает стереотипную реакцию в легочной ткани: в различной степени выраженные у разных больных интерстициальный и внутриальвеолярный отек, скопление эффекторных клеток, что приводит к дезорганизации структурной основы альвеол (альвеолоциты I, II и III типов, эндотелий капилляров, интерстициальные клетки). Изменение количественного и качественного состава сурфактанта ведет к коллабированию альвеол. В настоящее время доказано, что многие клетки, участвующие в процессе фиброзирования (альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, моноциты, а также фибробласты), обладают свойством секретировать коллаген. Сравнительно короткий период жизни нейтрофилов, число которых резко увеличивается в легочной ткани больных ИФА, ведет при их гибели к гиперсинтезу протеолитических ферментов и, в первую очередь, коллагеназы, разрушающей коллаген, что приводит к усиленному ресинтезу патологического коллагена. По-видимому, избыточный синтез

фибробластами коллагена (и другими клетками, в норме не продуцирующими коллаген) стимулируется гипоксией, возникающей вследствие отека межклеточного вещества. Вырабатываемые лимфоцитами лимфокины в свою очередь способствуют пролиферации фибробластов, активируют секрецию коллагена альвеолярными макрофагами.

Таким образом, дезорганизация клеток, составляющих паренхиматозную основу альвеол, приводит, как уже упоминалось, к снижению выработки и изменению качественного состава сурфактанта, продуцируемого в норме альвеолярными клетками II типа, нарушению функции аэрогематического барьера, образуемого альвеолярными клетками I типа. Поражение эндотелиальных клеток приводит к нарушению их многогранных функций: защитной, трофической, метаболической, поддержания динамического равновесия системы брадикинин—ангиотензин и др. В последние годы доказана роль свободных радикалов кислорода в развитии фиброзирующего процесса в легких.

Эта упрощенная схема развития фиброзирующего патологического процесса в паренхиме легких представляет собой тот гипотетический путь, по которому болезнь развивается от интерстициального и альвеолярного отека через стадию альвеолита к интерстициальному фиброзу и формированию так называемого "сотового" легкого.

В зависимости от остроты патологического процесса и его стадии в клеточном пейзаже паренхимы легких могут преобладать альвеолярные макрофаги, десквамированные альвеолоциты, лимфоциты, нейтрофилы, фибробласты, интерстициальные клетки и др. Наконец, большинство авторов согласны с тем, что поражение легких при ИФА является мозаичным, а не диффузным. Поэтому вряд ли можно считать обоснованным выделение (даже на основе изучения материала открытой биопсии), например лимфоцитарной формы ИФА, так как за пределами исследуемого участка вполне возможно преобладают нейтрофилы, участки интерстициального фиброза и даже облитерирующего бронхиолита.

Таким образом, представляется, что ИФА следует рассматривать как единую нозологическую форму, клинические проявления которой и течение (острое, подострое или хроническое) зависят от выраженности экссудации и пролиферации в легочной ткани.

Выраженный отек легочной ткани, накопление в альвеолах серозной жидкости, альвеолярных макрофагов, десквамированных альвеолоцитов (так называемая десквамативная форма ИФА) характеризуются острым течением (резкая одышка, лихорадка, двусторонние крепитирующие хрипы, резко увеличенная СОЭ). Своевременное назначение адекватной дозы кортикостероидных препаратов приводит не только к быстрому улучшению состояния больных, но нередко к полному выздоровлению. Основная трудность заключается в том, что назначение кортикостероидных препаратов этим больным на практике является исключением. Правилom же является на-

значение массивных доз антибактериальных средств по поводу предполагающейся у них двусторонней бактериальной пневмонии. Именно это ведет к прогрессированию болезни и даже летальному исходу.

В тех случаях, когда экссудация выражена слабо и преобладает пролиферация фибробластов, гиперсинтез коллагена и уже с самого начала закладываются основы будущего интерстициального фиброза, болезнь проявляется незаметно возникшей инспираторной одышкой при умеренной физической нагрузке. Одышка постепенно прогрессирует. Эта форма болезни в литературе получила название "муральной". При применении лучевых методов исследования (рентгенография, компьютерная томография (в том числе высокоразрешающая) выявляется усиление легочного рисунка за счет интерстициальной ткани, преимущественно видимое в нижних легочных полях. В последующем формируется тяжистый пневмофиброз, прогрессирует дыхательная недостаточность. При исследовании функции внешнего дыхания определяется классический рестриктивный синдром. По мере прогрессирования болезни нарастает гипоксемия, повышается давление в легочной артерии. При муральной форме ИФА морфологические изменения более глубокие, чем при десквамативной, так как поражаются не только альвеолярные клетки, но и эндотелий капилляров, а также базальные мембраны. Слабовыраженный экссудативный компонент за счет преобладания пролиферативного компонента делает эту форму заболевания рефрактерной к проводимой терапии (принципы лечебной тактики мы оставляем за рамками этой работы) и прогностически неблагоприятной.

Между представленными двумя крайними проявлениями идиопатического фиброзирующего альвеолита существует целый ряд промежуточных форм, что подтверждается не только различной эффективностью лечения у каждого конкретного больного, но и прогнозом.

Таким образом, идиопатический фиброзирующий альвеолит можно представить как заболевание, возникающее в ответ на пока неизвестный фактор, вызывающий стереотипную реакцию легочной ткани в виде альтерации, экссудации и пролиферации. Острота клинических проявлений, особенности течения и прогноза зависят от преобладания упомянутых процессов у каждого конкретного больного, что ставит под сомнение обоснованность выделения самостоятельных морфологических форм болезни. Преобладание в легочной паренхиме процессов экссудации ассоциируется с острым, а пролиферации — с хроническим течением болезни. Промежуточные формы в клиническом плане соответствуют подострому течению. Такой подход принципиально важен и перспективен в плане разработки особенностей лечебной тактики и улучшения прогноза у этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. ATS and ERS. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 160: 646–664.
2. Colby V. Update on idiopathic interstitial pneumonias: ATS postgraduate course. Toronto; 2000. May 6.
3. Hamman L., Rich A.R. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 1935; 51: 154–163.
4. Hamman L., Rich A.R. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Bull. Johns Hopk. Hosp. 1944; 74: 177–204.
5. Katzenstein A., Myers J. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 1301–1315.
6. Liebow A.A., Steer A., Billingsley J.G. Desquamative interstitial pneumonia. Am. J. Med. 1965; 39: 369.
7. Liebow A.A., Smith D.E. New concepts and entities in pulmonary disease. In: von Liebow A.A., ed. The lung. Baltimore: Williams & Wilkins; 1968. 27–45.
8. Scadding J.G. Fibrosing alveolitis. Br. Med. J. 1964; 2: 686.
9. Scadding J.G., Hinson K. Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs): correlation of histology at biopsy with prognosis. Thorax 1967; 22: 291–304.

Поступила 27.02.02

© ТИТОВА Е.А., 2003

УДК 616.379–008.64–06:616.2

Е.А. Титова

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Сахарный диабет (СД) — распространенное заболевание. По данным ВОЗ, сегодня на планете насчитывается более 120 млн больных СД. Современные технологии лечения позволяют продлить жизнь больному диабетом, а это приводит к необходимости диагно-

стики и лечения поздних нарушений в различных органах, которые развиваются через несколько лет после манифестации СД.

Неспецифические заболевания легких (НЗЛ) — распространенная группа заболеваний, удельный вес

которых в структуре причин обращаемости за медицинской помощью составляет более 60% [14]. Ежегодно в РФ регистрируется около 500 тыс. больных пневмонией. Причем официальная статистика не досчитывает более 1 млн больных [15]. Все это, а также тяжелое течение НЗЛ у больных СД делает актуальным рассмотрение данного вопроса.

Осложнения СД

Учение о поздних осложнениях СД достаточно широко освещено в современной литературе [3,4,7,8] и основывается на нарушениях углеводного обмена, приводящих к микро- и макроангиопатиям: диабетические нефропатия, ретинопатия, гангрена, ишемическая болезнь сердца (ИБС), которые приводят к инвалидизации и преждевременной смерти больных.

НЗЛ и СД

СД способствует тяжелому течению пневмонии, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхоэктатической болезни [14]. Главным фактором, способствующим утяжелению НЗЛ при СД, вероятно, является нарушение микроциркуляции. Выявленные нарушения нервной регуляции [16,28], механики дыхания [27], проницаемости сосудов [25] оказывают негативное влияние на течение НЗЛ при СД. Имеются данные об иммунных нарушениях, однако строгие научные доказательства о влиянии иммунитета на ангиопатии при СД отсутствуют [5].

Пневмония и СД

Наиболее полно сегодня представлены данные о течении пневмонии при СД. Современные рекомендации по пневмонии выделяют СД как важный фактор риска ее тяжелого течения [9]. Частота пневмоний выше у больных СД [37]. В США больные диабетом, умершие в возрасте 25–64 лет, чаще болели пневмонией, чем пациенты, не страдавшие СД [41]. В отделениях интенсивной терапии у пациентов с СД частота пневмоний выше, чем у лиц без диабета, — 13,1% против 3,2% [37]. По данным *Т.А. Гончаровой и соавт.* [6] и другим данным литературы [19,23,38], у больных СД пневмония имела тяжелое течение в 31% случаев и крайне тяжелое — у 17% пациентов, а также затяжное, осложненное течение [19]. Так, у 25% больных пневмонией диабетиков развилось ее затяжное течение, у 18% — диагностировали плеврит, а у 10,3% — абсцедирование [1]. *Р.М. Севериненко и соавт.* [13] отмечают, что пневмония на фоне СД протекает с выраженной интоксикацией, дыхательной недостаточностью, нередко двусторонним поражением легких.

СД определяет смертность больных пневмонией [21,26]. По данным *National Mortality Followback Survey* [41], 10,3% умерших от пневмонии и гриппа в 1986 г. в США страдали СД, которая увеличивает риск послеоперационных легочных инфекционных осложнений после аортокоронарного шунтирования [20,40].

Морфологические изменения в легких при СД

Подробно изучены морфологические изменения в легких при СД у животных. *D. Порров и соавт.* [32,33] выявили специфические изменения при стрептококковом диабете у хомяков и мышей. Через 6 нед после развития диабета у животных появились значительные сужения 28–35% капилляров и 25–30% альвеол, гиперплазия экстрацеллюлярного матрикса и коллагеновых волокон. В капиллярах определялась адгеренция макрофагов, что указывало на воспаление. Эндотелий капилляров характеризовался хорошо развитым синтетическим аппаратом (эндоплазматический ретикулум и комплекс Гольджи). Эндотелий венул был богат тельцами *Weibel-Palade*.

У пациентов с СД толщина базальной мембраны бронхиального эпителия клетки была больше, чем у лиц без СД [42]. Утолщение базальной мембраны альвеолярного эпителия, эндотелия капилляров наблюдалось наряду с утолщением базальной мембраны гломерулярного капиллярного эндотелия и ренальных канальцев, причем утолщение базальной мембраны не зависело от типа СД [43]. *D.K. Najmutdinova и соавт.* [30] выявили нейтрофильную инфильтрацию и уменьшение функции макрофагов и легких при экспериментальном диабете. Результаты этих исследований свидетельствуют о развитии специфических морфологических изменений в легких при СД.

Оксидативный стресс

Неферментное аутоокислительное гликозилирование и окислительный стресс, вызванные нарушением углеводного обмена, наряду с генетической предрасположенностью сегодня рассматриваются как важное звено в патогенезе сосудистых осложнений СД [3]. Наличие маркеров окислительного стресса (*N(epsilon) — carboxymethyl lysine*) в легких подтверждает вовлечение легочных сосудов в этот процесс при СД [36].

Оксидативный стресс лежит в основе эндотелиальной дисфункции, которая характеризуется нарушением баланса факторов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, тромбогенеза и роста мышечных клеток [18]. Легочная эндотелиальная дисфункция, выявленная *S. Nagamachi и соавт.* [29], зависела от тяжести СД.

Iodine-123-MIBG рассматривается как биохимический маркер легочной эндотелиальной дисфункции. Увеличение его содержания предположительно указывает на легочную эндотелиальную дисфункцию и ишемию при диабете [39].

R.D. Russ и B.W. Tobin [34,35] выявили изменения легочной гемодинамики при стрептококковом диабете у крыс. У крыс-диабетиков общее легочное сосудистое сопротивление было выше по сравнению с контролем. Увеличение сопротивления происходило на уровне малых легочных вен. Кроме того, сосудистое сопротивление переместилось из артериол в вены.

Развитие нейропатии в легких и механика дыхания при СД

На развитие нейропатии в легких при СД указывает повышение активности мускариновых рецепторов у крыс, что при дистальной электрической стимуляции приводит к развитию бронхоконстрикции и гиперинфляции [16]. *M. Mancini и соавт.* [28], изучая механику дыхания, функцию дыхательной мускулатуры и вентиляционный контроль у пациентов с СД 1 типа, выявили нормальные или незначительно сниженные легочные объемы и диффузионную способность легких, снижение динамической растяжимости, высокий центральный респираторный драйв и нейровентиляционную диссоциацию. Связи с изменениями периферических дыхательных путей выявлено не было.

В других исследованиях [27,31] были установлены уменьшение насыщения крови кислородом у пациентов с хронической гипергликемией, значительные рестриктивные нарушения, снижение диффузионной способности. Пациенты с близким к норме уровнем глюкозы в меньшей степени были подвержены этим изменениям [31]. Выявлено, что изменение диффузионной способности легких связано с появлением протеинурии. Авторы делают вывод, что развитие ренальных и легочных осложнений имеет схожие нарушения микроциркуляции [27].

Проницаемость сосудов

Развитие микроангиопатии при СД связывают с повышенной проницаемостью и плазматическим пропитыванием сосудов [11]. *У. Кит и соавт.* [25] выявили при увеличении проницаемости эндотелия на фоне СД и респираторного дистресс-синдрома взрослых повышение эндотелиального фактора роста.

Иммунитет

В патогенезе диабетических ангиопатий играют роль и иммунологические аспекты [5]. Так, в состав иммунных комплексов, повреждающих сосудистую стенку, входят IgG, β -липопротеиды, комплемент [11,12]. В патогенезе развития диабетических ангиопатий большое значение имеет система цитокинов, определяющих тип и длительность иммунного ответа, ангиогенез, воспаление и другие процессы. Цитокины вызывают экспрессию адгезивных молекул на лейкоцитах, эндотелиальных клетках и тромбоцитах [10]. У пациентов с легочными и миокардиальными осложнениями после аортокоронарного шунтирования было выявлено увеличение нейтрофилэндотелиальной клеточной адгезии [20]. Возможно, нарушения в иммунной системе играют определенную роль в развитии тяжелого, осложненного течения легочных заболеваний и прежде всего пневмонии при СД [6,13].

СД и бронхиальная астма

Особенное положение при рассмотрении вопроса диабет — легкие, занимает бронхиальная астма

(БА). Пациенты, страдающие БА, болеют СД 2 типа либо стероидным диабетом. С другой стороны, диабетики болеют БА не реже, чем в общей популяции [2]. *J. Clck и B. Rogala* [24] провели ретроспективный анализ за 1988–1997 гг. в двух польских клиниках и выявили 18 пациентов (0,3% госпитализированных больных), страдавших одновременно БА и СД 2 типа. У большинства пациентов БА была выявлена на несколько лет раньше, чем СД, т.е. развитие СД 2 типа не было связано с приемом глюкокортикостероидов.

Введение инсулина крысам-диабетикам способствует развитию гиперреактивности бронхов [17]. У детей с СД 1 типа, получающих инсулин, имеются симптомы астмы [22], т.е. на фоне снижения уровня инсулина наблюдается снижение реактивности бронхов, а при его введении появляется гиперреактивность. Гипореактивность бронхов может способствовать развитию тяжелого течения легочных заболеваний при СД.

Заключение

Итак, СД оказывает негативное влияние на течение НЗЛ. Нарушения микроциркуляции, имеющие морфологическое подтверждение и, возможно, нервной регуляции приводят к изменениям механики дыхания, легочной гемодинамики, иммунного ответа и гипореактивности бронхов. Легочные изменения протекают параллельно с развитием диабетической нефропатии. Это дает основание предполагать по аналогии с диабетической нефропатией, ретинопатией развитие в легких при СД диабетической пневмопатии. Ее клиническим проявлением является тяжелое течение НЗЛ, и прежде всего пневмонии, как при поражении стопы — гангрена. Небольшое число исследований, сложности прямого изучения микроциркуляции легких оставляют на сегодняшний день нерешенными теоретические и практические вопросы этой проблемы. Однако распространенность СД и НЗЛ, их взаимное влияние на смертность, экономические затраты на лечение тяжелого течения НЗЛ делают актуальным рассмотрение проблемы диабетической пневмопатии.

Таким образом, изучение закономерностей нарушения легочных функций, в первую очередь микроциркуляции, поможет создать новый подход к профилактике и лечению НЗЛ при СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Асаулюк И.К.* К вопросу лечения пневмоний у больных сахарным диабетом с тяжелым течением. В кн.: 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 1999. 283.
2. *Бабаджанова Г.Ю.* Популяционно-генетический подход к прогнозированию сахарного диабета у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2000; 3: 80–82.
3. *Балаболкин М.И., Креминская В.М.* Патогенез и профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета. Тер. арх. 1999; 10: 12–17.
4. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М.* Новая классификация, критерии диагностики и показатели компенсации сахарного диабета. Там же 2000; 10: 10–13.

5. Галенок В.А., Жук Е.А. Иммунологические аспекты патогенеза диабетических ангиопатий. Там же 1998; 10: С.5–10.
6. Гончарова Т.А., Игнатова Г.Л., Волкова Э.Г., Антонов В.Н. Особенности течения пневмоний у больных сахарным диабетом. В кн.: 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 1999. 267.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. М.: Медицина; 2000.
8. Клинические рекомендации и стандарты лечения пациентов с сахарным диабетом. Отчет экспертного комитета по диагностике и классификации сахарного диабета Американской ассоциации сахарного диабета. Рус. Мед. Журн. 2001; 9 (9): 344–347.
9. Консенсус по пневмонии. Медицинская газета 1995; 2 июня.
10. Кочемасова Т.В. Состояние эндотелия и адгезия лейкоцитов при сахарном диабете. Сахар. диабет 2000; 3: 59–61.
11. Салтыков Б.Б., Беликов В.К. Иммуноморфологическое изучение диабетической микроангиопатии. Арх. пат. 2000; 2: 5–9.
12. Салтыков Б.Б., Беликов В.К. Динамическое морфологическое наблюдение за развитием диабетической микроангиопатии. Там же 2000; 6: 42–46.
13. Севериненко Р.М., Шестакова Н.В., Герасименко М.И. Особенности течения пневмоний при сахарном диабете. В кн.: 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 1999. 286.
14. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (взрослое население): приложение к приказу МЗ РФ / Под ред. А.Г.Чучалина. М.; 1998.
15. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии. Тер. арх. 2001; 8: 28–33.
16. Belmonte K.E., Jacoby D.B., Fryer A.D. Increased function of inhibitory neuronal M2 muscarinic receptors in diabetic rat lungs. Br. J. Pharmacol. 1997; 127 (7): 1287–1294.
17. Belmonte K.E., Fryer A.D., Costello R.W. Role of insulin in antigen-induced airway eosinophilia and neuronal M2 muscarinic receptor dysfunction J. Appl. Physiol. 1998; 85 (5): 1708–1718.
18. Biegelsen E.S., Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. J. Coron. Artery Dis. 1999; 10: 241–256.
19. Cassiere H.A., Niederman M.S. Community-acquired pneumonia. Dis. Mon. 1998; 44 (11): 613–675.
20. Chello M., Mastroroberto P., Cirillo F. et al. Neutrophil-endothelial cells modulation in diabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. Eur. J. Cardiothorac Surg. 1998; 14 (4): 373–379.
21. Crabtree T.D., Pelletier S.J., Gleason T.G. et al. Gender-dependent differences in outcome after the treatment of infection in hospitalized patients. J.A.M.A. 1999; 282 (22): 2143–2148.
22. Douek I.F., Leech N.J., Gillmor H.A. et al. Children with tip-1 diabetes and their unaffected siblings have fewer symptoms of asthma. Lancet 1995; 353 (9167): 1850.
23. Ewig S., Torres A. Severe community-acquired pneumonia. Clin. Chest. Med. 1999; 20 (3): 575–587.
24. Glck J., Rogala B. Coexistence of bronchial asthma and diabetes mellitus type 2 — retrospective analysis. Pol. Arch. Med. Wewn. 1999; 101 (1): 39–43.
25. Kim Y., Imdad R.Y., Stephenson A.H. et al. Vascular endothelial growth factor mRNA in pericytes is upregulated by phorbol myristate acetate. Hypertension 1998; 31 (1): 511–515.
26. Leelarasamee A., Dhiraputra C., Hunnangkul S. Severe pneumococcal infection at a Thai hospital. Int. J. Infect. Dis. 1999; 3 (2): 147–152.
27. Ljubic S., Metelko Z., Car N. et al. Reduction of diffusion capacity for carbonyl monoxide in diabetic patients. Chest 1998; 114 (4): 1033–1035.
28. Mancini M., Filippelli M., Seghieri G. et al. Respiratory muscle function and hypoxic ventilatory control in patients with type I diabetes. Ibid 1999; 115 (6): 1553–1562.
29. Nagamachi S., Jinnouchi S., Flores L.G. et al. 123 I-MIBG lung uptake in patients with diabetes mellitus. Kaku Igaku 1997; 34 (9): P.797–805.
30. Najmutdinova D.K., Saatov Z. Lung local defense in experimental diabetes mellitus and the effect of 11, 20-dihydroxyecdysone in combination with maninil. Arch. Insect. Biochem. Physiol. 1999; 41 (3): 144–147.
31. Niranjana V., Me Brayer D.G., Ramirez L.C. et al. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus Am. J. Med. 1997; 103 (6): 504–513.
32. Popov D., Hasu M., Costache G. et al. Capillary and aortic endothelia interact in situ with nonenzymatically glycosylated albumin and develop specific alterations in early experimental diabetes. Acta Diabetol. 1997; 34 (4): 285–293.
33. Popov D., Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1850–1858.
34. Russ R.D., Tobin B.W. Differential pulmonary vascular effects of streptozotocin diabetes in male and female rats. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 1998; 217 (1): 74–80.
35. Russ R.D., Tobin B.W. Pancreatic islet transplantation, but not intensive insulin therapy, corrects the pulmonary vascular complications of streptozotocin diabetes. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1998; 16 (4): 407–417.
36. Schleicher E.D., Wagner E., Nerlich A.G. et al. Increased accumulation of the glycoxidation product N (epsilon)-(carboxymethyl) lysine in human tissues in diabetes and aging. J. Clin. Invest. 1997; 99 (3): 457–468.
37. Segado Soriano A., Lyepez Gonzblez Cobos C., Granda Martyn M.I. et al. Infections pathology in diabetic patients cared for in an emergency department. An. Med. Interna 1999; 16 (1): 3–7.
38. Taylor S.N., Sanders C.U. Unusual manifestations of invasive pneumococcal infection. Am. J. Med. 1999; 107 (1a): 12S–27S.
39. Unl M., Inanir S. Prolonged lung retention of iodine-123 — MIBG in diabetic patients. J. Nucl. Med. 1998; 39 (1): 116–118.
40. Uuorisalo S., Haukipuro K., Pokela R., Syrjälä H. Risk features for surgical site infections in coronary artery bypass surgery. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1998; 19 (4): 240–247.
41. Valdez R., Narayan K.M., Geiss L.S., Engelgay M.M. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non — Hispanic black and white US adults. Am. J. Publ. Hlth 1999; 89 (11): 1715–1721.
42. Watanabe K., Senju S., Toyoshima H., Yoshida M. Thickness of the basement membrane of bronchial epithelial cells in lung diseases as determined by transbronchial biopsy. Respir. Med. 1997; 91 (7): 406–410.
43. Weynand B., Jonckheere A., Frans A., Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. Respiration 1999; 66 (1): 14–19.

Поступила 14.01.02

Л.М.Огородова, Ю.А.Петровская, Ф.И.Петровский

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДЕТСКОЙ АСТМЫ: ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ И РОЛЬ РАННЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Сибирский государственный медицинский университет

Астма является гетерогенным заболеванием, проявления и течение которого различаются не только в зависимости от степени тяжести, но и могут изменяться со временем у каждого пациента. В некоторых случаях симптомы астмы, наблюдаемые в раннем возрасте, позже спонтанно разрешаются; в других, особенно при тяжелом течении заболевания, симптомы астмы остаются и могут прогрессировать. Проведенные во второй половине XX века продолжительные исследования выявили некоторые особенности ранних проявлений бронхиальной астмы и естественного течения заболевания. Полученные результаты в значительной степени меняют наши представления о механизмах патогенеза и прогрессирования заболевания, а также о факторах риска.

В 1964 г. было инициировано продолжительное исследование *The Melbourne Asthma Study*, имевшее своей целью проследить развитие астмы с детства до взрослого возраста. На основании данных опроса родителей 30 000 детей 1957 года рождения в исследование было включено 396 испытуемых в возрасте 7 лет с симптомами астмы, эпизодами свистящих хрипов (слышимых без стетоскопа), бронхитами и без таковых [11]. Участники были разделены на 4 группы: 1-я — дети, никогда не имевшие свистящих хрипов (контрольная группа $n=105$); 2-я — дети, имевшие менее 5 эпизодов свистящих хрипов, связанных с респираторной инфекцией ("легкий бронхит со свистящими хрипами", $n=74$); 3-я — дети, имевшие 5 эпизодов и более свистящих хрипов, связанных с респираторной инфекцией ("бронхит со свистящими хрипами", $n=104$); 4-я — дети, имевшие

свистящие хрипы, не ассоциированные с респираторной инфекцией ("астма", $n=113$).

Из 30 000 детей была выделена группа детей (5-я) с тяжелой астмой в возрасте 10 лет ("тяжелая астма", начало симптомов в первые 3 года жизни, персистирующие симптомы в возрасте 10 лет и существенные изменения функции внешнего дыхания (ФВД), $n=83$). Во всех группах каждые 7 лет проводили оценку выраженности симптомов, физикальное обследование, ФВД, определение бронхиальной реактивности в тесте с гистамином, уровня эозинофилов и общего IgE в крови, кожное аллерготестирование, а также фиксировали объем терапии.

В возрасте 42 лет пациенты, продолжавшие участие в исследовании, были разделены на следующие группы: первая — "нет астмы" (нет эпизодов свистящих хрипов в течение последних 3 лет и более); вторая — "нечастые эпизоды свистящих хрипов" (были эпизоды свистящих хрипов в течение последних 3 лет, но не в течение 3 мес перед исследованием); третья — "частая астма" (эпизоды свистящих хрипов реже 1 раза в неделю в течение последних 3 мес); четвертая — "персистирующая астма" (не менее 1 эпизода свистящих хрипов в неделю в течение последних 3 мес).

Далее были проанализированы исходы астмы к 42-м годам в зависимости от того, к какой группе был отнесен испытуемый в возрасте 7–10 лет (рис.1). Оказалось, что не все дети "перерастают" астму. Кроме того, чем тяжелее астма у ребенка, тем меньше вероятность ее ремиссии во взрослом возрасте. Эти данные подтверждают предположение о преимущественной "стабильности перехода заболевания": дети с легкой астмой во взрослом возрасте имеют ремиссию или легкое течение заболевания, тогда как дети с тяжелой астмой страдают персистирующей тяжелой астмой и до достижения совершеннолетия.

Оценка динамики ФВД в течение периода наблюдения (с 7 до 42 лет) показала, что у испытуемых из групп "астма" (4-я) и "тяжелая астма" (5-я), сформированных в 7–10 лет, имеется сниженная функция легких во взрослом возрасте (рис.2.).

К концу периода наблюдения у участников обследования из 2-й и 3-й группы не обнаружено признаков бронхиальной обструкции. Было показано также, что персистирующая обструкция в возрасте



Рис.1. Исходы астмы к 42-м годам в зависимости от группы, к которой был отнесен пациент в возрасте 7–10 лет.



Рис.2. Динамика ОФВ₁ в исследовании *The Melbourne Asthma Study*.

28–42 лет ассоциирована с более частыми симптомами астмы в детском возрасте, что согласуется с развитием симптомов (изменением частоты свистящих хрипов) в отдельных группах. В возрасте 35 лет обследуемые из 2-й и 3-й группы, несмотря на отсутствие симптомов в предшествующие годы, имели большую бронхиальную гиперреактивность, чем участники обследования из контрольной (1-й) группы.

Стоит отметить, что полученные данные указывают на отсутствие существенного снижения функции легких с течением времени после 7–10 лет, даже у испытуемых из группы "тяжелая астма" (см. рис.2), следовательно, такие дети либо уже рождаются со сниженной функцией легких, либо это происходит в первые 7 лет жизни.

Анализ влияния терапии на естественное течение бронхиальной астмы показал, что участники исследования, не получавшие лечение ингаляционными кортикостероидами, к 35 годам имели функцию легких не хуже, чем обследуемые, получавшие терапию в возрасте 21, 28 или 35 лет, хотя в целом терапия была неадекватной и у многих пациентов, по мнению исследователей, заболевание могло бы быть контролируемым при надлежащем лечении.

Схожие результаты были получены в другом исследовании возрастной динамики ФВД, проведенном в группе детей с астмой и свистящими хрипами (*Tucson Children's Respiratory Study*) [8]. Наблюдаемые с периода новорожденности дети по достижении возраста 6 лет были разделены на группы по признаку наличия у них хрипов до 3 лет. Оказалось, что показатели легочной функции в возрасте до 1 года не отличались в группах детей, никогда не имевших свистящих хрипов, и детей имевших по меньшей мере 1 заболевание нижних дыхательных путей со свистящими хрипами в первые 3 года жизни и наличие свистящих хрипов к 6-и годам. Напротив, различия в этих группах в возрасте 6 и 11 лет были значимыми. Таким образом, снижение функции легких не является врожденным, а происходит в возрастном интервале от 1 года до 6 лет.

Приведенные выше данные эпидемиологических исследований позволили предположить существование нескольких фенотипов астмаподобных состояний.

Разделение на фенотипы основано на возрасте возникновения/разрешения и частоте симптомов, а также на взаимосвязи этих симптомов с внешнесредовыми воздействиями, в том числе и респираторными инфекциями (что использовалось авторами приведенных выше исследований). Наиболее обоснованным с точки зрения возможной этиологии и патогенетических механизмов представляется выделение 3 фенотипов (рис.3) [8,13]: 1) ранние проходящие свистящие хрипы (до 3 лет); 2) свистящие хрипы в дошкольном и раннем школьном возрасте, не связанные с атопией; 3) IgE-опосредованные свистящие хрипы/астма.

Ранние проходящие свистящие хрипы у большинства детей разрешаются до 3 лет и не ассоциированы с семейным анамнезом астмы и сенсибилизацией к аллергенам [7,13]. Основным фактором риска в данном случае скорее является измененная функция легких (сниженная эластичность дыхательных путей, повышенная динамическая растяжимость), нежели изначально высокая лабильность бронхов, поскольку при ранних проходящих свистящих хрипах не отмечено увеличения частоты положительных результатов в бронхопровокационном тесте с метахолином и у таких детей не обнаружено значимой вариации пиковой скорости выдоха в возрасте 11 лет [13]. Другими факторами риска могут быть недоношенность, курение матери в течение беременности, постнатальное воздействие табачного дыма, контакт с другими детьми в детских садах и старшими сибсами [4,13].

Основной причиной **свистящих хрипов, не связанных с атопией**, в раннем детстве является по всей вероятности респираторно-синтициальная вирусная инфекция (RSV) (*Tucson Children's Respiratory Study*) [8]. Дети, перенесшие RSV-инфекцию в первые 3 года жизни, имели более высокий риск развития свистящих хрипов в первые 10 лет жизни, который снижался с возрастом и был незначимым к 13-и годам. Исследователям не удалось обнаружить взаимосвязи перенесенной RSV-инфекции с наличием положительных кожных аллергопроб и

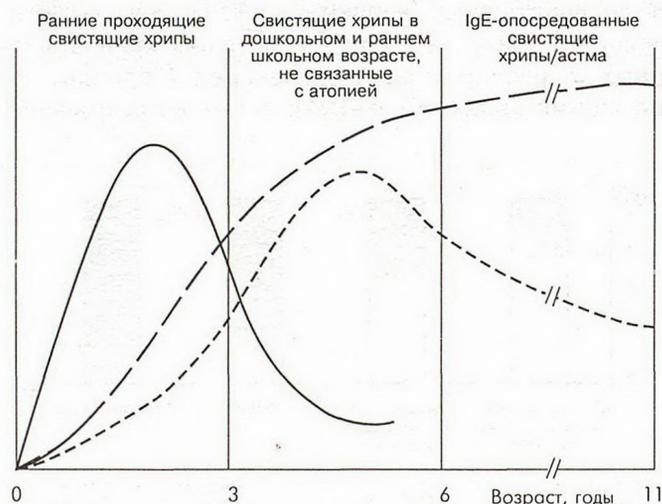


Рис.3. Распространенность различных фенотипов астмы в зависимости от возраста.

Результаты кожных аллергопроб и уровень сывороточного IgE у детей, перенесших заболевание нижних дыхательных путей в возрасте до 3 лет

Возбудитель	Позитивные кожные аллергопробы, %		Сывороточная концентрация IgE, IU/мл		
	в 6 лет	в 11 лет	в 9 мес	в 6 лет	в 11 лет
RSV	37,4	59,3	4,31	33,1	58,6
Парагрипп	40,7	52,9	3,25	26,0	78,5
Другие патогены (аденовирус, грипп, <i>Chlamydia</i> , ЦМВ, риновирус, бактерии, смешанные инфекции)	39,2	56,5	4,29	30,3	69,4
Негативные результаты микробиологического исследования	39,8	55,8	4,24	35,1	51,7
Контроль	39,7	58,9	4,25	39,5	64,8

уровнем сывороточного IgE в возрасте 6 и 11 лет (см. таблицу).

Более половины случаев **персистирующей астмы** начинается в возрасте до 3 лет и 80% — в возрасте до 6 лет, при этом, если астма манифестирует до 3 лет, то она отличается большей тяжестью, более выраженной бронхиальной гиперреактивностью и значительным дефицитом роста легочной функции [6]. Ранняя сенсibilизация к аллергенам играет важную роль в развитии персистирующей астмы. При проведении повторных (через 2 и 4 года от начала исследования) кожных аллергопроб у 380 детей в возрасте 8–10 лет оказалось, что испытуемые, сенсibilизированные на момент начала исследования, в 40% случаев имели астмаподобные симптомы и значительно больший риск развития астмы по сравнению с испытуемыми, не имевшими положительных результатов кожных аллергопроб в течение всего исследования, или с теми, у которых сенсibilизация сформировалась в процессе исследования [10]. В настоящее время выявлены некоторые внешнесредовые факторы, снижающие риск развития персистирующей астмы: контакт с другими детьми в раннем возрасте, контакт с домашними животными, контакт с сельскохозяйственными животными (дети, проживающие на фермах, имеют гораздо меньшую распространенность свистящего дыхания, положительных кожных аллергопроб и бронхиальной гиперреактивности по сравнению со сверстниками, проживающими в городах, хотя не понятно, с чем связан протективный эффект — с контактом с животными или отсутствием воздействия загрязнителей воздуха, характерного для города) [2,5,8,9]. Возможно, что воздействие высоких доз аллергенов в раннем возрасте дает протективный эффект: дети, проживающие в домах с низкой концентрацией домашней пыли, чаще демонстрируют положительные результаты аллергопроб, чем дети, проживающие в домах с большей концентрацией домашней пыли. Кроме того, контакт с высокими концентрациями домашней пыли ассоци-

ирован с увеличением доли Т-клеток, продуцирующих интерферон-гамма, но не ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [3].

Кроме исследований возрастной динамики симптомов, были предприняты попытки оценить влияние фармакологических интервенций на течение заболевания. Наиболее масштабным проектом, начатым в 1991 г., является *Childhood Asthma Management Program*, основной целью которого было установить связь между продолжительностью течения заболевания и тяжестью астмы, а также оценить влияние длительной (в течение 4–6 лет) терапии будесонидом (200 мкг 2 раза в день) и недокромилем (16 мкг 2 раза в день) на функцию легких у детей в возрасте 5–12 лет, имеющих легкую и среднетяжелую астму [12]. Было обнаружено, что чем больше продолжительность заболевания (т.е. в данных условиях чем раньше начинается астма), тем тяжелее оно протекает, тем более выражена бронхиальная гиперреактивность, ниже значения ОФВ₁ (как до, так и после применения бронходилататора) и ОФВ₁/ФЖЕЛ. Сенсibilизация к аллергенам не была связана со сниженной функцией легких, но ассоциирована с повышенной бронхиальной гиперреактивностью. При терапии будесонидом в течение первых 2 мес происходило значимое увеличение ОФВ₁ после применения бронходилататора, однако в дальнейшем показатель снижался и к концу лечебного периода не отличался от такового при применении плацебо (рис.4, а). Влияние недокромилем на ОФВ₁ после применения бронходилататора во всех случаях не отличалось от плацебо. Наиболее выраженным эффектом активной терапии, продемонстрированным в данном исследовании, было значительное влияние будесонида на бронхиальную реактивность в тесте с метахолином (рис.4, б). При этом по завершении лечебного периода и последующих 4 мес без лечения пациенты, получавшие будесонид, недокромилем или плацебо, не отличались по своей чувствительности к метахолину.

При терапии будесонидом в сравнении с плацебо наблюдалось меньшее количество госпитализаций,

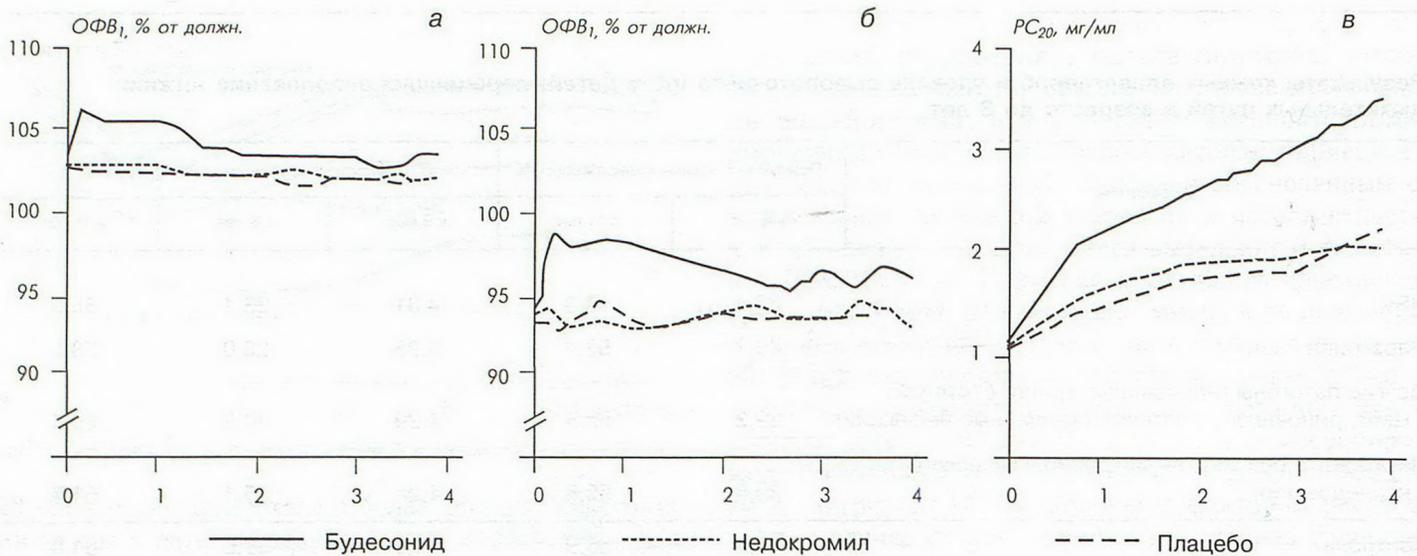


Рис.4. Изменение показателей ОФВ₁ до (б) и после (а) применения бронходилататора и PC₂₀ (в) при применении будесонида, недокромила натрия и плацебо.

По оси абсцисс — продолжительность терапии, годы.

обращений за неотложной помощью, курсов преднизона, а также меньшее количество симптомов и меньшая потребность применения сальбутамола. Применение недокромила приводило только к меньшему количеству обращений за неотложной помощью и курсов преднизона по сравнению с плацебо.

Вместе с тем на протяжении 4 лет лечебного периода не было зарегистрировано дальнейшего падения ОФВ₁ после применения бронходилататора ни в одной из групп, включая группу, получавшую плацебо (рис.4, а).

Результаты этих исследований ставят под сомнение свойство ингаляционных кортикостероидов оказывать положительное влияние на функцию легких по крайней мере, если эти препараты применяются в возрасте старше 5–6 лет, т.е. когда, как это описано в *The Melbourne Asthma Study* и *Tucson Children's Respiratory Study*, происходит снижение функциональных показателей. Можно также предположить, что в данных клинических и возрастных группах процессы ремоделирования, развивающегося вследствие хронического воспаления в стенке бронхов, имели место в раннем возрасте, когда происходило снижение функции легких, при этом в дальнейшем ремоделирование не прогрессирует. Хроническое воспаление, характерное для персистирующей астмы, по всей видимости в описанных клинических группах ответственно только за симптомы и бронхиальную гиперреактивность или же существуют достаточно эффективные для предотвращения прогрессирования снижения функции легких эндогенные механизмы (репарации, ограничения активности воспаления и т.д.). С другой стороны, неизвестно, может ли такой интегральный показатель ФВД, как ОФВ₁, после применения бронходилататора быть достоверным, надежным, объективным и клинически значимым конечным показателем эффективности лечения астмы.

Проведенные исследования течения бронхиальной астмы позволили сделать важный вывод об относительной стабильности течения заболевания и ФВД. Инициация противовоспалительной терапии в возрасте 5–6 лет у пациентов, имеющих раннее начало заболевания и атопический статус, по всей видимости, не способна предотвратить снижение функции легких и позволяет контролировать только симптомы. В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на поиске предиктивных факторов, знание которых позволило бы с большой вероятностью выделить группу детей, предрасположенных к развитию персистирующего заболевания и провести исследование эффективности ранней фармакотерапии в сроки, являющиеся критическими для развития легких. В настоящее время существует предиктивный индекс, разработанный для детей в возрасте до 3 лет, которые имели 3 эпизода свистящих хрипов и более в предшествующий оценке год [1]. Этот индекс включает врачебный диагноз атопического дерматита/экземы или наличие астмы у одного из родителей в сочетании с двумя из следующих фенотипов, ассоциированных с астмой: периферическая эозинофилия, свистящие хрипы, не связанные с простудой или диагностированный врачом аллергический ринит. У 76% детей, которым в возрасте старше 6 лет была диагностирована астма, индекс был положительным, тогда как у 97%, не имевших астмы в возрасте старше 6 лет, этот индекс оказался отрицательным. Данное исследование вносит лишь небольшой (если какой-либо вообще) вклад в решение задачи доклинического прогнозирования развития заболевания, поскольку разработанный индекс валиден в группе детей, уже имеющих свистящие хрипы. Кроме того, остается невыясненным вопрос о критическом времени снижения функции легких: вполне вероятно, что оно предшествует или развивается параллельно с первыми проявлениями астмы.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют ответить на все вопросы, касающиеся прогнозирования развития и естественного течения бронхиальной астмы. Представляется перспективным и практически чрезвычайно важным изучение возможности проведения ранней, доклинической фармакологической интервенции, установление периода времени в который происходит снижение показателей ФВД. Предстоит также выяснить соотношение риск-польза и влияние подобного подхода на дальнейшее течение заболевания (возможное изменение ФВД, частоту симптомов, обострений, в том числе жизнеугрожающих и т.д.). Несмотря на большое количество нерешенных вопросов в области патогенеза бронхиальной астмы, ее клинической классификации, естественного течения, остаются неизменными современные подходы к лечению бронхиальной астмы, поскольку обеспечивают контроль симптомов заболевания, снижение частоты обострений, потребности в неотложной терапии, смертности и высокое качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Castro-Rodriguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L. et al.* A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1403–1406.
2. *Ernst P., Cormier Y.* Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Ibid.* 161: 1563–1566.

3. *Gereda J.E., Leung D.Y., Thatayatikom A. et al.* Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000; 355: 1680–1683.
4. *Hanrahan J.P., Brown R.W., Carey V.J. et al.* Passive respiratory mechanics in healthy infants. Effects on growth, gender, and smoking. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 670–680.
5. *Hesselmar B., Aberg N., Aberg B. et al.* Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 611–617.
6. *Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al.* Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 133–138.
7. *Martinez F.D.* Role of respiratory infection in onset of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 53–58.
8. *Martinez F.D.* Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109: 362–367.
9. *Nilsson L., Castor O., Lofman O. et al.* Allergic disease in teenagers in relation to urban or rural residence at various stages of childhood. *Allergy* 1999; 54: 716–721.
10. *Peat J.K., Salome C.M., Woolcock A.J.* Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85: 65–74.
11. *Phelan P.D., Robertson C.F., Olinsky A.* The Melbourne asthma study: 1964–1999. *Ibid.* 2002; 109: 189–194.
12. *Spahn J.D., Szeffler S.J.* Childhood asthma: New insights into management. *Ibid.* 3–13.
13. *Stein R.T., Holberg C.J., Morgan W.J. et al.* Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52: 946–952.

Поступила 14.04.03

© ISOBEL DUNDAS, SHEILA MCKENZIE, 2003

УДК 612.216.053.4

Изобел Дундас, Шейла Мак-Кензи

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Королевский госпиталь, Лондон

У маленьких детей диагноз бронхиальной астмы зачастую ставится без объективного наличия симптомов одышки. Хотя дети в возрасте до 5 лет в некоторых случаях могут выполнить форсированный спирометрический тест, но зачастую лучше рассчитывать только на пассивную форму сотрудничества с их стороны. В данной статье авторы описывают некоторые методы диагностики и оценки эффективности терапии детей с респираторными заболеваниями.

Одышка — это весьма распространенный симптом у детей раннего возраста. В Великобритании у каждого седьмого ребенка в возрасте от 2 до 15 лет отмечаются симптомы астмы, требующие проведения терапии. В то же время только небольшое число пациентов, страдающих одышкой, обследуется для

определения симптомов астмы, а у детей до 2-летнего возраста вообще трудно с высокой точностью поставить диагноз бронхиальной астмы. У маленьких детей диагноз устанавливается только на основании субъективных симптомов, без проведения объективного спирометрического тестирования. Зачастую многие родители не совсем правильно понимают значение термина "одышка". Тем не менее данные о наличии одышки у ребенка со слов родителей используются врачами в опросниках для диагностики наличия астмы среди населения. Объективный тест на наличие симптомов бронхиальной астмы может помочь выявить пациентов, нуждающихся в специализированном лечении, избежать ненужной терапии детей без астмы и кроме того проследить за течением заболевания.

Тест для проверки работы легких у детей дошкольного возраста

Вне зависимости от возраста и состояния пациента (наличие или отсутствие хотя бы минимальной кооперации) необходимо проведение исследования функции легких. В последние годы стало больше уделяться внимания развитию методов исследования, которые могут быть применены у большинства детей раннего возраста. Нижеперечисленные методы уже применяются в каждодневной практике, хотя и в ограниченном количестве:

- форсированная спирометрия со специальными детскими программами ("жевательная резинка", "коктейль", "свечи", "свисток" и пр.);
- измерение сопротивления дыхательных путей с использованием техники кратковременных прерываний потока (R_{int});
- измерение сопротивления дыхательных путей с использованием техники форсированной осцилляции.

Форсированная спирометрия со специальной детской программой представляет собой стандартную методику исследования, требующую активного участия ребенка. Два других метода измерения сопротивления дыхательных путей не требуют кооперации с пациентом, что само по себе является преимуществом при тестировании маленьких детей. Правда, продолжаются дискуссии о том, что именно вкладывается в понятие "сопротивления" — параметра, который определяется диаметром дыхательных путей. По сути, это та же переменная величина, определяющая пиковый экспираторный поток (PEF , пиковая скорость выдоха — ПСВ).

В нашей работе для оценки функции легких в основном мы используем измерение сопротивления дыхательных путей техникой прерываний и считаем, что эта методика пригодна для работы с маленькими детьми как при первичном амбулаторном, так и при клиническом исследовании. Ряд других методов ис-

следования функции легких у детей раннего возраста выглядят многообещающе, однако одни из них требуют проведения дополнительных исследований, а другие выполнимы только в условиях специализированных стационаров (таблица). В данной статье мы последовательно рассмотрим специальные детские программы для спирометров, измерение сопротивления дыхательных путей техникой прерываний (R_{int}) и измерение сопротивления дыхательных путей техникой осцилляции.

Спирометрия с использованием специализированных детских программ

Спирометрия — это функциональный метод исследования, возможный для применения у детей в возрасте старше 5–6 лет. При этом оцениваются статические и динамические показатели, такие как жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), индекс Тиффно и пр.

Должные величины показателей форсированного выдоха для взрослых уже разработаны [1,2], но они неприемлемы для маленьких детей. Дети раннего возраста (и многие взрослые тоже) затрудняются выполнить требуемый форсированный маневр. В связи с этим в современных спирометрах зачастую используют специальные программы [3], которые побуждают взрослых и детей делать глубокий вдох и интенсивный выдох. В результате использования этих программ около половины детей в возрасте 3–6 лет могут удовлетворительно выполнить спирометрические тесты. В частности, подобная компьютерная анимационная программа используется в спирометрах фирмы "Micro Medical Ltd" (Великобритания) (рис.1).

Даже без современного программного обеспечения многие дети раннего возраста в состоянии выполнять форсированный выдох с помощью простейшей игровой тренировки, скажем, издавая гудение и

Таблица

Спирометрические тесты у детей дошкольного возраста

Вид теста	Что измеряет?	Где можно использовать?
Спирометрия со специальной детской программой	Показатели форсированного потока, типа $ОФВ_1$	В обычной клинике
Техника прерывания при первичном осмотре	Сопротивление дыхательных путей R_{int}	В обычной клинике; потенциально — при первичном осмотре
Техника осцилляции: форсированная и импульсная	Сопротивление дыхательных путей, реактивное сопротивление	В специализированных центрах
Бодиплетизмография	Объем легких, сопротивление дыхательных путей	То же
Распределение вентиляции методом вымывания инертного газа	Показатель смешения газов	" "

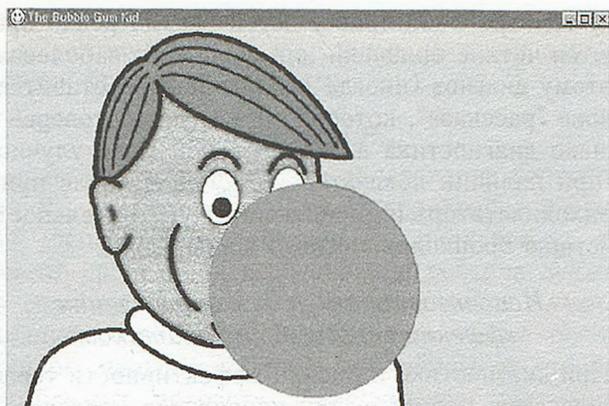


Рис.1. Детская программа.

свист, как на утреннике [7,21]. Должные значения, рассчитанные для белых детей 3–6 лет [9,18], показывают зависимость функции легких от роста, как и у взрослых и подростков.

Остается выяснить, насколько специальные программы помогают выполнению форсированного теста у детей с симптомами респираторного заболевания. Даже при наличии программ многие дети затрудняются выполнить форсированный маневр с первой попытки без предварительной тренировки и соответствующей мотивации.

Измерение сопротивления дыхательных путей техникой прерываний (R_{int})

Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуются высоким сопротивлением дыхательных путей воздушному потоку вследствие сужения дыхательных путей. При использовании метода прерываний величина сопротивления дыхательных путей оценивается следующим способом. Во время обычного дыхания производится измерение скорости потока у рта пациента. Далее выполняется кратковременное перекрытие воздушного потока быстро перемещающимся клапаном, во время которого давление в альвеолах и ротовой полости выравнивается, и полученное значение давления фиксируется прибором. Сопротивление дыхательных путей является отношением давления во время закрытия клапана к потоку до прерывания.

Техника кратковременных прерываний (R_{int}) не нова, и интерес к ней снизился, когда было обнаружено, что показатели (R_{int}) отличаются от показателей сопротивления дыхательных путей "золотого стандарта", полученных при помощи плетизмографа. Интерес возобновился в 80-е годы XX века после более подробного исследования эффективности метода на животных и людях и усовершенствования технических аспектов измерений [2].

Оборудование для оценки сопротивления дыхательных путей компактно, недорого и вполне пригодно для проведения тестов у детей 2–5 лет. Например, *MicroRint* производства "Micro Medical Ltd" (Великобритания).



Рис.2. Ребенок во время измерений R_{int} с использованием техники прерывания.

Техника измерений

Хотя техника измерений весьма проста, требуется тщательное следование всем рекомендациям при выполнении тестирования и анализе его результатов [4,7,21].

При проведении теста (R_{int}) необходимо, чтобы ребенок чувствовал себя комфортно. Поэтому лучше ребенка взять на руки или посадить на колени (рис.2). Обязательным условием является использование носового зажима или лицевой маски (в зависимости от возраста) для избежания утечки воздуха. Рекомендуется свободной рукой придерживать щеки ребенка, таким образом препятствуя их раздуванию во время прерывания воздушного потока.

Сопротивление дыхательных путей измеряется при спокойном дыхании, за время теста производится не менее 6 кратковременных прерываний потока. Полученные в результате показатели выводятся на экран (рис.3) и сравниваются с должными значениями согласно опубликованным критериям [15].

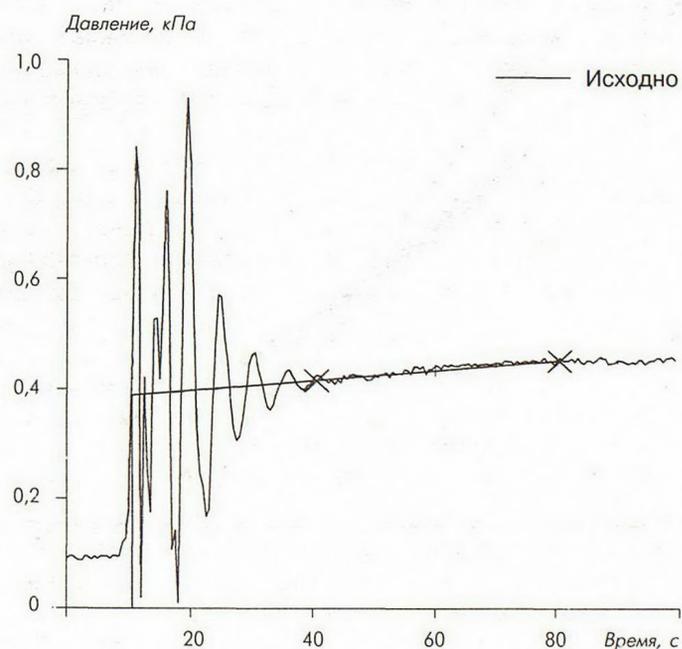


Рис.3. Измерение сопротивления дыхательных путей.

Должные значения для R_{int}

В нескольких последних публикациях приведены должные значения для результатов R_{int} [2,10,12,13] (рис.4). Наши собственные данные [12] для британских детей различных этнических групп показывают, что возраст и рост являются одинаковыми по значимости "предсказателями" результатов сопротивления дыхательных путей, хотя более удобно использовать возраст. При этом этническая принадлежность на результаты сопротивления влияния не оказывает.

Оценка R_{int} -результатов

Насколько информативны результаты R_{int} для диагностики детей с одышкой? В группе детей с диагностированной бронхиальной астмой сопротивление дыхательных путей превышало норму на 44% [12]. В другой группе (дети без каких-либо клинических проявлений болезни на момент тестирования) результаты R_{int} были существенно выше у детей с симптомами одышки в течение последних 6 нед, чем у детей вообще без проявлений патологии органов дыхания. Однако между группами отмечался высокий процент совпадения результатов. Показатель R_{int} более 1,45 кПа/л/с в 80% случаев был определен как патологичный, но только в 60% этот результат соответствовал ранее отмечавшейся одышке [11]. Это означает, что тест сопротивления техникой прерывания позволяет распознавать только 6 из 10 детей с симптомами одышки. Кроме того, 2 из 10 детей были ошибочно определены как имеющие одышку. Все это наводит на размышление, что в ряду с другими методами исследования функции легких результаты R_{int} по своей сути не смогут помочь идентифицировать одышку у некоторых детей, находящихся в группе угрожаемых по развитию астмы.

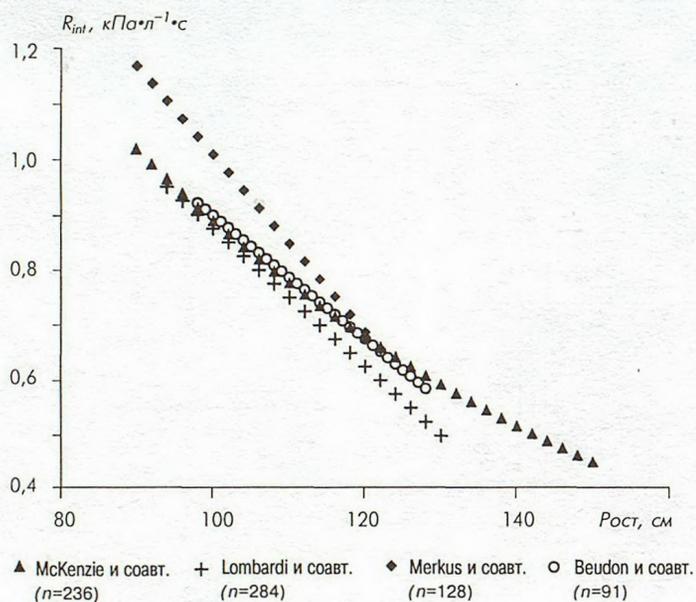


Рис.4. Должные значения сопротивления дыхательных путей с использованием техники прерываний потока.

При осмотре в клинике у детей весьма редко проявляются четкие признаки или симптомы заболевания, поэтому диагноз (иногда ложно) обычно ставится на основе "рассказа", который не всегда достоверен [3]. Однако диагностика в значительной мере улучшается при наличии показателей R_{int} до и после приема бронходилататора и определения чувствительности к действию бронхолитического препарата.

Использование R_{int} для определения эффективности бронхолитиков

При диагностике и оценке эффективности терапии заболевания периодически проводится исследование функции легких до и после приема бронхолитического препарата. Согласно рекомендациям Американского торакального общества по лечению астмы периодическая оценка эффективности бронхолитической терапии является обязательной [20]. Положительная проба с бронходилататором проявляется:

- в увеличении объема и потока форсированного выдоха,
- в изменении формы кривой поток-объем, полученной во время спирометрии,
- в уменьшении сопротивления дыхательных путей, измеренного техникой прерываний или бодиплетизмографии.

При оценке бронходилатационного ответа у взрослых отмечалось увеличение, по меньшей мере на 12% от показателей $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ до приема бронхолитика. Разница показателей до и после приема лекарственного препарата в абсолютных цифрах составила 200 мл [4]. В то же время нет окончательных данных по показателю бронхолитической чувствительности (БЛЧ) у детей, хотя есть данные о 9% увеличении $ОФВ_1$, что превышает процент повторяемости [4].

Только половина детей дошкольного возраста способна выполнить форсированную спирометрию хотя бы для получения базовых измерений. Если проведение стандартной спирометрии до и после приема бронходилататора невозможно, то измерение сопротивления техникой прерывания потенциально является альтернативным методом оценки бронхолитической чувствительности у детей данной группы.

Специфичность и чувствительность R_{int} при оценке БЛЧ составили, согласно имеющимся данным, 80 и 76% соответственно, т.е. соотношение R_{int} больных с ранее установленным диагнозом и больных со вновь определенной астмой составило 1,22 для детей дошкольного возраста. Это означает, что 4 из 5 детей были правильно идентифицированы как астматики и 1 из 5 — неправильно [16]. Не были выявлены только 13% больных астмой, т.е. коэффициент БЛЧ составил менее 1,22.

Для диагностики бронхиальной астмы требуется проведение объективного теста оценки функции легких. Показатель R_{int} (как и другие основные спирометрические показатели) сам по себе недостаточен, но использование его для фиксирования изменений в

работе легких после приема бронхолитика может быть объективным дополнительным методом для диагностики бронхиальной астмы.

За и против R_{int}

В отличие от спирометрии определение сопротивления R_{int} требует минимальной кооперации с пациентом. Основным неудобством R_{int} является то, что в момент проведения исследования ребенок должен быть спокоен. Однако в условиях шума и наличия источников отвлечения внимания, а также боязнь процедуры мешают добиться спокойного дыхания у детей раннего возраста. Изменчивость положения шеи и верхних дыхательных путей вместе с меняющимся потоком и объемом воздуха, участием голосовой щели при крике или плаче ребенка не дают возможности упорядочить или откорректировать процедуру тестирования. Отсюда большой разброс полученных результатов [16]. Однако, если положение верхних дыхательных путей фиксируется (поддержание щек), то техника R_{int} обеспечивает надежные результаты сопротивления дыхательных путей [1]. Если разброс показателей в рамках одного тестирования достаточно низок, то разброс показателей между несколькими тестированиями высок, даже у здоровых детей. Это отнюдь не умаляет достоинств данной техники для диагностики астмы, но делает ее менее пригодной для наблюдения за состоянием ребенка на протяжении времени.

Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что оценка сопротивления дыхательных путей является информативной при диагностике бронхиальной астмы, но ничем не лучше показателя ОФВ₁, важного для наблюдения за течением болезни. При проведении исследования реакции группы детей на лекарственную терапию или оценки эпидемиологических показателей R_{int} занимает свое достойное место как простая и доступная методика [8,14].

Техника осцилляции

Техника осцилляции лежит в основе двух методов измерения сопротивления дыхательных путей — техники форсированной осцилляции (ТФО) и системы импульсной осцилляции (СИО).

В основе методов ТФО и СИО лежит соотношение между волнами давления (например, звуковыми волнами), воздействующими на дыхательную систему извне, и результирующей реакцией в форме воздушного потока.

Применение в клинических условиях

Результаты оценки чувствительности дыхательных путей 5-летних детей на метахолин (МХ) показали, что метод ТФО не был надежен, так как результаты измерений были технически неудовлетворительны и противоречивы [21]. Следует, однако, отметить, что при использовании оборудования ТФО по правилам методики требуется спокойное дыхание в течение 12–16 с до фиксации показателей.

В недавнем исследовании проводилась оценка степени нарушения проходимости бронхов, а также частота рецидивов у детей больных астмой в возрасте старше 3 лет при проведении провокационных тестов [5]. При использовании СИО у 20 из 23 маленьких детей были зафиксированы краткосрочные нарушения проходимости дыхательных путей [5] после введения МХ.

Системы осцилляции в целом больше по габаритам и стоимости в сравнении с системами прерывания, а их работа требует большей технической подготовки. Система ТФО применима для изучения различий между группами, но, как и в случае с R_{int} , их повторное использование день за днем не очень подходит в качестве контроля за течением заболевания. Техника осцилляции нуждается в стандартизации для использования у взрослых и детей, специальная группа Европейского респираторного сообщества сейчас рассматривает этот вопрос.

Другие специальные тесты

Плетизмография — метод оценки сопротивления дыхательных путей у детей 2–5 лет, при котором ребенок сидит на коленях у взрослого внутри плетизмографической камеры [6]. Вместе с тем стоимость, размеры и сложность оборудования делают этот метод неприменимым вне специализированных центров.

Такие методы, как измерение объема легких разведением гелия, определение маркеров воспаления дыхательных путей в индуцированной мокроте и выдыхаемом оксиде азота, в целом рассматриваются как неподходящие для детей в возрасте до 7 лет.

Чрескожное определение уровня кислорода в крови использовалось целым рядом исследователей и показало себя чувствительным индикатором бронхоспазма в ходе сравнительных тестов. Однако датчику требуется около 20 мин для приведения в рабочее состояние. Также датчик сильно подвержен влиянию фактора движения, поэтому данная методика не годится для обычного использования у маленьких детей.

Перспективы на будущее

Весьма обнадеживает перспектива метода вымывания инертного газа для оценки неоднородности вентиляции и объема легких. При этом методе необходимо пассивное участие больного, поэтому у данного метода есть потенциал для обследования детей с астмой [19].

Техника прерывания для измерения сопротивления дыхательных путей проста при работе с детьми дошкольного возраста. У нее есть будущее как у метода диагностики. При проведении диагностических мероприятий этот метод лучше использовать вместе с другими для дифференциальной диагностики бронхообструктивных состояний.

В настоящее время в нашей лаборатории мы проводим работы по созданию прибора, способного дифференцировать больных с рецидивом респираторного

заболевания и здоровых индивидуумов и таким образом определять "вероятность" наличия астмы у отдельных людей. Надеемся представить результаты нашей работы в будущем году.

Выводы

1. Разрабатываются методы диагностики, позволяющие оценивать функцию легких у детей дошкольного возраста вне специализированных медицинских учреждений.
2. Специальные программы и предварительное обучение могут улучшить показатели спирометрических исследований у маленьких детей.
3. Техника прерываний для измерения сопротивления имеет хорошие характеристики при определении бронхолитической чувствительности у детей с ранее установленной одышкой. Оборудование компактно и недорого, с легкостью применяется у детей 2–5 лет, однако методика нуждается в дальнейшей стандартизации.
4. Все измерения параметров функции легких должны проводиться обученным персоналом, знающим особенности техники и умеющим интерпретировать результаты.
5. Контрольные показатели должны проверяться на группах здоровых детей из числа тех, кто приходит для проведения спирометрии. Это дает дополнительные гарантии того, что опубликованные данные могут быть применимы для населения различных популяций [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bates J.H.T., Sly P.D., Kochi T., Martin J.G. The effect of a proximal compliance on interrupter measurements of resistance. *Respir. Physiol.* 1987; 70: 301–312.
2. Beydon N., Amsallem F., Bellet M. Pre/Postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1388–1394.
3. Cane R.S., Ranganathan S.C., McKenzie S.A. What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? *Arch. Dis. Child* 2000; 82: 327–332.
4. Dales R.E., Spitzer W.O., Tousignant P. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator: epidemiologic considerations. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 317–320.
5. Delacourt C., Lorino H., Herve-Guillot M. Use of the forced oscillation technique to assess airway obstruction and reversibility in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 730–736.
6. Klug B., Bisgaard H. Measurement of the specific airway resistance by plethysmography in young children accompanied by an adult. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1599–1605.
7. Klug B., Bisgaard H. Specific airway resistance, interrupter resistance, and respiratory impedance in healthy children aged 2–7 years. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 25: 322–331.
8. Klug B., Bisgaard H. Lung function and short-term outcome in young asthmatic children. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 1185–1189.
9. Knudson R.J., Lebowitz M.D., Holberg C.J., Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow volume curve with growth and aging. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 725–734.
10. Lombardi E., Sly P.D., Concutelli G. Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy preschool white children. *Thorax* 2001; 56: 691–695.
11. McKenzie S.A., Bridge P.D., Healy M.J. Airway resistance and atopy in preschool children with wheeze and cough. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 833–838.
12. McKenzie S.A., Chan E., Dundas I. et al. Airway resistance measured by the interrupter technique: normative data for 2–10 year olds of three ethnicities. *Arch. Dis. Child.* 2002; 87: 248–251.
13. Merkus P.J., Mijnsbergen J.Y., Hop W.C., de Jongste J.C. Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1350–1355.
14. Pao C.S., McKenzie S.A. Randomized controlled trial of fluticasone in preschool children with intermittent wheeze. *Ibid.* 2002; 166: 945–949.
15. Phagoo S.B., Watson R.A., Pride N.B., Silverman M. Accuracy and sensitivity of the interrupter technique for measuring the response to bronchial challenge in normal subjects. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 996–1003.
16. Phagoo S.B., Wilson N.M., Silverman M. Evaluation of a new interrupter device for measuring bronchial responsiveness and the response to bronchodilator in 3 year old children. *Ibid.* 1996; 9: 1374–1380.
17. Quanjer P.H., Stocks J., Polgar G. Compilation of reference values for lung function measurements in children. *Ibid.* 1989; 2 (suppl.4): 184s–261s.
18. Quanjer P.H., Borsboom G.J.J.M., Brunekreef B. et al. Spirometric reference values for white European children and adolescents: Polgar revisited. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 19: 135–142.
19. Stromberg N.O., Gustafsson P.M. Ventilation inhomogeneity assessed by nitrogen washout and ventilation-perfusion mismatch by capnography in stable and induced airway obstruction. *Ibid.* 2000; 29: 94–102.
20. US Department of Health and Human Services. National asthma education program: executive summary: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Publication № 91–3042A. Bethesda, MA, NIH; 1991.
21. Wilson N.M., Bridge P., Phagoo S.B., Silverman M. The measurement of methacholine responsiveness in 5 year old children: three methods compared. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 364–370.

Поступила 24.03.03

С.Н.Авдеев

БЕКЛОДЖЕТ® : НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДОСТАВКИ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

К числу наиболее часто используемых ингаляционных препаратов при заболеваниях дыхательных путей относятся ингаляционные кортикостероиды (ИКС). В настоящее время общепризнано, что ИКС являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для терапии бронхиальной астмы (БА) [18]. По сравнению с оральными стероидами ИКС имеют, более безопасный клинический профиль, т.е. при сравнимой эффективности значительно реже вызывают побочные реакции [5]. У больных БА ИКС уменьшают выраженность симптомов и снижают число обострений заболевания, улучшают функциональные легочные показатели и уменьшают бронхиальную гиперреактивность, снижают потребность в приеме бронхорасширяющих препаратов короткого действия, улучшают качество жизни больных и также, возможно, снижают летальность [19,31,37].

У больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) эффективность ИКС не так очевидна, как при БА. Доказано, что эти препараты не замедляют прогрессирования заболевания [10,27,34,42]. Однако у больных ХОБЛ среднего и тяжелого течения ИКС могут уменьшить выраженность симптомов заболевания, улучшить качество жизни, уменьшить число обострений и визитов больных к врачу [10,27,33]. Кроме того, получены доказательства влияния ИКС на процесс воспаления дыхательных путей при ХОБЛ: терапия высокими дозами ИКС (бекламетазон 1500 мкг/сут) приводит к уменьшению общего числа клеточных элементов, пропорции нейтрофилов и провоспалительных цитокинов в индуцированной мокроте и бронхоальвеолярном лаваже [4,12].

К числу относительно новых ИКС относится препарат Беклоджет (*Beclojet*® 250 мкг, *Chiesi*), в котором в качестве действующего вещества использован бекламетазона дипропионат, а в качестве системы доставки — ингалятор *Jet*-система. Бекламетазон наряду с будесонидом и флутиказона пропионатом является наиболее хорошо изученным и широко используемым в клинической практике ИКС [5]. Принципиальные преимущества препарата Беклоджет связаны с технологическими особенностями *Jet*-системы и наличием в нем бесфреоновой пропеллента.

Особенности Jet-системы

Успешная ингаляционная терапия зависит не только от правильного выбора препарата, но и от

адекватного способа доставки лекарства в дыхательные пути [1]. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать депозицию большой фракции препарата в легких, быть достаточно простым в использовании, надежным и доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания [15].

В настоящее время существует несколько типов систем доставки:

- дозированные ингаляторы,
- порошковые ингаляторы,
- небулайзеры.

Дозированные ингаляторы (ДИ) являются наиболее популярными и распространенными в мире системами доставки лекарственных аэрозолей. Доля ДИ среди всех систем доставки лекарства достигает 68–80% [7,44], а общий мировой объем производства и продажи ингаляционных препаратов в виде ДИ составляет не менее 500 млн в год [38].

Достоинствами ДИ являются их удобство, портативность, быстрота обращения, низкая стоимость. Доза препарата, высвобожденная из ДИ, мало подвержена вариации, т.е. является хорошо воспроизводимой. Однако, несмотря на относительную простоту, ДИ обладают серьезными недостатками. Основным недостатком ДИ — сложность координации маневра ингаляции с высвобождением препарата из ингалятора, т.е. координация больной — ингалятор, что связано с высокой скоростью высвобождения аэрозоля из ДИ. Число больных БА, неправильно использующих ДИ, по данным метаанализа *M. Cochrane и соавт.* [11], колеблется от 8 до 54%. Правильная ингаляционная техника дает значительный эффект при доставке препарата в легкие: *S. Newman и соавт.* [32], показали, что у больных с хорошей координацией вдоха и высвобождения аэрозоля легочная депозиция препарата в 3 раза выше по сравнению с больными с неадекватной техникой использования ДИ. Обучение больных ингаляционной технике помогает значительно улучшить проблему координации больной — ингалятор, хотя даже после обучения до 20% всех пациентов не способны правильно пользоваться ДИ. Решить проблему координации больной — ингалятор позволяют создание ДИ, активируемых вдохом ("*Легкое дыхание*", *Norton Healthcare* и *Autohaler*™, 3М "*Pharmaceutical*") или использование для ингаляции комбинации ДИ со спейсером.

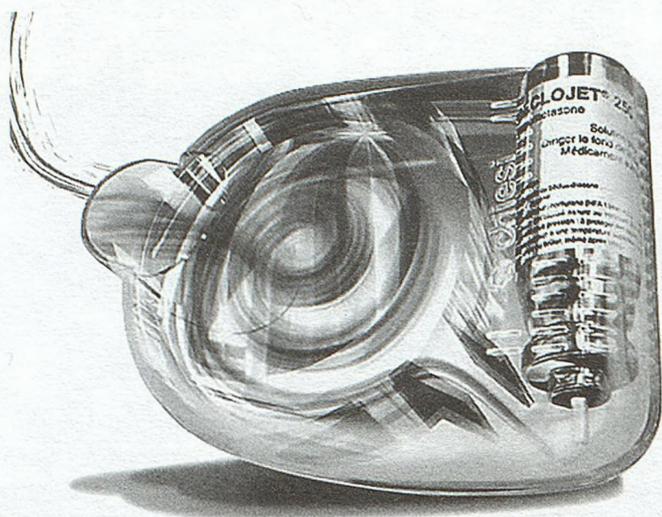


Рис. 1. Устройство *Jet*-системы.

Спейсером называют объемную камеру, которая соединяет дозированный ингалятор и дыхательные пути больного. *Jet*-система представляет собой спейсер небольшого размера, около 10 см в диаметре, состоящий из двух полипропиленовых полусфер, формирующих округлую расширительную камеру объемом около 100 мл, диффузорного отверстия-сопла, заключенного между полусферами и загубника (рис.1) [17]. При активации ингалятора "облако" аэрозоля направляется по спиральной траектории (форма расширительной камеры обеспечивает создание вихревого потока аэрозоля в камере), что позволяет частицам аэрозоля более длительное время оставаться во взвешенном состоянии. Таким образом, увеличиваются время и дистанция пути аэрозоля от ДИ до дыхательных путей пациента, в результате чего в дыхательные пути больного проникают частицы более малого размера, а более крупные частицы оседают на стенках камеры. Вихревой поток также способствует испарению пропеллента, что приводит к уменьшению размеров частиц аэрозоля и более эффективной пенетрации лекарственного препарата в дистальные бронхи [42].

Спейсер *Jet*, несмотря на небольшой объем, обеспечивает такую же депозицию частиц аэрозоля в легких, как при использовании спейсеров большого объема, при этом эффективно снижая и депозицию частиц препарата в ротоглотке. При изучении депозиции аэрозоля сальбутамола *in vitro* H. Matthey и A. Umile [28] показали, что 39,5±7,3% отмеренной дозы препарата остается в резервуаре спейсера *Jet*, оставляя таким образом до 60,5% дозы препарата для доставки в организм пациента. В другой части того же исследования *in vivo* (на здоровых добровольцах) проводилось сравнение депозиции сальбутамола из ДИ с *Jet*-системой и без *Jet*-системы. Оказалось, что при использовании спейсера *Jet* депозиция препарата в легких значительно увеличивается (от 14,3±4,5% до 22,3±4,1%), депозиция в ротоглотке и желудке снижается (от 39,8±12,2% до 11,0±3,4%) (рис.2) [28].

По характеристике депозиции аэрозоля спейсер *Jet* сравним со спейсерами большого объема, объяснением данного феномена может быть создание вихревого потока аэрозоля в камере, а также относительно большая длина дистанции аэрозоля вследствие спиральной траектории. В ряде исследований было показано, что эффективность спейсера определяется не столько объемом, сколько его длиной [3,6].

Снижение орофарингеального осаждения приводит к снижению местных побочных эффектов при использовании ИКС (кандидоз и дисфония). Как и любой спейсер, *Jet*-система снижает риск развития эффекта "холодного фреона" и преждевременного прекращения вдоха. Техника использования спейсеров намного проще по сравнению с ДИ, что делает возможным их применение у пациентов практически всех возрастных категорий, включая и детей. В отличие от традиционных спейсеров *Jet*-система лишена еще одного недостатка — громоздкости системы, что позволяет использование больными *Jet*-системы вне дома.

Большая клиническая эффективность беклометазона при использовании ДИ с *Jet*-системой по сравнению с ДИ была продемонстрирована как у больных БА, так и у больных ХОБЛ. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), включавшем 36 больных с БА средней тяжести, G. Girbino и соавт. [17] показали, что терапия Беклоджетом® в дозе 2 мг/сут в течение 4 нед приводит к большему приросту пиковой скорости выдоха ($p \leq 0,001$) и меньшей потребности в β_2 -агонистах по сравнению с терапией Бекотидом® в той же дозе. Кроме того, к концу исследования число больных с нормальным ответом на адренокортикотропный гормон (АКТГ) было достоверно выше на фоне терапии Беклоджетом® ($p < 0,01$), что отражает меньший супрессивный эффект данной терапии на ось гипоталамус-надпочечники.

В другом РКИ, имевшем сходный дизайн и включавшем 66 больных ХОБЛ, терапия Беклоджетом® в дозе 1 мг/сут по сравнению с Бекотидом 1 мг/сут,

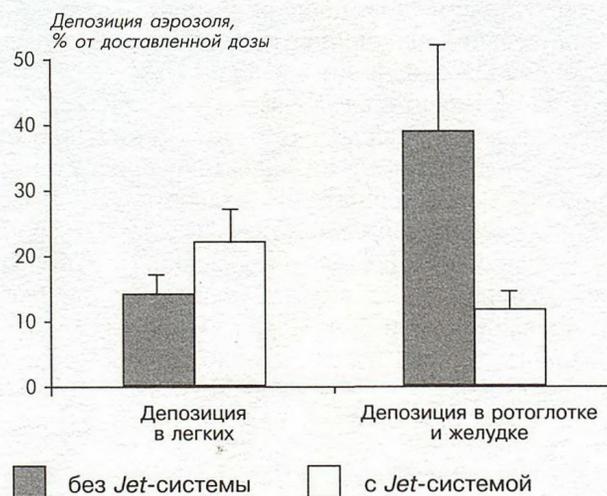


Рис.2. Влияние *Jet*-системы на депозицию аэрозоля в легких ротоглотке и желудке (% от доставленной дозы; 2 вдоха=100%) [28].

сопровождалась более значимыми изменениями функциональных показателей: объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) ($p=0,033$) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ($p=0,035$) [41]. Одной из задач исследования была оценка простоты ингаляционной техники самими больными. Оказалось, что большее число больных предпочитают использование ДИ с Jet-системой (оценку отлично поставили 85% больных, хорошо — 15% больных), больные, использовавшие ДИ без Jet-системы, оценили простоту ингаляций более скромно (отлично — 58% больных, хорошо — 36% больных, посредственно — 6% больных) (различие между группами $p<0,05$) [42].

В исследовании Н.Ю.Сенкевича и соавт. [2], включавшем 35 больных БА, ингалятору Беклоджет® дали отличную оценку 63% больных и хорошую оценку 26% больных. При изучении комплайенса больных к ингаляционной терапии оказалось, что переход от бекламетазона в виде ДИ в дозе 800 мкг/сут к Беклоджету® 750 мкг/сут приводил к достоверному улучшению всех составляющих индекса кооперативности по опроснику ИкБа-50: информированности больных об основных методах лечения БА, доступности медицинской помощи, текущей кооперативности больных, удовлетворения больных от кооперации с врачом и общего индекса кооперации (различия между группами $p<0,05$).

Значение использования бесфреоновых технологий

Высвобождение дозы лекарственного препарата из ДИ происходит в результате эксплозивной генерации гетеродисперсного аэрозоля активного вещества внутри струи пропеллента [39]. Серьезным недостатком классических ДИ является содержание в них фреона — пропеллента хлорфторуглевода (*chlorofluorocarbon* — *CFC*), который способен оказывать повреждающее действие на озоновый слой атмосферы и влиять на глобальное потепление климата ("парниковый" эффект). Возможность истощения озонового слоя под действием фреонов была впервые обоснована Нобелевскими лауреатами М.Мolina и F.Rowland в 1974 г. [30]. *CFC* не разрушается в нижних слоях атмосферы и достигает уровня стратосферы (20–25 км над земной поверхностью), где может сохраняться до 50–100 лет. Под действием солнечной радиации *CFC* высвобождает активный хлор, который обладает крайне высоким повреждающим действием на молекулы озона (один фрагмент хлора разрушает 100 000 молекул озона) [29]. Озоновый слой является "солнцезащитными" очками планеты, так как защищает земную поверхность от ультрафиолетовых лучей В. Истощение озонового слоя ("озоновые дыры") стратосферы обнаружено над Антарктидой и над густо заселенными регионами Земли. Последствиями разрушения озонового слоя являются подавление роста фауны, нарушение морских экосистем и повышение риска развития рака кожи, катаракты и снижения функции иммунной системы [29].

С целью защиты озонового слоя в 1987 г. было создано мультинациональное соглашение, направленное на ограничение производства и использования фреонов — Монреальский протокол (*Montreal Protocol on Substance that deplete the Ozone Layer*) [36]. Другой документ *Technology and Economic Assessment Panel (TEAP) of the United Nations Environment Programme* предписывает полный переход на бесфреоновые формы ингаляторов к 2005 г. [40]. Поэтому одним из главных требований к системам доставки аэрозоля является отсутствие в них *CFC*.

С использованием фреонов связаны и другие недостатки ДИ:

- низкая температура *CFC* на выходе (до -30°C), что может при его контакте с мягким небом приводить к рефлекторному прерыванию вдоха — эффект холодного фреона (*cold freon effect*);
- необходимость встряхивания ДИ перед каждой ингаляцией, так как лекарственный препарат в резервуаре ингалятора находится в виде суспензии, поэтому необходимо создать равномерное распределение субстанции перед ингаляцией;
- снижение дозы препарата в первой ингаляции после его хранения (*loss of dose*) и непредсказуемая флюктуация дозы препарата после использования заданного количества доз (*tail-off phenomenon*, данный феномен означает, что после высвобождения указанных 200 доз препарата в камере ДИ может оставаться еще до 20 доз, однако содержание в них лекарственного вещества очень сильно варьирует) [22]. Данные эффекты приводят к неэффективному дозированию лекарственного препарата.

Для замены *CFC* были предложены другие пропелленты — гидрофторалканы (чаще используется *HFA-134a*) [22]. В отличие от *CFC*, *HFA-134a* не содержит атома хлора, не вызывает разрушение озонового слоя, имеет очень низкую химическую реактоспособность, период сохранения в стратосфере составляет около 15 лет и обладает меньшим потенциалом создания "парникового" эффекта (примерно в 6 раз) [21,39]. Новый пропеллент *HFA-134a* полностью лишен каких-либо токсичных свойств, имеет очень низкую растворимость в воде и липидах [23]. Создание новых ДИ с пропеллентом *HFA-134a* привело не просто к замене наполнителя, а к полному изменению технологии ДИ (создание новых компонентов клапана, прокладки, загубника и т.д.). В бесфреоновых ДИ лекарственный препарат содержится не в виде суспензии, а в виде раствора; для стабилизации раствора используются ко-солвент этанол, олеиновая кислота или цитраты. Такое изменение устройства делает ненужным встряхивание ингалятора перед ингаляцией. Кроме того, из-за ввода новых компонентов в состав ингалятора больной может ощущать новый привкус — алкоголя или лимонной кислоты.

Достоинством бесфреоновых ДИ является создание низкоскоростного "облака" аэрозоля, что приводит к

много меньшей депозиции препарата в ротоглотке и меньшему риску развития эффекта холодного фреона. Бесфреоновые ДИ также лишены таких недостатков классических ДИ, как потеря дозы (феномен *tail-off*), и могут функционировать даже при низких температурах окружающей среды [22].

Высокая безопасность, низкая токсичность и хорошая переносимость *HFA-134a* были показаны в исследованиях здоровых добровольцев [13,20].

Однако изменение технологии создания бесфреоновых ДИ с наполнителем *HFA-134a* привело к значительному уменьшению размеров частиц аэрозоля: например, размер частиц *HFA*-беклометазона (*Qvar*, 3М "Pharmaceutical") значительно меньше по сравнению с обычным *CFC*-беклометазоном: 1,1 мкм против 3,5 мкм [26]. Изменение профиля частиц аэрозоля привело к изменению величины легочной депозиции препарата, при использовании препарата *Qvar* легочная депозиция у больных БА достигает 56% по сравнению с 4% при использовании *CFC*-беклометазона [24]. Такое различие требует также и пересмотра доз ИКС — для обеспечения контроля симптомов БА достаточно дозы *HFA*-беклометазона в 2–3 раза меньше обычной [26]. Безусловно, новые свойства аэрозоля обладают заметными преимуществами, но нельзя не заметить, что процесс ломки стереотипа традиционного дозирования ИКС может представлять заметные сложности как для больного, так и для врача.

Недавно исследователями лаборатории *Chiesi Farmaceutici SpA* (Италия) была предложена новая технология создания бесфреоновых ДИ — *Modulite*[®] [14,16]. Новая технология использует в качестве пропеллента/растворителя *HFA-134a*, в качестве со-солвента — этанол и в качестве модулятора размера частиц аэрозоля — глицерол или полиэтиленгликоль. Особое внимание также уделяется таким конструктивным особенностям ДИ, как диаметр отверстия актуатора, отмеренный объем дозы и паровое давление пропеллента [16]. Ключевыми преимуществами технологии *Modulite*[®] являются стабильность и равномерность доз аэрозольного препарата, а также высокая гибкость технологии, позволяющей модифицировать размеры и/или плотность частиц, да-

вая возможность создания аэрозоля с заданными размерами частиц [43]. Новая технология дает возможность создания *HFA*-беклометазона с размерами частиц аэрозоля, близкими к размерам частицам обычного *CFC*-беклометазона, что позволяет обеспечить мягкий, безболезненный переход на бесфреоновые формы ДИ (см. таблицу) [9]. В сравнительных исследованиях показана эквивалентность доз беклометазона с пропеллентами *CFC* и *HFA (Modulite*[®]) в плане эффективности, безопасности и характеристики доз препарата [8].

Сравнение эффективности и безопасности новой формы Беклоджета[®] *HFA* и традиционного Беклоджета[®] *CFC* было посвящено двойное слепое РКИ *J.Rocca-Serra и соавт.* [25,35], включавшее 498 больных БА. Оба препарата оказались одинаково эффективными по влиянию на функциональные показатели и потребность в дополнительном приеме короткодействующих β_2 -агонистов. Оба препарата хорошо переносились больными, частота обострений БА оказалась сходной в обеих группах (12 и 10,7% для *HFA*- и *CFC*-беклометазона соответственно). Число побочных эффектов и уровень кортизола мочи к концу исследования также не различались между группами ($p>0,05$).

В другом мультицентровом двойном слепом РКИ, включавшем 154 больных БА, проводилось сравнение эквивалентности доз Беклоджета[®] *HFA* 500 мкг/сут и Беклоджета[®] *CFC* 500 мкг/сут в течение 12 нед [41]. Улучшение клинических и функциональных показателей было отмечено в обеих сравниваемых группах больных, однако достоверных межгрупповых различий выявлено не было. Число побочных эффектов терапии было сходным (31 и 32% для *HFA*- и *CFC*-беклометазона соответственно), серьезных осложнений отмечено не было.

Таким образом, при сравнении эквивалентности доз беклометазона, назначаемых при помощи *HFA-Jet*-системы и *CFC-Jet*-системы было обнаружено соответствие доз в соотношении 1:1.

Заключение

Беклоджет[®] содержит в качестве действующего вещества наиболее хорошо изученный и широко используемый в клинической практике ИКС бекламетазона дипропионат.

Спейсер *Jet* улучшает проблему координации больной-ингалятор, повышает депозицию частиц аэрозоля в легких и снижает депозицию частиц препарата в ротоглотке, повышает приверженность больных к терапии.

Jet-система по сравнению с обычными спейсерами является довольно компактным устройством, что позволяет ее использование больными вне дома.

Новые технологии создания ДИ (*Modulite*[®]), связанные с внедрением пропеллента *HFA*, привели к созданию нового ингаляционного препарата беклометазона, который по своей клинической эффективнос-

Таблица

Сравнительная характеристика размеров частиц аэрозоля *HFA*- и *CFC*-беклометазона

Доза	<i>HFA</i> -беклометазон	<i>CFC</i> -беклометазон
FPD, мкг	57,9±1,5	43,6±5,5
UTF, мкг	50,8±1,3	43,5±5,5

Примечание. *FPD (fine particle dose)* — доза респираторных частиц (соответствует общей массе продукта с диаметром частиц <4,7 мкм); *UTF (useful therapeutic fraction)* — полезная терапевтическая фракция (соответствует общей массе продукта с диаметром частиц от 1,1 до 4,7 мкм) [9].

ти и безопасности не уступает традиционным CFC-содержащим формам бекламетазона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей. Рус. мед. журн. 2002; 10 (5): 255–261.
2. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Мецержакова Н.Н. Пути повышения кооперативности больных бронхиальной астмой. Астма.ru 2001; 0: 25–28.
3. Agertoft L., Pedersen S. Influence of spacer device on drug delivery to young children with asthma. Arch. Dis. Child. 1994; 71: 217–220.
4. Balbi B., Majori M., Bertacco S. et al. Inhaled corticoids in stable COPD patients. Do they have effects on cells and molecular mediators of airway inflammation? Chest 2000; 117: 1633–1637.
5. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: S1–S53.
6. Bisgaard H., Anhoj J., Klug B., Berg E. A non-electrostatic spacer for aerosol delivery. Arch Dis Child 1995; 73: 226–230.
7. Bousquet J. Introduction ModuliteT: simplifying the changeover. Respir. Med. 2002; 96 (suppl.D): S1–S2.
8. Bousquet J., Cantini L. Clinical studies in asthmatics with a new non-extrafine HFA formulation of beclomethasone dipropionate (BDP ModuliteT). Ibid. S17–S27.
9. Brambilla G., Ganderton D., Garzia R. et al. Modulation of aerosol clouds produced by pressurised inhalation aerosols. Int. J. Pharm. 1999; 186: 53–61.
10. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. On behalf of the ISOLDE study investigators. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. Br. Med. J. 2000; 320: 1297–1303.
11. Cochrane M.G., Bala M.V., Downs K.E. et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy. Patient compliance, devices, and inhalation technique. Chest 2000; 117: 542–550.
12. Confalonieri M., Mainardi E., Della Porta R. et al. Inhaled corticosteroids reduce neutrophilic bronchial inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1998; 53: 583–585.
13. Donnell D., Harrison L.I., Ward S. et al. Acute safety of the CFC-free propellant HFA-134a from a pressurized metered dose inhaler. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1995; 48: 473–477.
14. Ganderton D., Lewis D., Meakin B. et al. Pharmaceutical aerosol composition. WO Pat. Appl. 1998; № 98/56349.
15. Ganderton D. Targeted delivery of inhaled drugs: current challenges and future goal. J. Aerosol Med. 1999; 12 (suppl.1): S3–S8.
16. Ganderton D., Lewis D., Davies R. et al. ModuliteT: a means of designing the aerosols generated by pressurized metered dose inhalers. Respir. Med. 2002; 96 (suppl.D): S3–S8.
17. Girbino G., Lauriello G., Ando F., Cantini L. Beclomethasone dipropionate given to adult asthmatics through a new spacer device: effects of high-dose administration. Adv. Ther. 1996; 13: 220–229.
18. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO Workshop Report: NIH Publication № 02-3659. The 2002 report is available on www.ginasthma.com.
19. Haachtela T., Jarvinen M., Kava T. et al. Comparison of a beta2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. N. Engl. J. Med. 1991; 325: 388–392.
20. Harrison L.I., Donnell D., Simmons J.L. et al. Twenty-eight-day double-blind safety study of an HFA-134a inhalation aerosol system in healthy subjects. J. Pharm. Pharmacol. 1996; 48: 596–600.
21. Hayman G. Why the environment matters. Br. J. Clin. Pract. 1995; 49 (suppl.): 2–6.
22. June D. Achieving to change: challenges and successes in the formulation of CFC-free MDIs. Eur. Respir. Rev. 1997; 7 (41): 32–34.
23. Leach C.L. Safety assessment of the HFA propellant and the new inhaler. Ibid. 35–36.
24. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. Eur. Respir. J. 1998; 12: 1346–1353.
25. Lefrancois G., Rocca-Serra J.P., Umile A. A new non-ultra-fine BDP HFA-134a formulation: clinical equivalence of efficacy and safety vs CFC formulation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (suppl.): A441.
26. Lipworth B.J. Targets for inhaled treatment. Respir. Med. 2000; 94 (suppl.D): S13–S16.
27. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1902–1909.
28. Matthys H., Umile A. Holding chambers for pMDI use. Drugs Exp. Clin. Res. 1997; 23 (5/6): 183–189.
29. Matthys H. CFCs and their effect on the ozone layer: the Montreal Protocol and consequences for physicians. Eur. Respir. Rev. 1997; 7 (41), 29–31.
30. Molina M.J., Rowland F.S. Stratospheric sink for chlorofluoromethanes: chlorine atom catalyzed destruction of ozone. Nature 1974; 249: 810–814.
31. Nelson H.S., Busse W.W., de Boisblanc B.P. et al. Fluticasone propionate powder: oral corticosteroid-sparing effect and improved lung function and quality of life in patients with severe chronic asthma. J. Allergy. Clin. Immunol. 1999; 103: 267–275.
32. Newman S.P., Weisz A.W.B., Talaee N. et al. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. Thorax 1991; 46: 712–716.
33. Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. Lancet 1998; 351: 773–780.
34. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1948–1953.
35. Rocca-Serra J.P., Vicaut E., Lefrancois G., Umile A. Efficacy and tolerability of a new non-extrafine formulation of beclomethasone HFA-134a in patients with asthma. Comparison with beclomethasone CFC. Clin. Drug Invest. 2002; 22: 653–665.
36. Secretariat of the Montreal Protocol. Montreal protocol on substances that deplete ozone layer- 1987 [online]. Available from URT: <http://www.montrealprotocol.org>.
37. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 332–336.
38. Tansey T. The technical transition to CFC-free inhalers. Br. J. Clin. Pract. 1997; suppl.; 89: 22–27.
39. Tashkin D.P. New devices for asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1998; 101: S409–S416.
40. United Nations Environment Programme Technology and Economic Assessment Panel of the Montreal Protocol on substances that deplete the ozone layer. Part III Update of the 1994 T.O.C. Aerosols Report and the MDI Transition Strategy, TEAP 1996.
41. Vecchiet L., Pieralisi G., Ambrosi L. et al. Inhaled beclomethasone dipropionate administered through a new spacer device: a controlled clinical study. Adv. Ther. 1996; 13: 335–346.
42. Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353: 1819–1823.
43. Woodcock A., Acerbi D., Poli G. ModuliteT technology: pharmacodynamic and pharmacokinetic implications. Respir. Med. 2002; 96 (suppl.D): S9–S15.

Поступила 14.05.03

М.А.Бородина, Л.А.Мерзликин, В.В.Щетинин, С.Г.Иванов, В.И.Бородина

О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Институт повышения квалификации, клиническая больница № 6 Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Минздраве РФ;
Медицинский центр Управления делами Президента РФ, Москва

Синдром легочной гипертензии занимает существенное место в современной терапевтической клинике, являясь одной из сложных и до конца нерешенных проблем современной медицины. Вовлечение в патологический процесс малого круга кровообращения с формированием патогенетического звена легочной гипертензии различной степени выраженности часто определяет тяжесть течения, характер и прогноз при различных заболеваниях органов дыхания и кровообращения [8,22,41,42,47,50].

Актуальность проблемы легочной артериальной гипертензии усугубляется возрастающей во всем мире частотой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), представляющей наибольшую угрозу при развитии нарушений легочной и внутрикардиальной гемодинамики [1,8,17,46]. В связи с высокой распространенностью, неуклонным ростом заболеваемости и смертности и колоссальным экономическим ущербом, наносимым обществу, проблема ХОБЛ из пульмонологической переходит в кардиопульмонологическую [2,42,44]. Особенное неблагоприятное положение этой тенденции придают данные о поздней диагностике ХОЗЛ. По данным Европейского респираторного общества лишь в 25% случаев заболевания диагностируются своевременно [27,33].

Гемодинамические нарушения малого круга кровообращения (МКК) в конечном итоге определяют прогноз жизни больных ХОБЛ, который особенно неблагоприятен при стабилизации легочной гипертензии и развитии правожелудочковой недостаточности [25,68]. Хроническое легочное сердце (ХЛС) составляет около 1/3 всех заболеваний сердца. По распространенности и частоте летальных исходов в последние 10–15 лет декомпенсированное ХЛС занимает 3-е место после острого инфаркта миокарда и гипертонической болезни, составляя до 30% летальности от недостаточности кровообращения [5]. По данным патолого-анатомических исследований умерших от ХОБЛ легочное сердце обнаруживается в 80–82,1% [43].

Однако термин "хроническое легочное сердце", предложенный экспертами ВОЗ (1960), не удовлетворяет клиницистов вследствие того, что легочная гипертензия, изменения в легочных сосудах и правом желудочке сердца развиваются раньше, чем клинически, рентгенологически, электрокардиографиче-

ски определяется гипертрофия правой половины сердца. Поэтому правильно ставится вопрос о раннем выявлении легочной гипертензии (ЛГ) — как ранней стадии ХЛС.

Важность определения давления в системе легочной артерии при оценке гемодинамики МКК обусловлена тем, что геометрические параметры и функциональные особенности легочных сосудов определяют взаимоотношение между давлением и кровотоком в МКК, влияя как на функции сердца, так и на функции легких [15,35,45,46]. Некоторые авторы полагают, что для правильной оценки гемодинамических изменений в МКК недостаточно учитывать только уровень давления в легочной артерии, но необходимо измерять сердечный выброс [5,29]. Согласно одним исследованиям у больных ХОБЛ компенсаторное увеличение минутного объема сердца (МОС) и перестройка центральной гемодинамики по гиперкинетическому типу происходят на ранних стадиях за счет нарастания числа сердечных сокращений при достаточной контрактильной способности миокарда [11,38]. Другие авторы, напротив, считают, что при этих заболеваниях происходит снижение МОС, которое связано с уменьшением венозного возврата крови к сердцу и понижением сократительной способности миокарда [5,15,24,52].

За последние годы в связи с широким применением неинвазивных высокоинформативных методов выявления и оценки степени выраженности синдрома ЛГ получены новые данные о механизмах развития ЛГ при бронхолегочной патологии. Патогенез ХЛС сложен и включает много факторов, ведущих к повышению легочного сосудистого сопротивления и гипертонии малого круга [27,58,67].

У больных ХОБЛ ведущую патогенетическую роль играет обструкция бронхов, возникающая вследствие рецидивов хронического воспаления и вовлечения в процесс терминального отдела дыхательных путей. Причиной, вызывающей изменения легочной гемодинамики при бронхиальной обструкции, является альвеолярная гипоксия при нарастающей неравномерности альвеолярной вентиляции [41,42]. Насыщение крови кислородом ниже 85% обычно вызывает повышение давления в легочной артерии. Феномен спазма мелких легочных артерий в ответ на

альвеолярную гипоксию, описанный в классическом труде Эйлером и Лильестрандом в 1946 г., приводит к возрастанию общего легочного сосудистого сопротивления и повышению давления в МКК [26,48,55]. По мере прогрессирования воспалительно-склеротического процесса в легких альвеолярная гипоксия ведет не только к повышению давления в системе легочной артерии, но и способствует развитию артериальной гипоксемии и тканевой гипоксии, усугубляя течение ЛГ [35,50]. Эффект гипоксии может быть усилен ацидозом, который также оказывает прямое, хотя менее выраженное влияние на легочные сосуды. В результате гипертрофии гладкой мускулатуры легочной артерии и периферических легочных сосудов легочное сосудистое русло становится более ригидным и менее реактивным к изменениям сердечного выброса. В этих условиях правые отделы сердца, и в первую очередь правый желудочек, испытывают перегрузку давлением, а затем при появлении недостаточности трехстворчатого клапана развивается перегрузка объемом, что приводит к гипертрофии и дилатации правого сердца [7,15,44]. С развитием правожелудочковой недостаточности, которая является терминальной стадией ХЛС, выживаемость больных сокращается до 1,5–2 лет [34,47].

Спорным вопросом, по мнению ряда исследователей, остается роль ЛГ в развитии декомпенсации правого желудочка [2,39]. *Н.Р.Палеев и соавт.* [35] считают возникновение стойкой ЛГ при ХОБЛ признаком истощения компенсаторных возможностей МКК, при этом гипертрофию правого желудочка рассматривают как поздний и необязательный признак этих заболеваний, а термин ХЛС недостаточным для отражения сущности сердечно-легочных расстройств; их адекватно отражает термин "вторичная легочная гипертензия". По мнению *Н.В.Путова и Н.И.Егурнова* [39], значение ЛГ при заболеваниях легких сильно преувеличено. Это в значительной степени объясняется тем, что имеются трудности для прямого измерения давления в легочной артерии в условиях терапевтической клиники, а многочисленные неинвазивные методы не дают точных данных.

В последнее 10-летие появились новые данные о развивающемся при легочном сердце процессе ремоделирования легочных сосудов и правого желудочка, многие годы остававшемся вне поля зрения интернистов [23]. В основе этого процесса лежит обусловленная гипоксемией ЛГ и опосредованное ею изменение уровня нейрогормонов. Значительно повышается активность основных гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ангиотензина II и альдостерона [3,16,66]. Установлено, что уровень компонентов РААС и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), продуцируемого эндотелиальными клетками сосудов, коррелирует со степенью гипоксии, а декомпенсированное легочное сердце и дыхательная недостаточность сопровождаются у части больных увеличением активности как плазменных, так и тканевых компонентов РААС [5]. Согласно со-

временным представлениям, повышение активности РААС является основным фактором развития фиброза и гипертрофии. При легочно-сердечной недостаточности альдостерон обладает целым спектром нежелательных воздействий. Результаты исследований свидетельствуют о том, что на клеточном уровне данному нейрогормону отводится важная роль в активации фибробластов и развитии периваскулярного/интерстициального миокардиального фиброза, а значит и ремоделирования сердца и сосудов. Развитие миокардиального фиброза изменяет жесткость миокарда, ведет к развитию диастолической дисфункции и сердечной недостаточности. Именно прогрессирование ЛГ запускает механизм сосудистого ремоделирования правого желудочка, приводящего к развитию легочного сердца. Это утверждение делает клинически перспективной идею комбинированной длительной блокады действия РААС [3].

В настоящее время установлена важнейшая роль эндотелия легочных сосудов в изменениях легочного кровотока при ХЛС, так как эндотелий легких метаболизирует вазоактивные вещества (ангиотензин I, брадикинин, простагландины) в зависимости от напряжения кислорода [14,58,61,69]. Этот процесс является кальцийзависимым [63]. Эндотелий сосудов легких продуцирует 3 мощные вазодилатирующие субстанции: простациклин, эндотелий гиперполяризующий фактор и эндотелий расслабляющий фактор (ЭРФ). Освобождению из эндотелиальных клеток простагландинов и ЭРФ способствует брадикинин, являясь прямым вазодилататором. Показано, что простациклин вызывает селективную легочную вазодилатацию у пациентов со вторичной ЛГ на фоне фиброза легких, также ингибирует коагуляцию посредством дезагрегации тромбоцитов, что представляет значительный практический интерес. Уменьшение вазодилатации при гипоксии может быть обусловлено как снижением высвобождения ЭРФ, так и уменьшением восприимчивости этой субстанции гладкими мышцами сосудов [56,59,62].

Делаются попытки применения для лечения ЛГ антагонистов рецепторов эндотелина (босентана, ситаксентана). Эндотелин-1 вызывает легочную и системную вазоконстрикцию, обладает отрицательным инотропным эффектом. Эндотелин-1 вырабатывается при увеличении количества эндотелиальных клеток сосудов легких, которое отражает пониженную продукцию NO эндотелием. Действие эндотелина-1 на рецепторы поверхности гладкомышечных клеток сосудов вызывает спазм легочных сосудов и гипертрофию их стенки. Показана тесная связь между высоким уровнем эндотелина-1 в плазме крови, усилением экспрессии рецепторов эндотелина-1 на поверхности эндотелия легочных сосудов и развитием ЛГ и гипертрофии правого желудочка сердца [56]. В работе *Т.В.Мартынюк и соавт.* [28] проводилось изучение дисфункции эндотелия у 22 больных первичной ЛГ и 14 пациентов со вторичной ЛГ. Выявленное повышение уровней вазоконстрикторных

веществ (метаболита тромбосана A_2 и эндотелина-1) и снижение метаболита простаглицлина подтверждает механизм развития констрикции мелких легочных артерий, а также ремоделирования легочных сосудов с гипертрофией интимы и меди сосудистой стенки независимо от этиологии ЛГ. В связи с крайне высокой стоимостью лечения и неполной изученностью вопрос о внедрении в клиническую практику принципиально новых классов препаратов на сегодняшний день остается открытым [44].

Исследованиями зарубежных и отечественных авторов убедительно доказана несомненная роль в патогенезе ЛГ микроциркуляторных расстройств, которые могут выявляться еще при отсутствии клинических, рентгенологических, электрокардиографических признаков ЛГ и перегрузки правых отделов сердца у больных с бронхообструктивным синдромом при нормальных показателях давления и объемного кровотока [26,40]. Большое значение в увеличении сопротивления кровотоку в легких и нарастании ЛГ приобретает компенсаторный эритроцитоз, наряду с которым наблюдаются структурные и функциональные изменения важнейших клеточных элементов крови. При морфологическом исследовании наблюдается набухание и дегрануляция тромбоцитов с высвобождением биологически активных веществ, в частности вазоактивных веществ, способствующих повышению давления в МКК [40]. По мнению многих авторов, медиаторами гипоксической вазоконстрикции могут быть гистамин, ангиотензин, катехоламины, серотонин, простагландины, молочная кислота и некоторые другие вещества [12,43,64].

В связи с нерешенностью проблемы изучения состояния легочно-сердечной гемодинамики у пульмонологических больных наиболее перспективными представляются неинвазивные ультразвуковые методы исследования — эхокардиография и доплерокардиография, дающие возможность диагностики начальных проявлений ЛГ и легочного сердца [1,30,32,42,51]. Основной вклад доплеровской эхокардиографии при ХЛС заключается в возможности точной диагностики повышения давления в легочной артерии даже при минимальной трикуспидальной регургитации, особенно на ранних этапах заболевания, когда гемодинамические нарушения нередко маскируются сопутствующей дыхательной недостаточностью [9,31,53]. Учитывая, что в основу общепринятого понятия "легочное сердце" положено именно наличие гипертрофии миокарда и размеров правого желудочка у пульмонологических пациентов, точное определение толщины миокарда и размеров полости правого желудочка у данных больных имеет особое значение [6]. Адекватность определения давления в легочной артерии по результатам эхокардиографии с расчетом функциональных объемов правого желудочка для оценки степени выраженности ЛГ подтверждается данными авторов, показавших значительную корреляцию данных, получаемых при эхографии и катетеризации легочной артерии, и даже лучшую вос-

производимость эхографических данных по сравнению с катетеризационной манометрией при гипоксической ЛГ [10].

При длительном повышении давления в системе легочной артерии закономерно возникает дисфункция правого желудочка и нередко левого желудочка. *Н.В.Путлов* [39] отмечает, что ХЛС не следует рассматривать как поражение только правых отделов сердца. Однако для возникновения дисфункции или гипертрофии левого желудочка у больных с ХЛС авторы не находят однозначного объяснения. Спорность вопроса о влиянии ЛГ на функцию левого желудочка обсуждается в работах *Н.Н.Дундукова и соавт.* [18], *Н.А.Кузубовой* [26]. Авторы высказывают сомнения, что ухудшение функции левого желудочка вызвано ХОЗЛ. *Б.Я.Барн* [4] считает, что миокард левого желудочка при ХОЗЛ поражается, но его гипертрофии при этом не обнаруживается, хотя показатели насосной функции левого желудочка снижены уже на ранних этапах дыхательной недостаточности. Изменения левого желудочка связывают со смещением межжелудочковой перегородки при ее гипертрофии или дилатации правого желудочка на фоне увеличения давления в нем, метаболическими нарушениями в условиях гипоксии, изменениями внутригрудного давления [24,37]. Кроме того, развитию дистрофических изменений миокарда могут способствовать токсикоаллергические воздействия на миокард, а также длительное применение адреномиметиков и кортикостероидов. В настоящее время высказывается мнение о наличии общего фактора, влияющего на изменение функции обоих желудочков. Установлена зависимость между насыщением артериальной крови кислородом, фракцией изгнания левого желудочка, нарушением функции правого и процессом фиброза в обоих желудочках [54,60]. При анализе гемодинамических изменений на ранних стадиях ХЛС выявляется диастолическая дисфункция правого желудочка [36], которая усугубляет признаки легочного или системного застоя [13,19], ведет к повышению давления в предсердиях [57,65,67]. При стабильной ЛГ происходит дальнейшее увеличение объемов, уменьшается фракция изгнания правого желудочка, снижается сократительная функция левого желудочка [20,21,35].

Вместе с тем, несмотря на большое количество работ, посвященных этой проблеме, многие механизмы декомпенсации правого желудочка остаются дискуссионными, особенно в тех случаях, когда давление в легочной артерии нормальное или незначительно повышенное. Развитие гипертрофии и недостаточности правого желудочка может наблюдаться при относительно невысоком давлении в легочной артерии, когда среднее давление в ней не превышает 40–50 мм рт.ст., гипертрофия и дилатация нередко развиваются одновременно, а в некоторых случаях и вовсе имеется дилатация без гипертрофии и ЛГ. Есть основания полагать, что эти изменения являются результатом сложных влияний на миокард и в целом на сердечно-

сосудистую систему разнообразных факторов: гипоксемии, гиперкапнии, нарушений кислотно-щелочного равновесия и электролитного состава крови, повышенного выброса в кровь биологически активных веществ, гормонов, а также продуктов воспаления из патологического очага [31].

В последние годы накапливаются сведения о роли наследственных факторов в развитии правожелудочковой недостаточности у больных ХОЗЛ — наследственные патологические изменения сократительной способности миокарда правого желудочка были выявлены у коренного населения высокогорных районов Памира. Полученные данные свидетельствуют о причастности аутоиммунных реакций к снижению сократительной способности миокарда правого желудочка. Отмечено появление в крови антител к мембранным белкам кардиомиоцитов и выраженная сенсibilизация к сердечному антигену, что свидетельствует о возникновении аутоиммунных процессов.

Таким образом, разрозненные и нередко противоречивые данные многочисленных работ не отражают в полной мере всех сложных звеньев патогенеза формирования ЛГ при ХОЗЛ, что требует дальнейшего углубленного изучения с использованием современных высокоинформативных методов диагностики [64].

ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.Н. и др. ХОБЛ. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9–34.
2. Александров А.Л., Некласов Ю.Ф., Александрова Н.И. и др. Частота и выраженность легочной гипертензии у больных с заболеваниями легких и сердца. Клини. мед. 1990; 5: 71–74.
3. Арутюнов Г.П., Корсунская М.И., Чернявская Т.К. и др. Клиническая эффективность и безопасность длительной комбинированной блокады действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Тер. арх. 2000; 10: 52–56.
4. Барт Б.Я., Пащикова Т.Л., Баццинский С.Е., Осипов М.А. Функция левого желудочка у больных с ХНЗЛ. Кардиология 1987; 3: 66–68.
5. Бодруг Н.И. Дифференцированные методы медикаментозного лечения и профилактики застойной сердечной недостаточности у больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1994.
6. Бородин М.А., Муколина В.Н., Бородин В.И. и др. Ранняя диагностика легочного сердца у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. В кн.: Научные достижения в практическое здравоохранение: Материалы 5-й науч.-практ. конф. Института повышения квалификации Федерального управления "Медбиоэкстрем" при МЗ РФ. М.; 2002. 161–163.
7. Валяев Д.Н. Оценка гемодинамики правого отдела сердца и малого круга кровообращения у больных ХНЗЛ. В кн.: Современная диагностика в практическом здравоохранении: Тезисы докладов Юбилейной науч.-практ. конф. Самара; 1996. 85–87.
8. Волкова Л.И., Штейнгардт Ю.Н. Легочная гипертензия при хроническом бронхите. Томск; 1987.
9. Воробьев Л.П., Маев И.В., Мерзликін Л.А. Особенности легочной гемодинамики у больных хроническим бронхитом по данным Допплер-эхокардиографии. Сов. мед. 1991; 10: 51–53.
10. Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Аббасов Н.А. и др. Значение некоторых косвенных методов диагностики легочной гипертензии. Пробл. туб. 1991; 10: 28–30.
11. Гельфер Л.Ф. О взаимоотношениях газообмена, микроциркуляции, кининов крови у больных ХНЗЛ с дыхательной недостаточностью. Тер. арх. 1986; 4: 21–23.

12. Гендлин Г.Е., Карбиненко А.А., Киркин Б.В. и др. Гемодинамика и толерантность к физической нагрузке у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Воен.-мед. журн. 1986; 3: 22–26.
13. Глотов М.Н., Мазур Н.А. Диастолическая функция левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1994; 1: 89–93.
14. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. Там же 2001; 2: 50–59.
15. Данилов Л.Н. Легочная гипертензия при обструктивном синдроме (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л.; 1987.
16. Демихова О.В., Дегтярева С.А. Хроническое легочное сердце: применение ингибиторов АПФ. Лечащий врач 2000; 7: 19–20.
17. Диагноз в пульмонологии. (Дискуссия за круглым столом). Тер. арх. 1990; 3: 7–15.
18. Дундуков Н.Н., Александров А.Л., Перлей В.Е. Систолическая архитектура левого желудочка сердца у больных хроническим обструктивным бронхитом. В кн.: 3-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Тезисы докладов. СПб; 1992. № 501.
19. Жаринов О.И., Антоненко Л.Н. Нарушение расслабления миокарда: патогенез и клиническое значение. Кардиология 1995; 4: 57–60.
20. Жданов В.Ф., Александров А.П., Перлей В.Е., Дундуков Н.Н. О некоторых итогах изучения хронического легочного сердца. В кн.: Современные проблемы клинической и практической пульмонологии. СПб; 1992. 63–73.
21. Заволовская Л.И. Ремоделирование системы кровообращения и дыхания у больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
22. Заволовская Л.И., Орлов В.А. Современный взгляд на патогенез легочной гипертензии, формирование хронического легочного сердца и некоторые аспекты терапии. Пульмонология 1996; 1: 62–68.
23. Заславская Л.И. Ремоделирование системы кровообращения и дыхания у больных хроническим бронхитом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
24. Кошля В.И. Гемодинамические и гуморальные факторы развития хронической сердечной недостаточности у больных ревматическими пороками сердца и хроническими обструктивными заболеваниями легких в процессе длительного амбулаторного наблюдения и лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1989.
25. Кудайбердиев З.О. О диагностике гипертрофии правого желудочка при легочном сердце у больных хроническим бронхитом. Клини. мед. 1991; 5: 90–94.
26. Кузубова Н.А. Роль микроциркуляторных и гемореологических изменений в патогенезе бронхиальной астмы, хронического обструктивного бронхита и их лечебная коррекция тренталом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1986.
27. Куценко М.А., Новиков Ю.К. Лечение хронического бронхита. Рус. мед. журн. 2001; 9 (5): 173–176.
28. Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией. Кардиология 1997; 10: 25–30.
29. Матковский С.К. Нарушения гемодинамики и методы их медикаментозной коррекции на различных этапах формирования легочного сердца: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1993.
30. Мерзликін Л.А., Воробьев Л.П., Маев И.В. Количественная оценка легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным бронхитом по данным доплероэхокардиографии. В кн.: Материалы 1-го Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания. Киев; 1990; 424.
31. Мерзликін Л.А. Клинико-функциональные взаимоотношения и вопросы терапии синдрома легочной гипертензии при некоторых заболеваниях внутренних органов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1997.
32. Мухарлямов Н.М. Клиническая ультразвуковая диагностика: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1987; т.1: 132–136.
33. Ноников В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких: современные подходы к терапии. Consilium Medicum 2001; 3 (12): 584–587.

34. Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Черейская Н.К. Легочная гипертензия и поражение сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких. Кардиология 1985; 10: 58–63.
35. Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Черейская Н.К. Легочные гипертензии при заболеваниях легких. В кн.: Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. М.; 1990; т.3: 245–287.
36. Перлей В.Е., Дундуков Н.Н., Рыбкина Т.В. Диастолическая функция правого желудочка сердца у пульмонологических больных по данным импульсной эходоплерокардиографии. Кардиология 1992; 2: 75–78.
37. Перлей В.Е., Дундуков Н.Н. Функция межжелудочковой перегородки у пульмонологических больных. Пульмонология 1993; 2: 49–52.
38. Портнягин В.Ф., Григорьев Е.Г. О роли нарушений легочного и бронхолегочного кровообращения в развитии легочного сердца. В кн.: Хронический бронхит и легочное сердце. Л.; 1983. 134–136.
39. Путлов Н.В., Егурнов Н.И. Легочное кровообращение в норме и патологии. В кн.: Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. М.; 1989; т.1: 177–192.
40. Сахарчук И.И., Денисенко Г.Г., Дзедман М.И. Особенности нарушения микроциркуляции в процессе формирования хронического легочного сердца. Врач. дело 1990; 1: 53–59.
41. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце в терапевтической практике. М.; 1995.
42. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М: ЗАО "Изд-во БИНОМ", СПб: "Невский диалект"; 1998. 192–215.
43. Хроническое легочное сердце (актуальные вопросы лечения). Mikhail Chkolnik, Ahmed Tufigk Sheykhb, I.V. Butorov, P.F. Fuduley. <http://medicus.mednet.md/bibl/confmil/chkoln2.htm>.
44. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению легочного сердца. Рус. мед. журн. 2000; 8 (2): 83–87.
45. Черейская Н.К. Гемодинамика и сократительная функция миокарда у больных хроническим обструктивным бронхитом с легочной гипертензией. Тер. арх. 1991; 3: 51–57.
46. Черейская Н.К. Гемодинамика и функция миокарда при хроническом обструктивном бронхите, осложненном легочной гипертензией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1992.
47. Чучалин А.Г. Дыхательная недостаточность при обструктивных заболеваниях легких. Тер. арх. 1990; 3: 3–7.
48. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Функциональный диагноз у больных хронической обструктивной болезнью легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ", СПб: "Невский диалект"; 1998. 130–145.
49. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии. Тер. арх. 2001; 8: 28–33.
50. Шарапановский В.И. Нарушения газового состава крови, гемодинамики и пути их медикаментозной коррекции у больных хроническим обструктивным бронхитом: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1995.
51. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.; 1993.
52. Шишин В. И., Марусинов В.Е., Ямпольская Л.И., Северовстокова В.И. Состояние гемодинамики и метаболизма у больных в различные фазы течения бронхиальной астмы. Анестезиол. и реаниматол. 1986; 6: 47–50.
53. Щетинин В.В., Берестень Н.Ф. Кардиосовместимая доплерография. М.: Медицина; 2002.
54. Archer S.L., Weir E.K. Mechanisms in hypoxic pulmonary hypertension. In: Pulmonary circulation: Advances and controversies. Amsterdam: Elsevier; 1989. 87–107.
55. Euler U.S., Liljestrand J. Observation on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta Physiol. Scand. 1946; 12: 301–320.
56. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N. Engl. J. Med. 1993; 328 (24): 1732–1739.
57. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. Ibid. 1991; 325: 1557–1564.
58. Higenbottan T., Rod'iguez-Roisin R. Highlights on pulmonary hypertension: a commentary. Eur. Respir. J. 1993; 6 (7): 932–934.
59. Johns R.A., Linden J.M., Peach M.J. Endothelium-dependent relaxation and cyclic GMP accumulation in rabbit pulmonary artery are selectively impaired by moderate hypoxia. Circ. Res. 1989; 65: 1508–1515.
60. Kohama A., Tanouchi J., Masatsugu H. et al. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale. Chest 1990; 98: 794–800.
61. Mazmanian G.M., Baudet B., Brink C., Cerrina J. et al. Methylene blue potentiates vascular reactivity in isolated rat lungs. J. Appl. Physiol. 1989; 66: 7K–8K.
62. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature 1988; 333 (6174): 664–666.
63. Peach M.J., Singer H.A., Izzo I., Loeb A.L. Role of calcium in endothelium-dependent relaxation of arterial smooth muscle. Am. J. Cardiol. 1987; 59: 35A–43A.
64. Porcelli R., Ventura D., Mahoney W. et al. Role of histamine in regulating pulmonary vascular tone and reactivity. J. Appl. Physiol. 1981; 51: 1320–1325.
65. Rose C.E., Jr., Kimmel D.P., Gidine R.L. et al. Synergistic effects of acute hypoxemia and hypercapnic acidosis in conscious dogs. Renal dysfunction and activation of the renin-angiotensin system. Circ. Res. 1983; 53: 202–213.
66. Stauffer I.C., Gaash W.N. Recognition and treatment of left ventricular diastolic dysfunction. Progr. Cardiovasc. Dis. 1990; 32: 319–322.
67. Weidemann H.P., Matthay R.A. Cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Circulatory pathophysiology and management. Clin. Chest Med. 1990; 11 (3): 523–545.
68. Weir E.K. Pulmonary hypertension / Eds E.K.Weir, J.T.Reeves. New York: Futura; 1984.

Поступила 01.07.02

ПАМЯТИ ЛЬВА МИХАЙЛОВИЧА КЛЯЧКИНА



12 мая 2003 г. скончался заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Лев Михайлович Клячкин — выдающийся представитель отечественной терапии, пульмонологии, военно-полевой терапии, медицинской реабилитации, курортологии и физиотерапии.

Л.М.Клячкин родился 1 апреля 1925 г. в семье врачей. По окончании в 1944 г. в Ашхабаде Медицинского института он до конца Великой Отечественной войны находился в рядах действующей армии. В 1947 г. специализировался по физиотерапии под руководством выдающегося сибирского физиотерапевта проф. К.Н.Завадовского на базе Томского института физических методов лечения. В последующие годы служил в военных госпиталях, успешно закончил адъюнктуру Военно-медицинской академии и сформировался как терапевт широкого клиничес-

кого диапазона, вооруженный и современными знаниями по физиотерапии. Будучи физиотерапевтом крупного туберкулезного госпиталя, Л.М.Клячкин разрабатывал вопросы применения физических факторов при лечении легочного туберкулеза. В дальнейшем изучал патологию внутренних органов при ожоговой болезни, посвятив этой проблеме кандидатскую и докторскую диссертации, последнюю он защитил в 1964 г.

В 1964—1983 гг. Л.М.Клячкин руководил основанной им кафедрой госпитальной и военно-полевой терапии Военно-медицинского факультета при Саратовском медицинском институте. В этот период он изучал проблемы свертывания крови и фибринолиза, патологию внутренних органов при травме, вопросы пульмонологии. Вопросы курортологии и физиотерапии внутренних болезней всегда были в поле его зрения. Руководимая им кафедра терапии была единственной, которая вела факультативный курс лекций и практических занятий по физиотерапии. В отличие от большинства своих коллег-терапевтов Л.М.Клячкин сам читал лекции по физиотерапии и курортологии терапевтических больных, систематически включал эти вопросы в проводимые им клинические разборы. Л.М.Клячкин был членом Всероссийского общества терапевтов, Всесоюзного общества физиотерапевтов и курортологов, членом редколлегии журнала "Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры".

В 1983 г. Л.М.Клячкин был назначен начальником кафедры физиотерапии и курортологии (позже — медицинской реабилитации и физических методов лечения) Военно-медицинского факультета при ЦОЛИУВ (ныне Государственного института усовершенствования врачей МО РФ). Кафедра была фактически организована им заново. На посту основателя и руководителя этой кафедры ярко проявились организаторские способности Л.М.Клячкина, его богатый клинический и педагогический опыт, глубокие познания в области физических методов лечения внутренних болезней и реабилитации больных. Им написано руководство по медицинской реабилитации больных с заболеваниями внутренних органов, вышедшее в издательстве "Медицина". Он разработал оригинальную методику последипломной подготовки врачей-курортологов, занимался вопросами организации физиотерапевтической помощи в военно-лечебных учреждениях, вместе с сотрудниками продолжал разработку вопросов реабилитации пульмонологических больных, больных ишеми-

ческой болезнью сердца. Л.М.Клячкин разрабатывал основы реабилитологии как новой медицинской дисциплины.

Л.М.Клячкин — автор около 600 научных работ, в том числе 17 монографий, учебника физиотерапии, выдержавшего два издания, руководства по патологии внутренних органов при травме (включая реабилитацию раненых). 26 его учеников защитили кандидатские диссертации и 10 — докторские. Им подготовлено 6 заведующих кафедрами. Оставив заведование кафедрой в 1989 г. он продолжал трудиться в качестве ее профессора. Л.М.Клячкин избирался в правления Всесоюзного и членом президиума правления Всероссийского общества пульмонологов, членом секции по пульмонологии ученого совета Минздрава РФ, был членом редколлегии журнала "Пульмонология" и членом Европейского общества пульмонологов. В 1999 г. Л.М.Клячкин избран действительным членом — академиком РАЕН.

Л.М.Клячкин награжден орденами "Знак почета" и "Отечественной войны II степени" и 20 медалями, в том числе "За боевые заслуги", медалью Монгольской Народной республики "За победу над Японией", серебряной медалью И.П.Павлова за вклад в развитие медицины и здравоохранение, Звездой Вернадского I степени, знаками "Отличнику здравоохранения" и за "Отличные успехи в работе" Минвуза СССР, удостоен почетного звания заслуженный деятель науки РФ, Почетный сотрудник ГИУВ МО РФ.

В 2001 г. Л.М.Клячкин выступал с Актовой лекцией на 11-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания.

Редколлегия журнала "Пульмонология" и сотрудники Государственного института усовершенствования врачей МО РФ выражают искреннее соболезнование семье, близким и коллегам профессора Л.М.Клячкина

Государственное учреждение Научно-исследовательский институт пульмонологии Минздрава РФ объявляет набор в клиническую ординатуру и аспирантуру по специальности "Пульмонология" (по свободному конкурсу и на коммерческой основе).

Институт готовит высококвалифицированных специалистов по пульмонологии (практических врачей и научных работников) под руководством академика РАМН А.Г.Чучалина.

Программа обучения включает в себя последние достижения мировой науки и практики в области диагностики, лечения и профилактики легочных заболеваний, в том числе расширяет знания врачей в смежных отраслях медицины — кардиологии, аллергологии, иммуноморфологии и генетики. В процессе обучения учащимся предоставляется возможность получить дополнительное образование на курсе доказательной медицины ФУВ РГМУ.

Заявки на обучение принимаются до 1 октября текущего года. Количество бюджетных мест ограничено.

Дополнительную информацию можно получить у Ученого секретаря НИИ пульмонологии Минздрава РФ доктора мед. наук *Васильевой Ольги Сергеевны* (контактный телефон: (095) 465-53-84. Адрес ин-та: 105077 Москва, 11-я Парковая ул., дом 32/61).

ПРОВЕДЕНИЕ ВСЕМИРНОГО ДНЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В РОССИИ

20 ноября 2002 г. в России в рамках всемирной инициативы был проведен Международный день хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), поддержанный Министерством здравоохранения РФ и Всероссийским научным обществом пульмонологов, а также региональными научными медицинскими обществами и органами здравоохранения.

Задачей Всемирного дня ХОБЛ в России было проведение мероприятий, направленных на повышение уровня знаний об этой болезни среди медицинских работников, населения и администраторов здравоохранения.

Москва. В рамках 1-го Российского конгресса "Профессия и здоровье" под председательством акад. РАМН главного пульмонолога России *А.Г.Чучалина* прошел симпозиум "Международный день ХОБЛ", в котором приняли участие ведущие специалисты страны в области заболеваний органов дыхания.

Главным пульмонологом Москвы *А.С.Белевским* подготовлены материалы для московской газеты "Тверская, 13", пресс-релиз в Интерфакс, телевизионные сюжеты и интервью. Проведена акция по проведению спирометрии у работников одной из больниц города.

Челябинск. Основные мероприятия были проведены на Челябинском тракторном заводе главным пульмонологом области *Г.Л.Игнатовой*. Были организованы передача по заводскому радио, публикация в заводской газете, прочитаны лекции для работников завода. В рамках мероприятия было осмотрено 146 человек, проведена сплошная спирография.

Екатеринбург. Главным пульмонологом области *И.В.Лещенко* проведена пресс-конференция с участием журналистов телеканалов и печатных изданий. Представлены материалы по результатам исследований, проведенных на крупном промышленном предприятии Свердловской области. Распространено 1500 анкет по самооценке возможности наличия ХОБЛ.

Самара. На базе городского пульмонологического центра проведена конференция для пациентов, пульмонологов и врачей общей практики. Состоялся круглый стол по проблемам курения и антитабачным программам. Студенты Самарского медицинского колледжа провели акцию в медицинских учреждениях города по разъяснению вреда от курения и отказу от него. Все мероприятия освещались в местной медицинской прессе. Мероприятия курировал научный руководитель городского пульмонологического центра *А.В.Жестков*.

Оренбург. Проведены лектории для больных, опросы с использованием анкет, подведены итоги конкурса "Брось курить".

Саратов. Проведена областная научно-практическая конференция, опубликованы материалы по ХОБЛ в местной прессе, проведена прямая линия по областному радио, передача по телевидению.

Владикавказ. Республиканским центром медицинской профилактики проведен семинар для врачей, организован специальный выпуск тележурнала "Аксиомы здоровья", 4 радиопередачи.

Астрахань. Распространены информационно-методические письма, организованы выступления ведущих специалистов в средствах массовой информации, изданы памятки о вреде курения.

Санкт-Петербург. НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета проведена школа пульмонолога, организованы 3 выступления в средствах массовой информации, опубликованы материалы о влиянии курения на лиц молодого возраста, проведено выборочное исследование распространенности курения среди больных бронхиальной астмой. В музее гигиены представлена экспозиция, посвященная заболеваниям органов дыхания, а также демонстрировался видеофильм. В газете "Домашний доктор" опубликована статья. Проведены пресс-конференции, опубликованы пресс-релизы.

Ярославль. Выпущен специальный выпуск газеты "Здоровья вам!", проведена беседа главного пульмонолога области по радио, подготовлен экспресс-бюллетень, а также размещены статьи в четырех номерах областной газеты "Здоровье". Проведены сеансы двусторонней телефонной связи ведущих специалистов с населением.

Пенза. Организованы выступления ведущих специалистов в средствах массовой информации, организована лекция на постоянно действующем семинаре для сельских врачей, проведены встречи с журналистами, организованы круглые столы, выпущены бюллетени.

Уфа. Проведены медицинские конференции по всей республике Башкортостан. Проведена акция "Брось курить и выиграй", мероприятия были освещены в местных СМИ: организованы выступления по радио и телевидению, выпущены памятки и брошюры.

Краснодар. В центре СКАЛ проведена массовая спирометрия, распространена информация о ХОБЛ. Подготовлен информационный сюжет.

Махачкала. Организованы выступления по радио, публикации в газетах, разработана памятка для больного, проведены уроки здоровья, организована пресс-конференция, круглый стол.

Брянск. Организованы пресс-конференции по радио и телевидению, а также публикации в печатных изданиях. Проведены совещания с директорами школ, прочитаны лекции в ряде профтехучилищ, школ, библиотек. Организована научно-практическая конференция.

Смоленск. Изданы информационные письма, памятки для населения, проведены радиобеседы, клиническая конференция, прочитаны лекции, проведена скрининговая пикфлоуметрия.



В рамках предстоящего ежегодного 13-го Конгресса Европейского респираторного общества, который состоится в Вене (Австрия) с 27 сентября по 1 октября 2003 г., планируется проведение целого ряда симпозиумов по таким направлениям респираторной медицины, как ХОБЛ, бронхиальная астма, пневмония, в том числе и атипичная, интенсивная пульмонология, имидж-диагностика в пульмонологии и т.д., а также специализированных школ по основным направлениям пульмонологии. Два симпозиума по проблемам астмы и ХОБЛ будут проводиться с синхронным переводом на русский язык. При организации курсов последипломного обучения специалистов в рамках предстоящего конгресса особое внимание будет уделено рентгенологическим методам диагностики легочных заболеваний, раку легкого, астмы, соннозависимым дыхательным расстройствам, респираторной физиологии, патофизиологии ХОБЛ и новым подходам в ее лечении, педиатрии в пульмонологии.

С программой и точным расписанием симпозиумов Вы можете ознакомиться на официальном сайте Европейского респираторного общества по адресу www.ersnet.org.

Регистрация для участия в конгрессе ERS

Если у Вас возникло желание посетить Конгресс ERS в Вене, то Вы можете зарегистрироваться непосредственно на официальном сайте ERS. При этом Вам желательно стать членом ERS, поскольку в этом случае Вы получите существенные скидки на проживание в стране и участие в Конгрессе. Кроме того, Вы можете отправить заполненную регистрационную форму по факсу в оргкомитет конгресса. Бланки регистрационной формы Вы можете загрузить с официального русскоязычного сайта Европейского респираторного общества, расположенного по адресу ers.pulmonology.ru. Дополнительную информацию о возможностях регистрации можно получить у национального делегата ERS от России Бабака Сергея Львовича, направив в его адрес письмо по электронной почте.

Оргкомитет 13-го конгресса ERS

ERS 2003 c/o Congrex Sweden AB
P.O.Box 5619, SE-114 86 Stockholm, Sweden
Tel: +46 8 459 66 00,
Fax: +46 8 661 91 25,
E-mail: ers2003@congrex.se

Организация поездки

С настоящего года Всероссийское научное общество пульмонологов и национальный делегат ERS от России проводят работу по формированию туристических групп для посещения ежегодных конгрессов ERS, а также национальных конгрессов пульмонологов. Специально уполномоченная туристическая компания "ИРНА Welcome" предоставляет участникам конгрессов визовую поддержку, а также услуги по резервированию билетов и бронированию гостиниц с существенными скидками. Для включения Вас в состав организуемых туристических групп необходимо выслать в адрес компании "ИРНА Welcome" заявку с указанием Вашей фамилии, имени, отчества, адреса, паспортных данных (общегражданский и заграничный) и контактных телефонов.

Льготная подписка на журнал "Пульмонология"

В рамках предстоящего 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания, который состоится с 10 по 14 ноября 2003 года в Санкт-Петербурге, журнал "Пульмонология" совместно с Европейским респираторным обществом планирует проведение акции по льготной подписке на журнал "Пульмонология". При этом специалисты, оформившие свое членство в ERS, смогут оформить годовую подписку на журнал "Пульмонология" с 30-процентной скидкой. Для оформления льготной подписки необходимо получить на стенде ERS подписной купон специального образца и представить его на стенд журнала. Льготные условия подписки распространяются на всех членов ERS независимо от вида членства.

Надеемся, что проводимая акция послужит для Вас дополнительным стимулом для вступления в Европейское респираторное общество и позволит регулярно получать актуальную информацию о развитии как отечественной, так и Европейской респираторной медицины.

Компания "ИРНА Welcome"

119048 Москва,
Комсомольский пр-т, 42, оф. 535
Тел.: (095) 245-94-62, Факс: (095) 245-93-76
E-mail: irnowell@comtv.ru

Рецидивирующие
инфекции уха, горла, носа
и дыхательных путей

РИБОМУНИЛ®

Сочетание двух равнозначных свойств

“Вакцина в таблетке”:

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

**Стимулятор естественной защиты
дыхательных путей:**

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

РИБОМУНИЛ® - *ключевое решение
проблемы рецидивирующих инфекций:*

- Профилактика и лечение респираторных инфекций у детей, в том числе сезонная профилактика простудных заболеваний в организованных детских коллективах
- Часто и длительно болеющие дети
- Клиническая целесообразность и экономически обоснованная альтернатива частому приему антибиотиков и противовоспалительных средств
- Прекрасная переносимость

Состав и форма выпуска

Таблетки, в упаковке 12 шт.

Пакетики для приготовления питьевого раствора, в упаковке 4 шт.

Отпускается по рецепту врача. Регистрационное удостоверение:

Таблетки: П № 011369/01-1999 от 07.09.1999.

Гранулы (пакетики): П № 011369/02-2001 от 16.07.2001.



Пьер Фабр
119048 Москва,
ул. Усачева, д. 33, стр. 1
тел.: (095) 745-26-50
факс: (095) 745-26-54

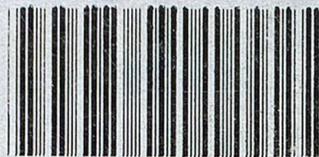
Серетид[™] Мультидиск[™]

Сальметерол / флутиказона пропионат

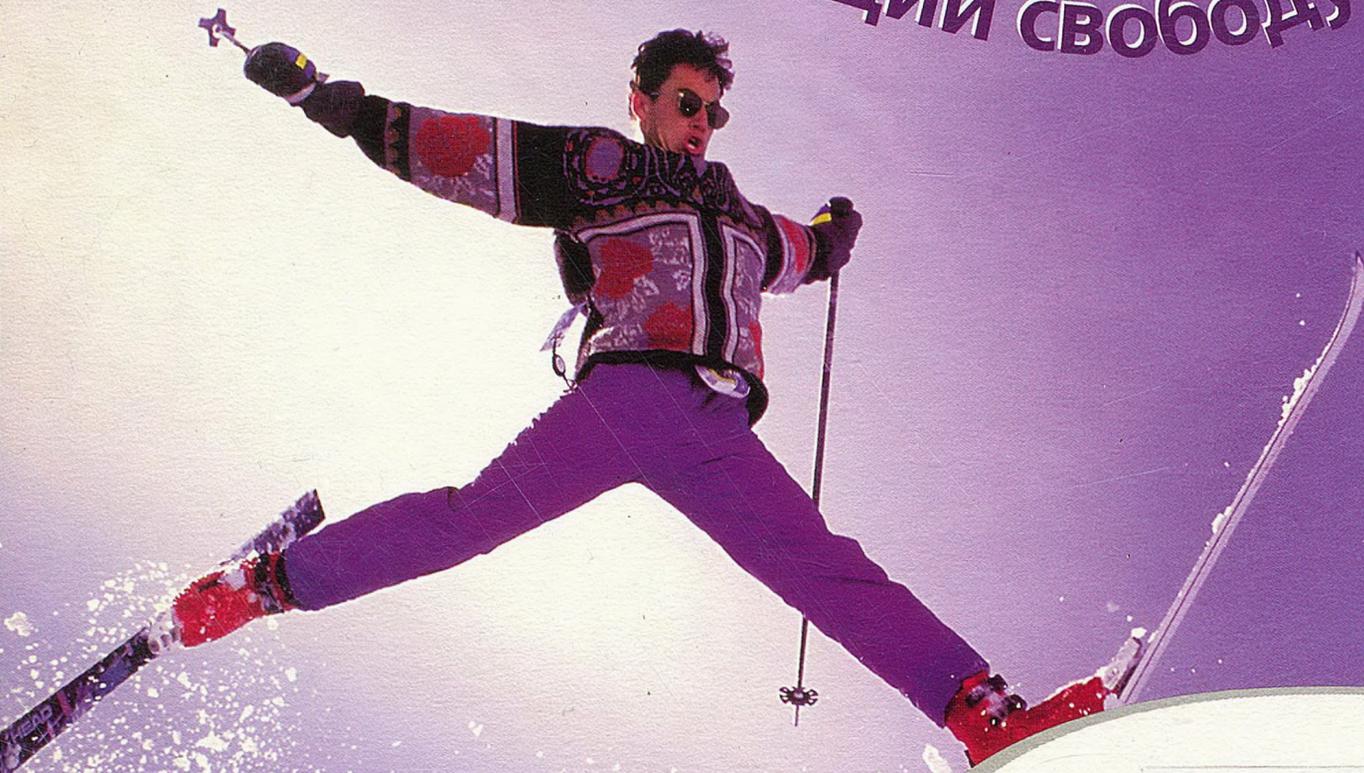
Подписной индекс – 73322

Для организаций – 80642

КОНТРОЛЬ АСТМЫ, ДАЮЩИЙ СВОБОДУ



00346624



- 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 (в виде сальметерола хинидиола) 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