

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

1'2003



2
1753780

1753780

Атровент®

Ваш первый ход

в медикаментозной терапии ХОБЛ



Представительство компании «Берингер»
119049, Москва, ул. Донская, д. 29/9, стр. 1
Тел.: +7 095 788 61 40, факс: +7 095 788 61 41
E-mail: info@mos.boehringer-ingelheim.com



Boehringer
Ingelheim

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



1'2003

Научно-практический журнал

Выходит 6 раз в год

Основан в 1990 году

Экологическая пульмонология

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, А.А.Овчинников,
М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев,
А.Л.Черняев, Н.Е.Чернеховская, Е.И.Шмелев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

"GLAXOSMITHKLINE" (Великобритания)

"BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH" (Австрия)

"AVENTIS PHARMA" (Франция, Германия, США)

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61

НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала "Пульмонология"

телефон/факс 465-48-77

E-mail: pulmo@dol.ru

<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

34
с
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 12.03.2003. Формат 84x108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.

Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1—1300). Заказ 98.

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

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

1753 780

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

- Величковский Б.Т. Патогенетическое значение пиковых подъёмов среднесуточных концентраций взвешенных частиц в атмосферном воздухе населённых мест

6

Оригинальные исследования

- Биличенко Т.Н., Чигирева Э.И., Ефименко Н.В., Минаева Л.Г., Осипов Ю.С. Загрязнение атмосферного воздуха и болезни органов дыхания у населения
- Косарев В.В., Жестков А.В., Лебедин Ю.С. Диагностика ингаляционного воздействия промышленных аэрозолей . . .
- Орлова Г.П., Яковлева Н.Г. Бронхообструктивный синдром при пылевых заболеваниях легких
- Суханова Г.И., Петраковская В.А., Киняйкин М.Ф. Возможности метода компьютерной дермографии в диагностике бронхообструктивного синдрома у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхоспазмом у курильщиков
- Бондарев А.В., Зарипов Р.А. Опыт синдромной диагностики болезней органов дыхания в рентгено-бронхологическом кабинете
- Черняев А.Л., Матвеев В.Ф., Синопальников А.И. Пороки развития легких у лиц молодого возраста под маской пневмонии
- Шмелев Е.И., Медведев А.В. Эффективность лечения гастроэзофагеального рефлюкса у больных бронхиальной астмой
- Черняк А.В., Авдеев С.Н., Пашкова Т.Л., Айсанов З.Р. Бронходилатационный тест у больных с хронической обструктивной болезнью легких
- Орлов С.Н., Рязжский Г.Г., Соколов А.С., Чучалин А.Г. Клеточные механизмы взаимодействия лекарственных препаратов при лечении бронхиальной астмы: роль геномных и внегеномных сигнальных систем
- Емельянов А.В., Елизарова Т.Е. Оценка эффективности и безопасности комбинированной ингаляционной терапии у больных бронхиальной астмой
- Воробьев П.А., Горбунова И.Б., Авксентьева М.В. Клинико-экономический анализ эффективности применения левофлоксацина (Таваник) у больных с внебольничной пневмонией
- Павлищук С.А., Лукошников Т.В., Туник Е.Н., Плотников С.В. Медико-социальное значение хронической обструктивной болезни легких на Кубани
- Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И., Иванова У.В., Ханова Ф.М., Деев И.А., Краюшкина Н.П., Петровская Ю.А., Сметаненко Т.В., Реутова Л.Ю. Эффективность и безопасность использования различных режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой
- Гембицкая Т.Е., Желенина Л.А., Фаустова М.Е., Сесь Т.П., Доценко Е.К., Орлов А.В. Эффективность терапии N-ацетилцистеином (Флуимуцил Zambon Group) бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе
- Бельтюков Е.К. Клинико-экономический анализ эффективности современной технологии ведения больных бронхиальной астмой в условиях локальной противоастматической программы
- Чучалин А.Г., Котляров П.М., Георгиади С.Г. Рентгенография и компьютерная томография в диагностике различных видов идиопатических интерстициальных пневмоний . . .

Обзоры

- Суховская О.А., Илькович М.М., Игнатиев В.А. Исследование качества жизни при заболеваниях органов дыхания
- Абросимов В.Н., Шутлов А.В. О влиянии лекарственных препаратов на одышку

96
100

CONTENTS

Editorial column

Editorial

- Velichkovsky B.T. Pathogenic role of peak growth of average daily concentrations of suspended particles in the atmospheric air of inhabitation

Original studies

- Bilichenko T.N., Chigireva E.I., Efimenko N.V., Minaeva L.G., Osipov Yu.S. Atmospheric air pollution and respiratory diseases in population
- Kosarev V.V., Zhestkov A.V., Lebedin Yu.S. Detection of inhaled exposure of industrial aerosols
- Orlova G.P., Yakovleva N.G. Bronchoobstructive syndrome in occupational lung diseases
- Sukhanova G.I., Petrakovskaya V.A., Kiniaykin M.F. Possibilities of a computed dermography method for detection of bronchoobstructive syndrome in chronic obstructive bronchitis patients and of bronchoconstriction in smokers
- Bondarev A.V., Zaripov R.A. An experience of syndrome diagnostics of respiratory diseases in a radiological-and-bronchological room
- Cherniaev A.L., Matveev V.F., Sinopalnikov A.I. Lung defects disguised by pneumonia in young people
- Shmelev E.I., Medvedev A.V. Efficacy of gastroesophageal reflux treatment in bronchial asthma patients
- Cherniak A.V., Avdeev S.N., Pashkova T.L., Aisanov Z.R. Bronchodilating test in patients with chronic obstructive pulmonary disease
- Orlov S.N., Ryazhsky G.G., Sokolov A.S., Chuchalin A.G. Cellular mechanisms of drug interaction in bronchial asthma therapy: a role of genomic and extragenomic signaling systems
- Yemelyanov A.V., Yelizarova T.E. An assessment of efficacy and safety of combined inhaled therapy of bronchial asthma patients
- Vorobiev P.A., Gorbunova I.B., Avksentieva M.V. Clinical and economical analysis of efficacy of levofloxacin (Tavanic) in patients with community-acquired pneumonia
- Pavlishchuk S.A., Lukoshnikova T.V., Tunik E.N., Plotnikov S.V. Medical and social burden of chronic obstructive pulmonary disease at Kuban
- Ogorodova L.M., Kobiakova O.S., Petrovsky F.I., Ivanova U.V., Khanova F.M., Deev I.A., Kraiushkina N.P., Petrovskaya Yu.A., Smetanenko T.V., Reutova L.Yu. Efficacy and safety of different combined therapeutic modes in patients with severe uncontrollable bronchial asthma
- Gembitskaya T.E., Zhelenina L.A., Faustova M.E., Ses T.P., Dotsenko E.K., Orlov A.V. Efficacy of N-acetylcysteine (Flumucil, Zambon group) for treatment of bronchoobstructive syndrome in cystic fibrosis
- Beltyukov E.K. Clinical-and-economical analysis of modern bronchial asthma management under a local antiasthmatic programme
- Chuchalin A.G., Kotlyarov P.M., Georgiadi S.G. Radiography and computed tomography in detection of various types of idiopathic interstitial pneumonia

Reviews

- Sukhovskaya O.A., Ilkovich M.M., Ignatiev V.A. A study of quality of life in respiratory diseases
- Abrosimov V.N., Shutov A.V. To medication influence on dyspnoea

<i>Пузырев В.П., Савюк В.Я. Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности альфа1-антитрипсина</i>	105	<i>Pusyrev V.P., Savyuk V.Ya. Molecular basis and clinical aspects of alpha1-antitrypsin deficiency</i>	
Заметки из практики		Practical notes	
<i>Юдин А.А., Курбачева О.М., Поletaева Т.А., Азеркович В.Н. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы и синдрома Чардж-Стросса (анализ клинического наблюдения)</i>	115	<i>Yudin A.A., Kurbacheva O.M., Poletaeva T.A., Azerkovich V.N. Differentiated diagnosis of bronchial asthma and Churg-Strauss syndrome (an analysis of clinical case)</i>	
Дискуссии		Discussions	
<i>Клеменов А.В., Александрова Д.Г., Миронов Н.Н., Щепетильников В.С. Поражение суставов при синдроме Гудпасчера: закономерность или ошибка диагноза?</i>	118	<i>Klemenov A.V., Alexandrova D.G., Mironov N.N., Schepetilnikov V.S. Joint lesion in Goodpasture's syndrome: is it consistent pattern or misdiagnosis?</i>	
Юбилейные даты		Anniversaries	
<i>К 70-летию узбекского НИИ фтизиатрии и пульмонологии . . .</i>	120	<i>By the 70th anniversary of the Uzbek Phthisiology and Pulmonology Research Institute</i>	
Рецензии		Book review	
<i>Федосеев Г.Б. Отзыв на книгу И.В.Ландышевой и С.Ю.Ландышева "Хроническое легочное сердце" (При хроническом обструктивном бронхите. Патогенез, диагностика, клиника, лечение)</i>	122	<i>Fedoseev G.B. A review of the I.V.Landysheva's and S.Yu.Landyshv's book "Chronic cor pulmonale" (in chronic obstructive bronchitis. Natural history, diagnosis, clinical manifestation, treatment)</i>	
Авторский указатель статей, опубликованных в журнале "Пульмонология" в 2002 г.	123	Author index of articles published in the "Pulmonology" journal in 2002	
Комментарии к "Манифесту врача за глобальную борьбу против табака"	127	Comments to a "Doctor's Manifest for global struggle against tobacco"	
Новости ERS	128	ERS news	

НА ОБЛОЖКЕ

ИВЕРСКАЯ ИКОНА ПРЕСВЯТОЙ БОГОРОДИЦЫ

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

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

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

Экологическая пульмонология относится к одному из наиболее актуальных разделов медицины. С 60-х годов особенно актуальными были проблемы, связанные с заболеваниями органов дыхания, которые находятся во внимании как международных, так и целого ряда национальных обществ. Поэтому эта тема становится одной из центральных при обсуждении на международных и национальных конгрессах.

Журнал "Пульмонология" провел рейтинговое исследование по статьям, которые были опубликованы в последние годы. Авторы, статьи которых заняли первые места, указали на то, что особый интерес привлекли как раз те статьи, которые касаются тех или иных аспектов экологической пульмонологии. Этот номер, который Вы держите в руках, посвящен этой актуальной теме и открывается передовой статьей одного из ведущих ученых, являющегося в нашей стране основоположником экологической пульмонологии, академика РАМН Бориса Тихоновича Величковского.

Актуальность этой темы особенно подчеркивается большими экологическими катастрофами последних лет. Самая крупная экологическая катастрофа связана, конечно, со взрывом на Чернобыльской атомной электростанции и последующей контаминацией радионуклидами обширных территорий бывшего Советского Союза и целого ряда западных стран. Перед учеными стояла принципиальная задача: найти связь между ростом легочных заболеваний у ликвидаторов аварии и выбросом в атмосферу содержимого атомной электростанции и образовавшейся пыли после взрыва на четвертом реакторе. В Институте пульмонологии были проведены исследования, установлены маркеры чернобыльской пыли и элементов, депонировавшихся в органах дыхания, в первую очередь у ликвидаторов и сотрудников, участвовавших в очистке загрязненных территорий.

Лето 2002 г. для Москвы ознаменовалось другой проблемой — массивные пожары, которые привели к задымленности и резкому изменению содержания в атмосферной среде таких агрессивных молекул, как угарный газ, диоксиды серы и азота. Это непосредственно сказалось на уровне заболеваемости органов дыхания, резко увеличилось число больных, которые поступали в стационары в связи с обострением бронхиальной астмы, хронических заболеваний органов дыхания, развитием бронхитов, пневмоний. Можно сказать, что осознание этих процессов является предельно важной задачей современной пульмонологии. В последние годы в России мы являемся свидетелями больших природных пожаров, прежде всего тайги, и как следствие задымленности целых регионов и областей России: Хабаровского, Приморского краев, Амурской области и др. Это является действительно серьезной экологической и медицинской проблемой, поэтому мы предлагаем Вашему вниманию новый, чрезвычайно важный номер журнала "Пульмонология", посвященный особенностям заболеваний органов дыхания, при которых экологический фактор является либо причиной возникновения, в том числе таких тяжелых болезней, как рак легкого и интерстициальный фиброз, либо триггерным механизмом, обуславливающим обострение существующих легочных заболеваний — астмы и хронических обструктивных болезней органов дыхания.

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

© ВЕЛИЧКОВСКИЙ Б.Т., 2003

УДК 614.715:616-92«5»

Б.Т.Величковский

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПИКОВЫХ ПОДЪЕМОВ СРЕДНЕСУТОЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ВЗВЕШЕННЫХ ЧАСТИЦ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ НАСЕЛЕННЫХ МЕСТ

Российский государственный медицинский университет, Москва

Плодотворное международное сотрудничество в области химической безопасности, в котором активное участие принимает и Россия, лишь в малой степени затрагивает изучение влияния на здоровье человека частиц пыли и дыма, взвешенных в воздухе. Это обусловлено тем, что взвешенные частицы, как правило, не являются индивидуальным химическим веществом. Нередко они имеют непостоянный химический состав. Вызываемые ими биологические эффекты обусловлены не только содержащимися в них химическими соединениями, но и физическим состоянием вещества — его высокой дисперсностью. Указанные особенности затрудняют изучение биологического значения взвешенных частиц. До последнего времени знания в этой области ограничивались только сведениями об опасности развития профессиональной пылевой патологии и возможности повышения смертности населения в результате чрезвычайно высокой задымленности городской атмосферы. Так, в декабре 1952 г. в Лондоне наблюдался худший за всю историю дымный смог, в результате чего умерли 4 тыс. человек.

Теперь положение изменилось. Как отечественными, так и зарубежными учеными были осуществлены эколого-эпидемиологические исследования по оценке риска для здоровья факторов среды и жизнедеятельности [1,4]. Установлены 3 фундаментальных факта. Во-первых, выявлен рост смертности населения в ближайшие 1–2 дня после подъема концентрации взвешенных частиц в атмосферном воздухе населенных мест, особенно касающийся лиц старше 60 лет. Дополнительная смертность обусловлена главным образом респираторными и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Во-вторых, анализ 15 таких исследований, проведенных в разных странах мира, опубликованный в 1996 г. *D.Dockery* и *C.A.Pope* [11], показал, что порог, ниже которого эффект отсутствует, не был обнаружен, даже когда запыленность атмосферного воздуха не превышала установленных нормативов. В-третьих, оказалось, что численность населения, под-

вергающегося воздействию взвешенных частиц, исчисляется десятками миллионов человек, а обусловленное ими количество дополнительных смертей во много раз больше, чем от воздействия всех вместе взятых канцерогенных веществ, выбрасываемых в атмосферный воздух (табл.1).

В Екатеринбурге и Нижнем Тагиле влияние пиковых подъемов запыленности атмосферного воздуха на смертность населения было установлено при средней концентрации взвешенных частиц 89 ± 75 и 103 ± 64 мкг/м³ и наибольшем увеличении среднесуточной концентрации до 900 и 567 мкг/м³, т.е. соответственно в 10 и 5,5 раза. Расчеты показали, что при подъеме запыленности воздуха на каждые 10 мкг/м³ средний прирост смертности составил в Екатеринбурге 0,7% от болезней органов дыхания и 0,2% от сердечно-сосудистых заболеваний. Аналогичные показатели получены и в Нижнем Тагиле. В этих же городах было обнаружено влияние пиковых подъемов среднесуточной концентрации взвешенных частиц на обострение хронических бронхообструктивных заболеваний у детей. Временной лаг остался тот же — 1–2 дня [9].

Не менее убедительные данные выявлены в городах Самаре, Новокуйбышевске (табл.2) и Серпухове.

В исследованном районе Самары среднегодовая запыленность воздуха была больше, чем в Новокуйбышевске, — 240 и 183 мкг/м³ соответственно, но пиковый подъем взвешенных частиц в Самаре превысил средний показатель в 2,1 раза, а в Новокуйбышевске — в 7,8 раза. В соответствие с этим в Самаре прирост смертности в сутки оказался равен 31% (0,6 случая), а в Новокуйбышевске — 87% (3,2 случая) [7].

В Серпухове Московской области оценка риска для здоровья загрязнений атмосферного воздуха показала, что ожидаемая смертность населения города от воздействия взвешенных твердых частиц составила 443,9 дополнительных случая, а от канцерогенных веществ — 6 дополнительных случаев.

Расчет степени риска смерти от загрязнения атмосферного воздуха [8]

Вещество	Среднегодовая концентрация, мкг/м ³	Число смертей на 1 мкг/м ³ /год на 1 млн человек	Численность населения, млн человек	Риск смерти (число смертей в год)
Взвешенные частицы	244	~4 (0,8–17)	22,4	21000
Бенз(а)пирен	0,005	~660 (25–1300)	13,8	45
Винилхлорид	50	~0,6 (0,01–1,2)	0,4	12
Бензол	37,6	~0,09 (0,06–0,12)	2,6	9
Формальдегид	18,7	~0,09	4,9	8,2
Мышьяк	0,6	~60	0,5	18
Кадмий	1,2	26	0,4	12,6
Никель	2,6	~5,3	0,6	8,3

Негативное влияние на здоровье населения пиковых подъемов концентрации взвешенных частиц отражает известную патогенетическую закономерность. Организм представляет собой открытую биологическую систему, осуществляющую обмен энергией и вещества с окружающей средой. Такая система наиболее устойчива в состоянии стационарного равновесия, когда устанавливается постоянная скорость реакций переноса вещества и энергии. Поэтому в пределах физиологического диапазона, совместимого с жизнью, организм воспринимает не абсолютные значения величины факторов окружающей среды (температура, давление, концентрация и др.), а их изменения. Автоматическое регулирование биологической системы направлено на компенсацию возмущения, вызываемого отклоняющейся величиной внешнего фактора.

Воздействие как пиковых подъемов концентрации взвешенных частиц, так и кумулятивного накопления их в легких обусловлено одними и теми же молекулярными и клеточными механизмами. При контакте с мембраной альвеолярного макрофага пылевой частицы, как и возбудителя инфекции или иммунного комплекса, интенсивно повышается уровень потребления клеткой кислорода. Это явление получило название "дыхательного взрыва". Например, при активации макрофагов пылевыми частицами кварца потребление кислорода увеличивается в 4 раза, частицами диоксида титана — в 1,5 раза [10]. Практически весь дополнительно поглощенный кислород не используется ни на энергетические, ни на пластические потребности клетки. Особая ферментная система фагоцитов, встроенная во внешнюю клеточную мембрану, — NADPH-оксидаза изменяет электронную структуру молекулы кислорода, превращая его в главное оружие бактерицидной защиты клетки — кислородные радикалы. В бактерицидной защите органов дыхания наряду с активными формами кислорода принимает участие оксид азота. NO —

газ, обладающий свойствами свободного радикала, благодаря непарному электрону на внешней орбитали своей молекулы. В макрофагах, нейтрофилах, фибробластах оксид азота синтезируется из аминокислоты аргинина индуцибельной формой фермента NO-синтазы.

Таблица 2

Риск, связанный с пиковыми подъемами концентрации взвешенных частиц

Показатель	Куйбышевский район Самары	Новокуйбышевск
Среднегодовая концентрация (за 3 года), мкг/м ³	270	187
прирост, %	44,5	30,9
число случаев	331	414
Среднегодовая концентрация (1997), мкг/м ³	240	183
прирост, %	39,6	30,2
число случаев	295	405
90-й процентиль (1997)	260	470
прирост, %	42,9	77,5
число случаев	320	1038
Максимально разовая концентрация, мкг/м ³	500	1400
прирост суточной смертности, %	31	86,8
число случаев/сутки	0,6	3,2
Население, человек	72 000	118 000
Фоновая смертность, человек	745	1340

Таким образом, первичный ответ организма на действие как инфекционного возбудителя, так и пылевого аэрозоля стереотипен и заключается в мобилизации свободнорадикальных бактерицидных систем фагоцитов [2].

Однако, если поглощенный объект — пылевая частица или микроорганизм — к этим влияниям нечувствителен, то избыточное количество возникающих в процессе фагоцитоза свободнорадикальных продуктов может явиться причиной развития патологических изменений. Свободные радикалы обладают высокой химической активностью. Они, в частности, вызывают асептическое воспаление в органах дыхания, которое способно привести к развитию хронических бронхообструктивных заболеваний у детей: хронического бронхита и бронхиальной астмы. Особенно быстро у детей указанная патология возникает при повторных воздействиях пиковых подъемов запыленности воздуха.

У пожилых больных асептическое воспаление пылевой этиологии вызывает обострение хронической обструктивной болезни легких, а также, по-видимому, и хронических интерстициальных патологических процессов — саркоидоза, фиброзирующего и аллергического альвеолитов. При аллергическом альвеолите асептическое воспаление, вызванное пиковым подъемом концентрации взвешенных частиц, может ошибочно восприниматься как проявление сенсibilизации. Прогрессирование хронических заболеваний органов дыхания ведет к нарушению легочной вентиляции и газообмена, дыхательной недостаточности, развитию легочной гипертензии, легочного сердца и обуславливает 80% смертей от бронхолегочной патологии.

В настоящее время становится более понятным влияние взвешенных частиц на развитие и сердечно-сосудистых заболеваний. Потенциальная способность фагоцитов генерировать свободные радикалы может повышаться после предварительной стимуляции. В эксперименте повышение бактерицидной способности достигается при инкубации клеток с кальциевым ионофором. Такие предварительно стимулированные фагоциты отвечают на стандартный сигнал 2–3-кратным увеличением продукции свободных радикалов. Это явление получило название "предстимуляция" (прайминг). В организме физиологическая предстимуляция фагоцитов достигается при прохождении их через сосудистое русло легких. Повышенное напряжение кислорода в крови легочных капилляров усиливает его диффузию в цитоплазму фагоцитов и увеличивает активность ферментов, синтезирующих свободные радикалы. При прохождении крови через сосудистое русло других органов в отличие от легких происходит не повышение, а снижение способности фагоцитов образовывать свободные радикалы. Предстимуляция фагоцитов в легких имеет важное физиологическое значение, повышая их бактерицидную защиту в условиях постоянного контакта с внешней средой [6].

Одновременно этот механизм обуславливает повышенную опасность воздействия свободных радикалов на левое предсердие и левый желудочек, куда кровь, обогащенная кислородом и активированными фагоцитами, поступает из легких. Не случайно ишемическая болезнь и инфаркт миокарда характерны именно для левой половины сердца. Аутоагрессия фагоцитов на коронарные сосуды сердца особенно возрастает при их дополнительной стимуляции в легких пылевыми частицами. Активные формы кислорода способствуют возникновению изменений эндотелия коронарных сосудов. Они также облегчают возникновение их спазма — стенокардии. Активированные фагоциты участвуют в развитии инфаркта миокарда [5].

Все указанные процессы являются молекулярно-биологической основой пагубного влияния взвешенных частиц и их пиковых подъемов на заболевания органов дыхания и сердца.

Для активации макрофагов и нейтрофилов пылевыми частицами необходимо многоточечное связывание их с поверхностью клеточной мембраны. В связи с этим уровень активации фагоцитов зависит от дисперсности аэрозоля: чем выше дисперсность пылевых частиц, тем большее количество мест связывания на клеточной мембране занимает весовая единица пыли и, следовательно, при прочих равных условиях, тем в большей степени выражена ее активирующая способность. Поэтому для повышения достоверности мониторинга взвешенных частиц в атмосферном воздухе населенных мест необходимо определение их высокодисперсной фракции.

Понятие "пиковый подъем среднесуточной концентрации" запыленности атмосферного воздуха следует ввести в практику работы центров санитарно-эпидемиологического надзора с целью четкой организации действий по их регистрации, расследованию, ликвидации, а в будущем — и привлечения к судебнo-правовой ответственности [3]. Уже в 2002 г. следует подготовить нормативно-методические документы по совершенствованию мониторинга качества атмосферного воздуха на основании определения как среднегодовых, так и пиковых среднесуточных подъемов концентрации мелкодисперсной фракции взвешенных частиц.

Анализ результатов определения запыленности атмосферного воздуха, частоты и величины пиковых подъемов концентрации взвешенных частиц следует проводить за 3–5 лет. Сравнение полученных величин осуществлять как с действующими гигиеническими нормативами, так и с местным среднегодовым уровнем запыленности атмосферного воздуха.

Учет пиковых подъемов концентрации взвешенных частиц оправдано проводить и в тех населенных пунктах, где среднегодовые уровни запыленности атмосферного воздуха близки или на уровне официальных нормативов.

По каждому случаю возникновения пикового подъема среднесуточной либо максимально разовой концентрации взвешенных веществ и вызванного им

ухудшения показателей здоровья и смертности населения необходимо проводить эколого-эпидемиологическое расследование и выявлять виновника выброса. Результаты расследования целесообразно оформлять специальным актом, копию которого следовало бы передавать в Федеральный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора с целью накопления фактического материала, необходимого для обоснования закона о юридической и материальной ответственности за ущерб, наносимый здоровью населения выбросами в атмосферный воздух взвешенных частиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авалиани С.Л., Андрианова М.М., Печенникова Е.В., Пономарева О.В. Окружающая среда. Оценка риска для здоровья (мировой опыт). М.: Консультативный центр по оценке риска; 1996.
2. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии. Пульмонология 2000; 3: 10–18.
3. Величковский Б.Т., Чибуров В.И., Кузьмин С.В., Самуйло О.И. Мониторинг "критических" подъемов среднесуточных концентраций взвешенных частиц в атмосферном воздухе населенных мест. В кн.: Гигиеническая наука и практика на рубеже XXI века: Материалы IX Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. М.: 2001; т.1: 215–218.
4. Оценка риска как инструмент социально-гигиенического мониторинга / Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Кузьмин С.В. и др. Екатеринбург: АМБ; 2001.
5. Коган А.Х. Фагоцитоззависимые кислородные свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патологии внутренних болезней. Вестн. РАМН. 1999; 2: 3–10.
6. Мануилов Б.М. Регулирующая роль легких и других органов в генерации активных форм кислорода лейкоцитами, их фагоцитарной активности и механизма этого явления в норме и патологии: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М.; 1994.
7. Обоснование приоритетности природоохранных мероприятий в Самарской области на основе анализа эффективности затрат по снижению риска для здоровья населения (Отчет по проекту). М.: Консультационный центр по оценке риска; 1999.
8. Равич Б.А., Быков А.А. Национальный план действий по охране окружающей среды Российской Федерации на 1999–2001 годы. М.: Госкомэкология; 1999.
9. Чибуров В.И., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др. К вопросу о гигиеническом нормировании допустимого содержания взвешенных частиц в атмосферном воздухе. Медицина труда 2000; 3: 5–9.
10. Яхъяев А.В., Осипов А.Н., Азизова О.А. и др. Измерение скорости потребления O_2 перитонеальными макрофагами методом электронного парамагнитного резонанса. Бюл. экспер. биол. 1985; 4: 443–445.
11. Dockery D., Pope C.A. In: Wilson R., Spengler Y. Particles in our air. Concentrations and health effects. Cambridge; 1996. 259.

Поступила 08.01.02

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.2–02:614.715

Т.Н.Биличенко, Э.И.Чигирева, Н.В.Ефименко, Л.Г.Минаева, Ю.С.Осипов

ЗАГРЯЗНЕНИЕ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА И БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ

Научно-исследовательский институт пульмонологии Минздрава РФ;
Центр госсанэпиднадзора в Центральном административном округе Москвы;
Московский центр по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды

ATMOSPHERIC AIR POLLUTION AND RESPIRATORY DISEASES IN POPULATION

T.N.Bilichenko, E.I.Chigireva, N.V.Efimenko, L.G.Minaeva, Yu.S.Osipov

Summary

An influence of long-term atmospheric air pollution on health status in population of the Moscow Central district (CD) was studied in 1992–1999. A retrospective analysis of air condition monitoring data, respiratory diseases spread and mortality of them was performed. The leading air pollutants at the district during that period were nitric oxide, nitric dioxide, phenol and suspended particles.

An increase in the average annual concentration (AAC) of nitric oxide promoted a spread extension of chronic tonsil diseases in adults, chronic pharyngitis in adolescents and adults, allergic rhinitis and bronchial asthma in children and adults, and women's mortality of chronic bronchitis as well.

The AAC of nitric dioxide correlated directly with a growth of number of children with chronic pharyngitis and men's mortality of chronic bronchitis.

The AAC of phenol correlated directly with the spread of allergic rhinitis in adolescents and correlated inversely with morbidity of pneumonia in all age groups.

An increase in the AAC of suspended particles at the atmospheric air was directly associated with the growing number of children suffering from the chronic pharyngitis.

The study performed permits to conclude that the evaluation of the atmospheric air pollution should take into account a sensitivity of adults and children. The analysis of curve of exponential growth showed that the growth of respiratory diseases spread takes place if the AACs of the air pollutants exceeded certain levels. The further data accumulation will allow to define these threshold values to following detection the permissible AACs of atmospheric air pollutants.

Резюме

Изучено влияние длительного загрязнения атмосферного воздуха на показатели здоровья населения Центрального административного округа (ЦАО) Москвы за период с 1992 по 1999 г. Проведен ретроспективный анализ данных мониторинга атмосферного воздуха и показателей распространенности болезней органов дыхания и смертности от этой группы болезней. Установлено, что на протяжении указанного периода наблюдения ведущими загрязнителями атмосферного воздуха на территории округа являлись окись азота (фактор 1), двуокись азота (фактор 2), фенол (фактор 3) и взвешенные частицы (фактор 4).

Повышение среднегодовой концентрации (СгК) двуокиси азота способствовало увеличению распространенности хронических болезней миндалин у взрослых, хронического фарингита (ХФ) у подростков и взрослых, аллергического ринита (АР) у детей и взрослых и бронхиальной астмы (БА) у подростков и взрослых, а также смертности женщин от хронического бронхита.

СгК двуокиси азота имели прямую корреляцию с увеличением числа детей, страдающих ХФ, и смертностью мужчин от хронического бронхита.

СгК фенола и распространенность АР у подростков имели прямую связь, а заболеваемость пневмонией во всех возрастных группах населения — обратную зависимость.

Повышение СгК взвешенных частиц в атмосферном воздухе было прямо связано с увеличением числа детей, страдающих ХФ.

Проведенное исследование позволяет сделать заключение, что при оценке степени загрязнения атмосферного воздуха следует принимать во внимание чувствительность как детского, так и взрослого населения. Анализ кривой экспоненциального роста позволил определить, что увеличение распространенности болезней органов дыхания отмечается при превышении СгК загрязнителей атмосферного воздуха определенных уровней. Дальнейшее накопление данных позволит уточнить эти пороговые значения для последующего определения допустимых СгК загрязнителей атмосферного воздуха.

Органы дыхания человека принимают на себя основную часть экспозиции вредных веществ атмосферного воздуха крупного промышленного города, что может вести к иммунным нарушениям и хроническому воспалению [22]. Ответ на повреждение может колебаться от обратимого изменения респираторных симптомов и легочной функции до увеличения респираторной заболеваемости и смертности [16,18]. Это подтверждают результаты одномоментных исследований, проведенных во Франции [20], Швейцарии [15], Швеции [17], а также данные когортных исследований, проведенных в Калифорнии [7] и Англии [21]. Авторами было установлено, что при загрязнении атмосферного воздуха взвешенными частицами, сульфатами и двуокисью азота увеличивается распространенность респираторных симптомов у населения. Хронические эффекты загрязнителей атмосферного воздуха обусловлены многими факторами и неспеци-

фичны [23]. Результатом такого действия может быть воспаление глаз, носа, горла, снижение легочной функции [7,10,20], увеличение чувствительности к респираторным инфекциям и высокая заболеваемость хроническим бронхитом [11,13,16]. В то же время эти нарушения и заболевания могут быть обусловлены и другими факторами, такими как иммунный дефицит, аллергия, профессиональная экспозиция загрязнителей и курение [2,19].

В настоящее время качественное и количественное понимание эффектов ряда загрязнителей атмосферного воздуха существенно продвинулось, но оно остается достаточно ограниченным. Комбинированное действие загрязняющих веществ [4] и вопрос о возможности появления новых случаев хронических заболеваний при длительном действии загрязнителей атмосферного воздуха остаются предметом исследований.

Целью данной работы было изучение влияния длительного загрязнения атмосферного воздуха крупного промышленного города на распространенность болезней органов дыхания (БОД) и смертность населения от этой группы болезней.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в рамках Государственной программы социально-гигиенического мониторинга (Постановление № 426) в Центральном административном округе (ЦАО) Москвы и научной программы НИИ пульмонологии Минздрава РФ по изучению эпидемиологии хронических болезней органов дыхания. Ретроспективный анализ показателей здоровья населения и загрязнения атмосферного воздуха проведен с 1992 по 1999 г. Изучаемая территория общей площадью 64,1 км² отличается малоэтажной жилой застройкой, близко прилегающей к промышленным зонам и автомагистралям. В 1992 г. численность населения ЦАО составляла 666 700 человек, а плотность населения — 11,0 человек на 1 км². К 1999 г. количество лиц, постоянно проживающих на этой территории, уменьшилось до 572 100 человек, и плотность населения составила 8,6 тыс. человек на 1 км². За период наблюдения загрязнение атмосферного воздуха от промышленных источников значительно уменьшилось. В то же время движение по транспортным магистралям увеличилось, что является в настоящее время основным источником загрязнения.

Мониторинг загрязнения атмосферного воздуха на территории ЦАО проводился на двух стационарных постах наблюдения, расположенных в точках наибольшей интенсивности движения автотранспорта. Для анализа были использованы показатели среднегодовых концентраций (СгК) загрязнителей атмосферного воздуха, рассчитанные на основании данных о среднесуточных концентрациях этих веществ. Полученные СгК загрязнителей сравнивали с показателя-

ми среднесуточных предельно допустимых концентраций (ПДК), которые используются в России [5].

Информацию о заболеваемости населения получали из поликлиник ЦАО по данным годового отчета по форме №12 "Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения". Анализ распространенности болезней органов дыхания проводили в соответствии с международной классификацией болезней, травм и других причин смерти IX пересмотра по шифрам: 472–473 — хронический фарингит; 474,0 — хронические болезни миндалин; 477,0 — аллергический ринит; 481 — пневмония; 490–492 — хронический бронхит; 493,0 — бронхиальная астма. Показатели рассчитывали на 1000 человек населения постоянно проживающего на территории ЦАО.

Информация о смертности взрослого населения (15 лет и старше) была получена из Государственного комитета по статистике Москвы из отчетной формы С51. Показатели смертности рассчитаны на 100 000 населения и стандартизованы по возрасту.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программ *EPI5 (Atlanta-WHO, 1995)* и *Statistica for Windows (1998)*. Для оценки динамики распространенности заболеваний за 8 лет наблюдения использовали линейный регрессионный анализ с определением показателя относительного риска (ОР) и достоверности полученного результата на основании χ^2 с уровнем значимости 0,05. Связи между показателями загрязнения атмосферного воздуха и распространенностью и смертностью от заболеваний оценены с помощью множественного регрессионного анализа. Наиболее значимые факторы определены на основании факторного анализа. Предполагаемые 0-значения СгК загрязнителей, при превышении которых отмечается наибольшее увеличение распространенности хронических заболеваний органов дыхания, рассчитаны по модели кривой экспоненциального роста.

Таблица 1

Среднегодовые концентрации загрязнителей атмосферного воздуха (в мг/м³)

Год	Взвешенные частицы	Двуокись серы	Оксид углерода	Двуокись азота	Оксид азота	Фенол	Формальдегид
1992	0,1	0,001	3	0,07	0,09	0,003	0,013
1993	0,1	0,000	3	0,10	0,06	0,003	0,010
1994	0,2	0,001	4	0,11	0,04	0,006	0,006
1995	0,1	0,009	4	0,13	0,13	0,006	0,006
1996	0,1	0,000	4	0,13	0,14	0,013	0,006
1997	0,1	0,002	4	0,11	0,12	0,011	0,007
1998	0,1	0,003	3	0,14	0,14	0,003	0,003
1999	0,1	0,003	3	0,10	0,07	0,005	0,004

Таблица 2

Взаимосвязи среднегодовых концентраций загрязнителей атмосферного воздуха (множественный регрессионный анализ)

Вещества	Взвешенные частицы	Двуокись серы	Окись углерода	Двуокись азота	Окись азота	Фенол	Формальдегид
Взвешенные частицы	1,00	-0,21	0,35	-0,05	-0,69	-0,05	-0,17
Двуокись серы	-0,21	1,00	0,29	0,43	0,42	-0,10	-0,34
Окись углерода	0,35	0,29	1,00	0,38	0,14	0,79	-0,40
Двуокись азота	-0,05	0,43	0,38	1,00	0,59	0,33	-0,95
Окись азота	-0,69	0,42	0,14	0,59	1,00	0,41	-0,45
Фенол	-0,05	-0,10	0,79	0,33	0,41	1,00	-0,29
Формальдегид	-0,17	-0,34	-0,40	-0,95	-0,45	-0,29	1,00

Результаты исследования

Анализ СгК загрязнителей атмосферного воздуха за период с 199 по 1999 г. позволил выявить, что весь период наблюдения СгК двуокиси азота в 2–3 раза превышали ПДК (0,04 мг/м³) и колебались от 0,07 до 0,14 мг/м³. Наиболее высокие СгК этого загрязнителя были зарегистрированы в период с 1994 по 1998 г. (табл.1). СгК окиси азота в 1995–1998 гг. также были в 2 раза выше допустимых значений ПДК (0,06 мг/м³) и достигли 0,14 мг/м³ в 1998 г.

СгК фенола в 1994–1997 г. в 2–4 раза превышали среднесуточные ПДК (0,003 мг/м³) с максимальным показателем 0,013 мг/м³ в 1996 г.

Загрязнение формальдегидом за указанный период наблюдения постепенно снижалось с СгК 0,013 мг/м³ в 1992 г. до 0,003 мг/м³ в 1998 г., т.е. до уровня равного ПДК этого вещества.

СгК окиси углерода весь период наблюдения сохранялись на уровне ПДК (3 мг/м³) и в 1994–1997 гг. достигли 4 мг/м³.

Таблица 3

Распространенность болезней органов дыхания (на 1000 населения)

Болезнь	Группа	1992 г.	1993 г.	1994 г.	1995 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	χ^2	p
ХБМ	Дети	28,48 (1,00)	36,68 (1,30)	41,29 (1,47)	41,94 (1,49)	46,84 (1,68)	39,64 (1,41)	38,36 (1,36)	37,38 (1,32)	79,6	0,000
	Подростки	23,17 (1,00)	15,25 (0,65)	16,40 (0,70)	16,32 (0,70)	19,63 (0,70)	20,22 (0,84)	25,66 (1,11)	29,00 (1,26)	340,1	0,000
	Взрослые	3,00 (1,00)	2,90 (0,97)	3,13 (1,04)	4,13 (1,38)	5,02 (1,68)	4,05 (1,35)	4,02 (1,34)	5,43 (1,81)	104,1	0,000
ХФ	Дети	0,54 (1,00)	0,72 (1,33)	1,18 (2,19)	0,48 (0,89)	0,93 (1,72)	0,87 (1,61)	0,84 (1,56)	0,78 (1,44)	2,4	0,119
	Подростки	9,78 (1,00)	4,54 (0,46)	6,50 (0,66)	6,44 (0,66)	6,87 (0,70)	11,80 (1,21)	16,71 (1,72)	14,13 (1,45)	725,5	0,000
	Взрослые	5,66 (1,00)	4,05 (0,71)	4,87 (0,86)	5,59 (0,99)	8,67 (1,54)	9,94 (1,76)	10,13 (1,80)	12,30 (2,19)	710,1	0,000
Пневмония	Дети	2,48 (1,00)	2,32 (0,94)	4,32 (1,75)	3,02 (1,22)	2,25 (0,91)	2,47 (1,00)	5,10 (2,06)	3,29 (1,33)	33,2	0,000
	Подростки	3,09 (1,00)	1,88 (0,61)	2,74 (0,89)	3,04 (0,98)	2,23 (0,72)	2,50 (0,81)	7,02 (2,28)	3,82 (1,24)	155,6	0,000
	Взрослые	2,99 (1,00)	3,05 (1,02)	3,26 (1,09)	3,15 (1,05)	2,98 (1,00)	2,74 (0,92)	3,18 (1,06)	2,88 (0,96)	0,7	0,411
ХБ	Дети	0,49 (1,00)	0,02 (0,04)	0,01 (0,02)	0,009 (0,00)	0,05 (0,10)	0,06 (0,12)	0,18 (0,37)	0,07 (0,14)	20,4	0,000
	Подростки	6,78 (1,00)	3,67 (0,54)	2,56 (0,38)	3,04 (0,45)	5,07 (0,75)	3,86 (0,57)	5,66 (0,83)	4,96 (0,73)	1,3	0,250
	Взрослые	18,81 (1,00)	18,18 (0,97)	17,90 (0,95)	17,56 (0,93)	18,35 (0,98)	19,31 (1,03)	20,03 (1,07)	16,32 (0,87)	0,3	0,565
АР	Дети	1,04 (1,00)	1,49 (1,43)	2,03 (1,88)	2,00 (1,85)	2,69 (2,49)	3,69 (3,56)	2,71 (2,61)	3,39 (3,27)	205,6	0,000
	Подростки	7,38 (1,00)	6,47 (0,88)	4,60 (0,62)	5,96 (0,81)	7,96 (1,08)	10,66 (1,45)	5,88 (0,80)	7,76 (1,05)	33,5	0,000
	Взрослые	1,19 (1,00)	1,22 (1,03)	1,64 (1,38)	2,39 (2,01)	3,45 (2,91)	3,47 (2,92)	1,85 (1,56)	1,64 (1,38)	46,8	0,000
БА	Дети	7,15 (1,00)	8,04 (1,13)	7,89 (1,10)	9,39 (1,32)	8,72 (1,22)	9,28 (1,30)	9,91 (1,39)	10,32 (1,45)	83,4	0,000
	Подростки	15,45 (1,00)	11,97 (0,77)	13,08 (0,84)	16,15 (1,05)	15,57 (1,01)	16,98 (1,10)	17,68 (1,15)	18,56 (1,21)	145,6	0,000
	Взрослые	4,82 (1,00)	5,26 (1,09)	5,26 (1,09)	5,82 (1,21)	6,57 (1,37)	7,39 (1,54)	10,27 (2,14)	9,75 (2,03)	414,8	0,000

Примечание. ХБМ — хронические болезни миндалин, ХФ — хронический фарингит, ХБ — хронический бронхит, АР — аллергический ринит, БА — бронхиальная астма. В скобках указан относительный риск.

СГК взвешенных веществ в атмосферном воздухе превысила ПДК (0,15 мг/м³) только в 1994 г. и достигла 0,20 мг/м³.

СГК сернистого ангидрида весь период наблюдения не превышали ПДК (0,05 мг/м³).

Множественный регрессионный анализ показывает наличие прямой корреляционной зависимости между уровнями фенола и окиси углерода (0,79; $p=0,036$), а также обратной корреляционной связи между двуокисью азота и формальдегидом (-0,95; $p=0,001$) (табл.2).

Таким образом, с 1994 по 1998 г. в ЦАО Москвы отмечалось устойчивое загрязнение атмосферного воздуха окислами азота, окисью углерода, фенолом и формальдегидом. Загрязнение взвешенными веществами за весь период наблюдения находилось на уровне ПДК с увеличением загрязнения в 1994 г. Максимальный уровень формальдегида отмечался в 1992 г. и постепенно снижался к 1998 г.

Анализ динамики распространенности хронических болезней, в формировании которых имеет значение персистенция инфекций, таких как хронические болезни миндалин (ХБМ), хронический фарингит (ХФ), хронический бронхит (ХБ), показывает наличие существенных различий в возрастных группах населения (табл.3).

ХБМ выявлялись у детей в 7 раз чаще, у подростков в 5 раз чаще, чем у взрослых. Во всех возрастных группах за 8 лет наблюдения было установлено достоверное увеличение числа лиц, страдающих этим заболеванием. Так, если в 1992 г. у детей было зарегистрировано 28,48 случая ХБМ, то в 1999 г. — 37,38 случая ($p<0,001$), у подростков — 23,17 и 29,00 случая ($p<0,001$), у взрослых — 3,0 и 5,43 случая ($p<0,001$) на 1000 лиц соответствующего возраста. Таким образом, по сравнению с 1992 г. в 1999 г. относительный риск (ОР) ХБМ у детей составил 1,32, у подростков — 1,26, а у взрослых — 1,81. Число детей, страдающих ХБМ, стало увеличиваться с 1993 г. и достигло максимального уровня в 1994–1997 гг., подростков — с 1998 г., а число взрослых лиц — с 1994 г.

ХФ у детей был редким заболеванием, а у подростков выявлялся в 1,5 раза чаще, чем у взрослых. Распространенность ХФ в 1992 и 1999 г. составила среди детей 0,54 и 0,78 случая ($p>0,118$), среди подростков 9,78 и 14,13 случая ($p<0,001$), среди взрослых 5,66 и 12,30 случая ($p<0,001$) на 1000 лиц соответствующего возраста. Таким образом, в 1999 г. ОР ХФ у детей составил 1,44, у подростков — 1,45, а у взрослых — 2,19. У детей динамики распространенности ХФ не было установлено, и ОР колебался в значительных пределах с максимальным показателем 2,19 в 1994 г. Увеличение числа подростков, страдающих ХФ, отмечено с 1997 г., а взрослых лиц — с 1996 г.

ХБ наиболее распространен у взрослых лиц, у подростков заболевание выявлялось в 4 раза реже, чем у взрослых, а у детей — в единичных случаях. Распространенность ХБ в 1992 и 1999 г. у детей со-

ставляла 0,49 и 0,18 случая ($p<0,001$), у подростков — 6,78 и 5,66 случая ($p>0,250$), а у взрослых — 18,81 и 16,32 случая ($p>0,565$) на 1000 лиц соответствующего возраста. Таким образом, за 8 лет наблюдения достоверно уменьшилось число детей, страдающих ХБ, а распространенность заболевания среди подростков и взрослых лиц существенно не изменилась.

Заболеваемость пневмонией (П) была близкой у разных возрастных групп населения. В 1992 и 1999 г. эти показатели составляли соответственно: у детей — 2,48 и 3,29 случая ($p<0,001$), у подростков — 3,09 и 3,82 случая ($p<0,001$), у взрослых — 2,99 и 2,88 случая ($p>0,411$) на 1000 лиц соответствующего возраста. Таким образом, за 8 лет заболеваемость П у детей и подростков достоверно увеличилась, а у взрослых лиц сохранялась на одном уровне. Подъемы заболеваемости П отмечались у детей в 1994, 1995, 1998 и 1999 гг., а у подростков — в 1998 и 1999 гг.

Распространенность хронических болезней органов дыхания аллергической этиологии, таких как аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА), независимо от возраста имела однонаправленный характер.

Распространенность аллергического ринита (АР) была наибольшей у подростков. АР в этой возрастной группе выявлялся в 2 раза чаще, чем у детей, и в 3 раза чаще, чем у взрослых. В 1992 и 1999 г. распространенность АР составила у детей 1,04 и 3,39 случая ($p<0,001$), у подростков 7,38 и 7,76 случаев ($p<0,001$), у взрослых 1,19 и 1,64 случая ($p<0,001$) на 1000 лиц соответствующего возраста. Таким образом, во всех возрастных группах за 8 лет наблюдения было выявлено достоверное увеличение числа лиц, страдающих этим заболеванием. По сравнению с 1992 г. в 1999 г. ОР АР у детей составил 3,27; у подростков — 1,05, а у взрослых — 1,38. Число детей и взрослых, страдающих АР, увеличилось с 1993 г., а подростков — с 1996 г., достигая максимума в 1997 г.

Распространенность БА также была наибольшей у подростков и выявлялась в этой возрастной группе в 1,5 раза чаще, чем у детей, и в 2 раза чаще, чем у взрослых. В 1992 и 1999 г. было зарегистрировано соответственно у детей 7,15 и 10,32 случая заболевания ($p<0,001$), у подростков — 15,45 и 18,56 случая ($p<0,001$), у взрослых — 4,82 и 9,75 случая ($p<0,001$) на 1000 лиц соответствующего возраста. Таким образом, за указанный период наблюдения во всех возрастных группах увеличилось число больных БА. В 1999 г. ОР БА у детей составил 1,45; у подростков — 1,21, а у взрослых — 2,03. Увеличение числа детей, страдающих БА, отмечено с 1993 г., подростков — с 1996 г., а взрослых лиц — с 1994 г.

Анализ динамики распространенности хронических БОД и П среди населения ЦАО указывает на увеличении числа детей и взрослых лиц, страдающих ХБМ, АР, БА, с 1993–1994 г., а подростков —

Смертность населения от болезней органов дыхания (на 100 000 населения)

Болезнь	Пол	1992 г.	1993 г.	1994 г.	1995 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	χ^2	p
БОД	Мужчины	55,75 (1,00)	89,83 (7,01)	88,15 (5,90)	82,39 (3,71)	57,01 (1,05)	42,4 (0,58)	52,79 (0,89)	2934,2	0,000
	Женщины	25,83 (1,00)	29,05 (1,18)	24,93 (0,95)	25,46 (0,98)	16,35 (0,56)	21,51 (0,79)	22,09 (0,81)	241,0	0,000
П	Мужчины	29,87 (1,00)	45,35 (1,95)	47,36 (2,11)	47,29 (2,11)	25,72 (0,81)	21,11 (0,63)	26,97 (0,87)	977,7	0,000
	Женщины	9,12 (1,00)	15,48 (1,83)	12,92 (1,48)	11,13 (1,25)	7,42 (0,80)	6,91 (0,74)	9,83 (1,09)	161,2	0,000
ХБ	Мужчины	6,67 (1,00)	8,53 (1,30)	11,65 (1,85)	10,97 (1,72)	11,46 (1,81)	7,53 (1,14)	10,31 (1,61)	31,2	0,000
	Женщины	2,89 (1,00)	2,42 (0,79)	2,52 (0,83)	3,54 (1,35)	3,69 (1,44)	3,09 (1,10)	3,92 (1,59)	51,9	0,000
БА	Мужчины	2,19 (1,00)	5,62 (2,66)	2,35 (1,07)	4,59 (2,15)	3,10 (1,43)	2,25 (1,03)	2,08 (0,95)	46,5	0,000
	Женщины	2,89 (1,00)	4,25 (1,82)	3,81 (1,51)	4,73 (2,21)	0,92 (0,25)	4,23 (1,80)	3,52 (1,34)	1,7	0,192
БЭБ	Мужчины	0,58 (1,00)	2,37 (5,04)	0,50 (0,85)	1,39 (2,62)	2,53 (5,50)	0,29 (0,49)	1,69 (3,30)	4,4	0,035
	Женщины	0,89 (1,00)	0,33 (0,35)	0,38 (0,40)	0,33 (0,35)	0,00(н/а)	1,48 (1,78)	0,22 (0,23)	1,7	0,187

Примечание. БОД — болезни органов дыхания, П — пневмония, ХБ — хронический бронхит, БА — бронхиальная астма, БЭБ — бронхоэктатическая болезнь, н/а — не анализируется. В скобках указан относительный риск.

с 1996 г. Распространенность ХФ увеличилась у подростков и взрослого населения соответственно с 1996 и 1997 г. Распространенность ХБ существенно не изменилась. Заболеваемость П детей и подростков также имела тенденцию к увеличению, а наибольшее число заболевших П во всех возрастных группах населения было зарегистрировано в 1998 г.

Анализ смертности от БОД показал, что среди всех причин смерти в 1992–1998 гг. эта группа болезней занимала 5-е место после сердечно-сосудистых болезней, травм, отравлений и несчастных случаев, злокачественных новообразований и заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Стандартизованный показатель смертности (СПС) от БОД у мужчин в 1992 и 1998 гг. составил 55,21 и 52,79 случая ($p < 0,001$), и в динамике за 7 лет имел устойчивую тенденцию к снижению (табл.4). Наиболее высокий уровень смертности от БОД у мужчин был зарегистрирован в 1993–1996 гг. с максимальным уровнем 89,83 случая в 1993 г. У женщин смертность от БОД была в 2 раза ниже, чем у мужчин, и составила в 1992 г. 25,83 случая, а в 1998 г. — 22,09 случая ($p < 0,001$) и, также как у мужчин, имела устойчивую тенденцию к снижению. У женщин наибольшая смертность от БОД была зарегистрирована в 1992–1995 г. с максимальным показателем 29,05 случая также в 1993 г.

В структуре смертности от БОД как у мужчин, так и у женщин ведущее место занимала П. СПС от этого заболевания составил у мужчин в 1992 г. 29,87 случая, а в 1998 г. — 26,97 случая ($p < 0,001$). Наиболее высокий уровень смертности от П у мужчин был зарегистрирован в 1993–1995 г. и достиг максимального показателя 47,36 случая на 100 000 населения в 1994 г. У женщин СПС от П был в 3 раза ниже, чем у мужчин, и составил 9,12 случая в 1992 г. и 9,83 случая в 1998 г. ($p < 0,001$) с наиболее высокими показателями в 1993–1995 гг. и макси-

мальным СПС 15,48 случаев в 1993 г. Таким образом, у мужчин за период с 1992 по 1998 г. в динамике отмечено уменьшение числа случаев смерти от П, а у женщин сохранялась тенденция к увеличению числа умерших от этой болезни.

Смертность от ХБ у мужчин была в 2 раза выше, чем у женщин. В 1992 г. СПС от ХБ у мужчин составил 6,67 случая, а в 1998 г. достигал 10,31 случаев на 100 000 населения ($p < 0,001$). У женщин этот показатель составил соответственно в 1992 г. 2,89 случая, а в 1998 г. 3,92 случая ($p < 0,001$). Таким образом, как у мужчин, так и у женщин в динамике имело место увеличение случаев смерти от этого заболевания.

СПС от БА у мужчин в 1992 г. составил 2,19 случая, а в 1998 г. — 2,08 случая с тенденцией к снижению ($p < 0,001$). Наибольшая смертность от БА была зарегистрирована в 1993–1996 гг., в 1993 г. показатель смертности достигал 5,62 случая. У женщин СПС от этого заболевания в 1992 г. составил 2,89 случая, а в 1998 г. — 3,52 случая, но существенной динамики показателей смертности от этого заболевания не установлено ($p > 0,192$). Наибольшая смертность от БА у женщин (4,73 случая) была зарегистрирована в 1995 г.

Динамика смертности от бронхоэктатической болезни (БЭБ) позволила установить, что СПС от БЭБ у мужчин в 1992 г. составил 0,58 случая, а в 1998 г. — 1,69 случая, и в динамике имела тенденция к увеличению смертности от этого заболевания ($p < 0,001$). У женщин СПС от БЭБ в 1992 г. составил 0,89 случая, а в 1998 г. — 0,22 случая ($p > 0,187$). Таким образом, существенной динамики показателей смертности от БЭБ за 7-летний период наблюдения у женщин не произошло.

Определение ОР смерти от отдельных заболеваний в зависимости от пола позволило выявить, что мужчины по сравнению с женщинами имеют повышен-

Таблица 5

Риск смерти от болезней органов дыхания в зависимости от пола

ОР	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	Общий ОР
ОР _{БОД}	2,16 (2,08–2,24)	3,09 (3,00–3,19)	3,54 (3,42–3,66)	3,24 (3,13–3,35)	3,49 (3,33–3,66)	1,97 (1,89–2,06)	2,39 (2,29–2,49)	2,83 (2,79–2,88)
χ^2	1853,20	7661,13	8132,27	6521,92	3558,88	1003,44	2011,84	27656,55
p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ОР _П	3,28 (3,06–3,51)	2,93 (2,79–3,08)	3,67 (3,47–3,87)	4,25 (4,00–4,51)	3,47 (3,21–3,74)	3,05 (2,82)–3,31	2,75 (2,57–2,94)	3,35 (3,27–3,43)
χ^2	1371,63	2107,73	2816,45	3161,56	1211,17	836,83	980,27	12217,34
p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ОР _{ХБ}	2,31 (2,02–2,64)	3,52 (3,06–4,05)	4,62 (4,05–5,28)	3,1 (2,76–3,48)	3,11 (2,77–3,48)	2,44 (2,14–2,77)	2,63 (2,35–2,94)	3,04 (2,90–3,19)
χ^2	156,96	360,66	633,09	410,20	431,14	196,03	308,91	2433,63
p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ОР _{БА}	0,76 (0,64–0,90)	1,32 (1,17–1,50)	0,62 (0,53–0,72)	0,97 (0,86–1,10)	3,37 (2,67–4,25)	0,53 (0,45–0,62)	0,59 (0,50–0,70)	0,91 (0,86–0,96)
χ^2								
p	0,017	0,000	0,000	0,639	0,000	0,000	0,000	0,001
ОР _{БЭБ}	0,65 (0,47–0,90)	7,18 (5,04–10,23)	1,32 (0,87–1,99)	4,21 (2,91–6,09)	н/а	0,2 (0,13–0,29)	7,68 (4,97–11,87)	2,58 (2,29–2,90)
χ^2	7,05	178,10	1,71	71,44		87,73	125,02	279,44
p	0,008	0,000	0,191	0,000		0,000	0,000	0,000

Примечание. БОД — болезни органов дыхания, ХБ — хронический бронхит, БА — бронхиальная астма, БЭБ — бронхоэктатическая болезнь, П — пневмония, ОР — относительный риск, н/а — не анализируется.

ный риск смерти от ряда болезней органов дыхания (табл.5). За указанный период наблюдения ОР смерти от всей группы БОД у мужчин был равен 2,83, а в 1994 г. достигал 3,54. ОР смерти от П у мужчин составлял 3,35, а в 1995 г. достигал 4,25. ОР смерти

от ХБ у мужчин был равен 3,04, с наиболее высоким уровнем в 1994 г. — 4,62. ОР смерти от БЭБ у мужчин составлял 2,58, с максимальным уровнем в 1998 г. — 7,68. В то же время ОР смерти от БА у мужчин был ниже, чем у женщин, и составил 0,91.

Таблица 6

Распространенность болезней органов дыхания и загрязнители атмосферного воздуха (множественный регрессионный анализ)

Болезни	Возрастная группа	Взвешенные частицы	Двуокись серы	Окись углерода	Двуокись азота	Окись азота	Фенол	Формальдегид
Хронические болезни миндалин	Дети	0,18	0,19	0,75	0,80	0,33	0,71	–0,73
	Подростки	–0,36	–0,15	–0,44	0,03	0,52	–0,13	–0,12
	Взрослые	–0,35	0,26	0,54	0,73	0,84	0,76	–0,61
Хронический фарингит	Дети	0,71	–0,55	0,35	0,26	–0,32	0,36	–0,46
	Подростки	–0,26	0,02	–0,31	0,26	0,52	–0,13	–0,39
	взрослые	–0,37	–0,03	0,14	0,51	0,77	0,48	–0,56
Пневмония	Дети	0,46	0,15	–0,14	0,46	–0,02	–0,40	–0,66
	Подростки	–0,12	0,21	–0,42	0,44	0,42	–0,41	–0,54
	Взрослые	0,54	0,25	–0,13	0,28	–0,31	–0,54	–0,34
Хронический бронхит	Дети	–0,27	–0,24	–0,61	–0,63	0,04	–0,41	0,58
	Подростки	–0,53	–0,31	–0,61	–0,30	0,39	–0,18	0,33
	Взрослые	–0,36	–0,28	–0,45	0,11	0,42	–0,09	–0,22
Аллергический ринит	Дети	–0,10	0,04	0,52	0,59	0,53	0,69	–0,66
	Подростки	–0,54	–0,20	0,20	–0,16	0,42	0,60	0,20
	Взрослые	–0,24	0,13	0,73	0,50	0,64	0,94	–0,45
Бронхиальная астма	Дети	–0,33	0,54	0,25	0,87	0,73	0,26	–0,83
	Подростки	–0,47	0,40	0,11	0,42	0,87	0,25	–0,44
	Взрослые	–0,26	0,13	–0,11	0,68	0,66	0,08	–0,74

Результаты регрессионного анализа показывают, что как у мужчин, так и у женщин за 7 лет наблюдения за здоровьем населения ЦАО имело место снижение смертности от БОД. У мужчин за этот период было отмечено значительное уменьшение числа случаев смерти от П и БА, но смертность от ХБ и БЭБ несколько увеличилась. У женщин в течение периода наблюдения сохранялась тенденция к увеличению числа лиц умерших от П и ХБ, а смертность от БА и БЭБ существенно не изменилась. Определение ОР смерти от БОД показывает, что мужчины имеют в 2,5 раза более высокий риск смерти от этой группы болезней и в 3 раза более высокий риск смерти от ХБ и П по сравнению с женщинами.

Множественный регрессионный анализ связей среднегодовых уровней загрязнителей атмосферного воздуха с распространенностью БОД позволил выявить существенные различия в возрастных группах населения (табл.6).

Распространенность ХБМ у детей имела слабую прямую корреляционную связь с уровнями окиси углерода ($r=0,75$; $p=0,053$) и фенола ($r=0,71$; $p=0,073$); связь средней степени с двуокисью азота ($r=0,80$; $p=0,031$) и слабую обратную корреляционную связь с уровнями формальдегида ($r=-0,73$; $p<0,062$). У взрослых была установлена слабая прямая корреляционная связь с уровнем двуокиси азота ($r=0,73$; $p=0,064$), а также связь средней степени с уровнем фенола ($r=0,76$; $p=0,047$) и окиси азота ($r=0,84$; $p=0,017$). У подростков достоверной связи распространенности ХБМ с загрязнителями атмосферы не было выявлено.

Распространенность ХФ у детей имела слабую корреляцию с уровнями взвешенных частиц в атмосферном воздухе ($r=0,71$; $p=0,071$), а у взрослых — с СгК окиси азота ($r=0,77$; $p=0,044$). У подростков не было установлено связи распространенности ХФ со СгК загрязнителей атмосферного воздуха.

У детей, подростков и взрослых распространенность ХБ и заболеваемость П не имели какой-либо зависимости от СгК загрязнителей атмосферного воздуха.

Распространенность АР у взрослых имела прямую корреляционную зависимость от СгК окиси углерода ($r=0,73$; $p=0,064$) и фенола ($r=0,94$; $p=0,002$). У детей и подростков корреляция со СгК загрязнителей атмосферного воздуха не была установлена.

Распространенность БА у детей имела прямую корреляционную связь средней степени с уровнями двуокиси азота ($r=0,87$; $p=0,011$) и окиси азота ($r=0,73$; $p=0,060$) и обратную зависимость от СгК формальдегида ($r=-0,83$; $p=0,020$). У подростков также была выявлена положительная корреляция распространенности БА с СгК окиси азота ($r=0,87$; $p=0,011$), а у взрослых — обратная корреляционная зависимость с СгК формальдегида ($r=-0,74$; $p=0,055$).

Таким образом, у детей имелась прямая корреляционная связь между распространенностью ХБМ и СгК окиси углерода, фенола, двуокиси азота и слабая обратная корреляционная связь с уровнями формальдегида. Распространенность ХФ у детей имела слабую корреляцию с уровнями взвешенных частиц. Распространенность БА прямо зависела от СгК двуокиси азота и окиси азота и находилась в обратной зависимости от СгК формальдегида.

У подростков была установлена положительная корреляция только между распространенностью БА и СгК окиси азота.

У взрослых лиц обнаружена прямая корреляционная зависимость между распространенностью ХБМ и уровнями двуокиси азота, фенола и окиси азота, а также ХФ и СгК окиси азота. Распространенность АР у взрослых имела прямую корреляцию с СгК окиси углерода и фенола.

Смертность от всей группы БОД у мужчин не имела связи с СгК загрязнителей атмосферного воз-

Таблица 7

Смертность от болезней органов дыхания и загрязнители атмосферного воздуха (множественный регрессионный анализ)

Болезни	Пол	Взвешенные частицы	Двуокись серы	Окись углерода	Двуокись азота	Окись азота	Фенол	Формальдегид
Органов дыхания	Мужчины	0,49	0,18	0,04	-0,03	-0,66	-0,39	0,08
	Женщины	0,14	0,14	-0,47	-0,52	-0,67	-0,80	0,50
Пневмония	Мужчины	0,49	0,34	0,06	-0,05	-0,62	-0,45	0,08
	Женщины	0,36	0,00	-0,33	-0,14	-0,72	-0,64	0,16
Хронический бронхит	Мужчины	0,45	0,27	0,51	0,75	0,11	0,26	-0,74
	Женщины	-0,48	0,44	0,12	0,72	0,94	0,29	-0,63
Бронхиальная астма	Мужчины	-0,26	0,28	-0,09	0,05	-0,18	-0,18	0,19
	Женщины	0,16	0,46	0,08	-0,19	-0,40	-0,35	0,15
Бронхоэктатическая болезнь	Мужчины	-0,40	-0,06	-0,22	0,43	0,27	0,06	-0,18
	Женщины	-0,12	-0,09	0,07	-0,51	-0,06	0,12	0,38

Факторный анализ. Факторы с максимальной вероятностью

Анализируемые показатели	Возрастная группа	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Взвешенные частицы		-0,42	0,35	0,15	0,79
Двуокись серы		0,08	0,36	0,18	-0,50
Оксид углерода		0,19	0,66	-0,54	0,27
Двуокись азота		0,54	0,77	0,29	-0,15
Оксид азота		0,86	0,09	0,00	-0,48
Фенол		0,52	0,39	-0,72	0,15
Формальдегид		-0,55	-0,71	-0,37	-0,15
Хронические болезни миндалин (распространенность)	дети	0,32	0,91	-0,22	0,04
	подростки	0,69	-0,56	0,42	0,06
	взрослые	0,78	0,47	-0,23	-0,24
Хронический фарингит (распространенность)	дети	0,10	0,41	0,03	0,82
	подростки	0,74	-0,37	0,48	0,17
	взрослые	0,98	-0,03	0,01	0,11
Пневмония (распространенность)	дети	0,17	0,23	0,85	0,40
	подростки	0,50	-0,10	0,85	0,01
	взрослые	-0,40	0,42	0,76	0,06
Хронический бронхит (распространенность)	дети	0,07	-0,89	0,21	-0,04
	подростки	0,40	-0,73	0,21	-0,21
	взрослые	0,69	-0,50	0,33	0,17
Аллергический ринит (распространенность)	дети	0,78	0,31	-0,26	0,28
	подростки	0,53	-0,36	-0,72	-0,04
	взрослые	0,71	0,38	-0,59	0,01
Бронхиальная астма (распространенность)	дети	0,70	0,45	0,22	-0,22
	подростки	0,89	-0,14	0,13	-0,14
	взрослые	0,82	-0,08	0,47	0,05
Болезни органов дыхания (смертность)	мужчины	-0,86	0,48	0,16	-0,09
	женщины	-0,82	-0,26	0,24	-0,13
Пневмония (смертность)	мужчины	-0,84	0,44	0,21	-0,10
	женщины	-0,85	0,22	0,34	-0,07
Хронический бронхит (смертность)	мужчины	0,06	0,90	0,28	0,09
	женщины	0,83	0,22	0,27	-0,38
Бронхиальная астма (смертность)	мужчины	-0,56	0,33	-0,16	-0,66
	женщины	-0,51	0,04	-0,07	-0,02
Бронхоэктатическая болезнь (смертность)	мужчины	0,02	0,38	0,11	-0,61
	женщины	0,14	-0,58	-0,47	0,30

духа (табл.7). У женщин выявлялась обратная корреляционная зависимость между БОД и СгК фенола ($r=-0,80$; $p=0,030$). В то же время у мужчин была установлена прямая корреляционная зависимость между смертностью от ХБ и СгК двуокиси азота ($r=0,75$; $p=0,050$) и обратная корреляционная связь со СгК формальдегида ($r=-0,74$; $p=0,057$). У женщин смертность от ХБ также имела прямую связь со СгК двуокиси азота ($r=0,72$; $p=0,069$) и окиси азота ($r=0,94$; $p=0,002$).

Факторный анализ позволил определить значимость 4 ведущих факторов окружающей среды (табл.8). Фактор 1 выявил прямую корреляционную связь СгК окиси азота с распространенностью ХБМ у взрослых лиц, ХФ у подростков и взрослых, АР у детей и взрослых и смертностью от ХБ у женщин. Фактор 2 объединил прямую корреляционную зависимость СгК двуокиси азота, обратную корреляционную зависимость СгК формальдегида и прямую корреляцию распространенности ХБМ у детей и

смертности от ХБ у мужчин, а также обратную корреляционную связь распространенности ХБ у детей и подростков. Фактор 3 включал обратную корреляционную связь СгК фенола и прямую корреляционную зависимость заболеваемости П всех возрастных групп населения, а также обратную корреляционную зависимость распространенности АР у подростков. Фактор 4 выявил положительную корреляцию между вредными частицами атмосферного воздуха и ХФ у детей. Таким образом, фактор 1 включил 37,46% вариант, фактор 2 — 22,98% вариант, фактор 3 — 16,35% вариант, фактор 4 — 10,02% вариант. В сумме это составило 86,80% всех анализируемых показателей, из которых на первые 2 фактора (окислы азота) приходится 60,44%.

Обсуждение результатов

Наблюдение за территорией ЦАО Москвы с 1992 по 1999 г. показывает, что в период с 1994 по 1998 г. население этой части города находилось под действием загрязнения атмосферного воздуха окислами азота, окисью углерода, фенолом и формальдегидом. Источником такого загрязнения, традиционного для крупного города, являются главным образом отработанные газы автомобилей.

Загрязнение атмосферного воздуха вредными частицами весь период наблюдения сохранялось на уровне ПДК с превышением показателя только в 1994 году. Источником вредных частиц могут быть как выбросы автотранспорта и отопительных систем, так и промышленные процессы.

В экспериментах на животных и исследованиях на добровольцах было показано, что окислы азота при кратковременном действии на органы дыхания в высоких концентрациях обладают раздражающим действием и вызывают острое повреждение. При значительной экспозиции двуокись азота вызывает повреждение легочной ткани с формированием эмфиземы, ухудшает мукоцилиарную функцию и увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов [8,9]. Больные БА отличаются повышенной чувствительностью к SO_2 и NO_2 [19], поэтому в условиях повышенного загрязнения возможна трансформация легких форм заболевания в более тяжелые. Кроме того, O_3 и NO_2 , образующиеся при сгорании жидкого бензинового топлива, могут непосредственно повреждать эпителий воздушных путей и способствовать выделению медиаторов воспаления и, возможно, развитию бронхиальной гиперреактивности [13]. Так, при уровне двуокиси азота 0,2–0,5 ppm у таких пациентов увеличивается неспецифическая бронхиальная реактивность и повышается специфический ответ воздушных путей на вдыхаемые аллергены, например *Dermatophagoides pteronyssinus* [8,9].

Оксид углерода (СО) является продуктом горения органических материалов в присутствии качественно недостаточного количества кислорода. Основные ис-

точники его: транспорт (64%), горение древесины и антропогенный источник (17%), промышленные процессы (10%) и др. Этот газ имеет важные биохимические свойства. При дыхании человека в атмосфере с повышенным содержанием СО он реагирует с гемоглобином крови с образованием карбоксигемоглобина, а также фиксируется на других белках, содержащих железо. Реагируя с миоглобином СО, образует карбоксимиоглобин, но связь эта менее сильная, чем в реакции с гемоглобином. В присутствии карбоксигемоглобина количество оксигемоглобина в крови уменьшается, что ведет к гипоксии тканей. При небольшой экспозиции прежде всего страдает нервная система и головной мозг, миокард и другие мышцы [12].

Альдегиды, представителем которых является формальдегид, образуются в результате неполного окисления углеводородов и входят в состав фотооксидантного смога. Эти вещества обладают раздражающим действием на слизистые оболочки глаз, носа, горла и на кожу. Запах формальдегида ощущается при его концентрации 0,060–0,065 ppm, а раздражающий эффект в зависимости от точки приложения появляется при концентрации от 0,01 до 0,9 ppm [12].

Данные исследований действия вредных частиц на органы дыхания были проанализированы [14]. На основании метаанализа полученных результатов были определены эффекты вредных частиц при "острой" (от 1 до 5 дней) и "хронической" экспозиции (1 год и более). Это позволило установить, что повышение концентрации PM_{10} на 10 $\text{мкг}/\text{м}^3$ в атмосферном воздухе способствует увеличению смертности от болезней органов дыхания на 3,4%. Число госпитализаций в легочное отделение увеличивалось при этом примерно на 0,8% и обращение в скорую помощь на 1,0%, а у больных БА — соответственно на 1,9 и 3,4%.

В исследовании [22], проведенном в 1993 г., на основании анкетного метода и осмотра врача населения 53 городов США, было установлено, что после стандартизации по возрасту, полу и курению сигарет среднегодовые концентрации ВЧ в атмосферном воздухе были ассоциированы с повышенным риском ХБ: $\text{OR}=1,07$ (95% доверительный интервал 1,02–1,12). Среди лиц никогда не куривших повышение риска ХБ начинается уже с концентрации 10 $\text{мкг}/\text{м}^3$. *WHO* рекомендации по качеству атмосферного воздуха в Европе определили среднесуточный показатель вредных частиц в атмосферном воздухе на уровне 0,12 мг в м^3 , а частиц диаметром менее 10 мкм (PM_{10}) — 0,07 $\text{мг}/\text{м}^3$ [23]. В нашей стране ПДК для ВЧ в атмосферном воздухе принята как среднесуточная концентрация 0,15 $\text{мг}/\text{м}^3$, а показатель PM_{10} не нормируется [5].

Для изучения роли загрязнения атмосферного воздуха в формировании хронических заболеваний органов дыхания важна адекватная оценка экспозиции фактора и определение зависимости доза-эффект. В

нашем исследовании был проведен анализ распространенности хронических БОД и заболеваемости П, а также смертности от этих болезней, зарегистрированных за год, в зависимости от СгК загрязнителей атмосферного воздуха.

Результаты исследования показывают, что загрязнение атмосферного воздуха двуокисью азота, окисью углерода и фенолом способствует увеличению распространенности ХБМ у детей, а у взрослых наибольшую значимость в увеличении распространенности этого заболевания имеют окислы азота и фенол.

Наименьшие возможности организма для адаптации к неблагоприятным факторам окружающей среды у детей, у которых иммунная система находится в стадии развития, и у пожилых, иммунитет которых переходит в стадию снижения и истощения. Результаты исследования показывают, что именно в этих возрастных группах отмечается увеличение числа больных ХБМ уже в первые годы нарастания загрязнения атмосферного воздуха. При этом число подростков, страдающих ХБМ, увеличивается только через 3 года. Распространенность ХБМ наибольшая в детском возрасте. К подростковому периоду жизни часть детей постепенно адаптируется к неблагоприятным условиям окружающей среды, что приводит к снижению распространенности ХБМ. Число лиц, страдающих ХБМ, среди взрослых продолжает уменьшаться, но увеличивается количество больных хроническими заболеваниями нижних отделов дыхательных путей.

Распространенность ХФ у детей имеет прямую связь с СгК вредных частиц, а у взрослых — с окисью азота.

Повышение СгК вредных частиц было зарегистрировано только в 1994 г., поэтому невозможно оценить эффект этого фактора более детально. Хотя превышение ПДК вредных частиц всего в 1,5 раза в течение года оказало неблагоприятное действие на органы дыхания у детей, что может быть связано с их физиологическими особенностями.

Распространенность АР у взрослых имела прямую связь с СгК фенола и СО. Между СгК этих веществ существует однонаправленная корреляционная зависимость. Учитывая особенности действия фенола и СО, можно предположить, что наибольшую значимость для формирования АР имел фенол.

Распространенность БА у детей имела прямую связь со СгК окиси и двуокиси азота, а у подростков — преимущественно с СгК окиси азота.

Полученные данные позволяют предположить, что при длительном действии повышенных концентраций окислов азота будет увеличиваться распространенность БА во всех возрастных группах. Этому может способствовать снижение порога чувствительности воспаленной слизистой бронхов к действию аллергенов воздушной среды [8,9,13]. По нашим данным, увеличение числа детей и взрослых больных АР и БА отмечается уже в первые годы нарастания загрязнения атмосферного воздуха, а подростков —

через 2 года неблагоприятного действия. Распространенность БА достигает максимума в подростковом возрасте и постепенно снижается у взрослых лиц.

Распространенность ХБ не имела корреляции с СгК загрязнителей атмосферного воздуха, в то же время смертность от этого заболевания прямо зависела у мужчин от СгК двуокиси азота, а у женщин — с СгК двуокиси и окиси азота. Учитывая увеличение смертности от ХБ, как у мужчин, так и у женщин, можно предполагать, что за период наблюдения возросло количество лиц с тяжелыми формами заболевания, которые закончились смертельным исходом.

Увеличение распространенности ХФ и ХБ среди подростков и взрослого населения может быть связано не только с загрязнением атмосферного воздуха окислами азота, но и с распространением среди них курения табака. Анализ этой привычки среди подростков ЦАО показал, что в 1996 г. распространенность курения составляла у юношей 28,2% и у девушек 15,3% [3]. Распространенность курения среди родителей подростков достигала у мужчин 52%, а у женщин 22%, в то время как в 1991 г. среди населения в возрасте 25–64 лет курящими были 45,8% мужчин и 11,7% женщин [1]. При этом экспозиция табачного дыма у курящих мужчин была в 2 раза выше, чем у курящих женщин. Эти данные могут указывать на увеличение распространенности курения табака у женщин.

Мужчины по сравнению с женщинами имеют в 2,5 раза более высокий уровень смертности от БОД и в том числе от ХБ и П. Таким образом, действие комбинации двух неблагоприятных факторов, а именно загрязнение атмосферного воздуха диоксидом азота и курение, может увеличить как число лиц, страдающих этими болезнями, так и смертность от ХБ.

Остается открытым вопрос о том, какова экспозиция неблагоприятных факторов и длительность их действия, которая привела к увеличению смертности от ХБ.

Заболеваемость П не имела корреляции с СгК загрязнителей атмосферного воздуха. Анализ связи этого заболевания с эпидемической циркуляцией вирусных острых респираторных инфекций позволил подтвердить, что подъемы заболеваемости П имели место в годы эпидемий ОРВИ с максимумом в 1998 г. [6].

Анализ распространенности хронических заболеваний в связи с СгК кажется более корректным, чем со среднесуточными ПДК. В некоторых странах, например в США, для оценки качества атмосферного воздуха стали использовать показатель среднегодового стандарта [24]. Так, *US EPA* утверждает для вредных частиц как стандарт качества атмосферного воздуха среднегодовой уровень PM_{10} 0,05 мг/м³. Среднегодовые стандарты в нашей стране не используются, в то же время они могут быть полезны с практической точки зрения для оценки влияния на здоровье людей длительного загрязнения атмосферного воздуха в относительно низких дозах.

Применение модели кривой экспоненциального роста позволило получить уравнения и определить уровни СгК, от которых начинается увеличение распространенности БОД и смертности от этой группы болезней. Эти показатели СгК составили для взвешенных частиц (в мг/м³) — 0,150, диоксида серы — 0,023, окиси углерода — 3,56, двуокиси азота — 0,114, окиси азота — 0,120, фенола — 0,065, формальдегида — 0,086.

С этой отрезной точки отмечается прирост распространенности БОД у детей, подростков и взрослых (на 1000 населения соответственно) выше следующих значений:

ХБМ — 39,0/ 18,5/ 3,7, ХФ — 0,78/ 9,0/ 7,0, ХБ — 0,12/ 4,4/ 18,6, П — 3,1/ 3,2/ 3,0, АР — 2,2/ 7,0/ 2,1, БА — 8,3/ 15,2/ 6,4

Прирост смертности от БОД (на 100 000 населения) у мужчин и женщин начинается соответственно со следующих показателей:

БОД — 67,0 и 23,5, ХБ — 9,5 и 3,1, БЭБ — 1,3 и 0,5, П — 35,0 и 10,5, БА — 3,2 и 3,3.

Увеличение СгК загрязнителей атмосферы выше рассчитанной отрезной точки позволяет предполагать возможный значительный рост распространенности БОД и смертности от этой группы болезней. В то же время увеличение распространенности БОД выше указанных уровней может косвенно указывать на повышение СгК загрязнителей атмосферного воздуха. Дальнейшее накопление данных позволит уточнить эти пороговые уровни для последующего определения значений допустимых СгК загрязнителей атмосферного воздуха.

Проведенное исследование позволяет сделать заключение, что при оценке степени загрязнения атмосферного воздуха следует принимать во внимание чувствительность как детского, так и взрослого населения. Определяя максимальные уровни выбросов, следует отдать приоритет профилактическим аспектам и уменьшить риск нарушения здоровья и вредных влияний на окружающую среду до минимума.

Выводы

1. Ведущими загрязнителями атмосферного воздуха на территории ЦАО являлись окись азота (фактор 1), двуокись азота (фактор 2), фенол (фактор 3) и взвешенные частицы (фактор 4).
2. Повышение СгК окиси азота способствовало увеличению распространенностью ХБМ у взрослых лиц, ХФ у подростков и взрослых, АР у детей и взрослых и распространенности БА у подростков и взрослых лиц, а также смертности женщин от хронического бронхита.
3. СгК двуокиси азота имели прямую корреляцию с увеличением числа детей, страдающих ХФ, и смертностью мужчин от хронического бронхита.
4. СгК фенола и распространенность АР у подростков имели прямую связь, а заболеваемость пневмонией всех возрастных групп населения — об-

ратную зависимость. Это может указывать на наличие другого значимого фактора пневмонии, не включенного в данный анализ.

5. Повышение среднегодовой концентрации взвешенных частиц в атмосферном воздухе было прямо связано с увеличением числа детей, страдающих ХФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биличенко Т.Н. Распространенность хронического бронхита и других респираторных нарушений среди взрослого населения, их диагностическое и прогностическое значение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1992.
2. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких. М.: Медицина; 1990.
3. Здитовецкая Н.А. Респираторная карта Москвы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
4. Пинигин М.А. Теория и практика оценки комбинированного действия химического загрязнения атмосферного воздуха. Гиг. и сан. 2001; 1: 13–23.
5. Справочник предельно допустимых концентраций вредных веществ в пищевых продуктах и среде обитания. М.; 1993.
6. Чигирева Э.И., Биличенко Т.Н., Чернышова Н.А., Аблицова Е.И. Острые заболевания органов дыхания у населения. В кн.: Потапов А.П. (ред.) Социально-гигиенический мониторинг — практика применения и научное обеспечение: Сборник научных трудов. М.; 2000. 450–455.
7. Abbey D.E., Burchette R.J., Knudsen S.F. et al. Longterm particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 289–298.
8. American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. Part I. Am. Rev. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 3–50.
9. American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. Part II. Ibid. 477–498.
10. Askermann-Liebrich U., Leuenberger P., Schwartz J. et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155: 122–129.
11. Chovin P., Roussel A. Des polluants atmospheriques. Paris: Masson et C-ie editeurs; 1973.
12. Colley J.R.T., Douglas J.W.B., Reid D.D. Respiratory disease in young adults: influence of early childhood lower respiratory tract illness, social class, air pollution, and smoking. Br. Med. J. 1973; 3: 195.
13. Davies R.J., Devalia J.L. Air pollution and airway epithelial cells. Agents and Actions 1993; 43 (suppl.): 87–96.
14. Dockery D., Pope A. Epidemiology of acute health effects: summary of time-series studies. In: Wilson R., Spengler J.D., eds. Particles in our air. Concentrations and health effects. Harvard: Harvard School of Public Health; 1996. 122–147.
15. Folinsbee L.J. Human health effects of air pollution. Environ. Hlth Perspect. 1993; 100: 45–56.
16. Forsberg B., Stjernberg N., Wall S. Prevalence of respiratory and hyperreactivity symptoms in relation to levels of criteria air pollutants in Sweden. Eur. J. Publ. Hlth 1997; 73: 291–296.
17. Momas I., Pirard P., Quenel P. et al. Pollution atmospherique urbaine et mortalite: une synthese des etudes epidemiologiques publiees entre 1980 et 1991. Rev. Epidem. Sante Publ. 1993; 41: 30–43.
18. Moseholm L., Taudorf E., Frosing A. Pulmonary function changes in asthmatics associated with low level SO₂ and NO₂ air pollution, weather, and medicine intake. An 8-month prospective study. Allergy 1993; 48 (5): 334–344.
19. PAARC, Groupe cooperatif, Lellouch J. et al. Pollution atmospherique et affections respiratoires chroniques ou a repetition 1. Methodes et sujets, 2. Resultats et discussion. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1982; 18: 87–116.
20. Scarlett J.F., Griffiths J.M., Strachan D.P., Anderson H.R. Effect of ambient levels of smoke and sulphur dioxide on the

- health of a national sample of 23-year old subjects in 1981. *Thorax* 1995; 50: 764–768.
21. *Schwartz J.* Air pollution and daily mortality in Birmingham, Alabama. Environmental epidemiology program. Harvard School of Public Health. Boston, MA 02115. *Am. J. Epidemiol.* 1993; 137 (10): 1136–1147.
22. *Wanner H.U.* Effects of atmospheric pollution on human health. *Experientia* 1993; 49 (9): 754–758.

23. *Wilson R., Spengler J.* Conclusion: Policy implications: The National dilemma. In: Wilson R., Spengler J.D., eds. *Particles in our air. Concentrations and health effects.* Harvard: Harvard School of Public Health; 1996. 205–216.
24. *Zemp E., Elsasser S., Schindler C. et al.* Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA Study). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1257–1266.

Поступила 27.02.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.2–02:613.632.4

В.В.Косарев, А.В.Жестков, Ю.С.Лебедин

ДИАГНОСТИКА ИНГАЛЯЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ

Государственный медицинский университет, Самара;
НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

DETECTION OF INHALED EXPOSURE OF INDUSTRIAL AEROSOLS

V.V.Kosarev, A.V.Zhestkov, Yu.S.Lebedin

Summary

The issues of early detection of occupational lung diseases and their prognosis are covered in this article based on modern methods for the assessment of cellular and serum-transferable immunity.

Clinical and immunological examination of 120 patients with industrial dust-related lung diseases and 72 healthy persons exposed to high concentrated industrial dust was performed the recent 3 years. Immune disorders were developing during the exposure period. The severity and specific features of these changes depended on fibrogenic activity of the dust particles. The cellular and serum-transferable immunity disorders were shown to be observed in patients exposed to industrial dust before radiological signs of pulmonary fibrosis and lung function disturbances appeared. After the cessation of the exposure the cellular and serum-transferable immunity parameters did not return to the normal level typical for healthy people.

Methods of clinical immunology make possible early detection and prediction of outcome of lung diseases caused by industrial dust exposure.

Резюме

В статье рассмотрены вопросы ранней диагностики профессиональных заболеваний легких и прогнозирования их течения с помощью современных методик оценки клеточного и гуморального иммунитета.

В течение последних 3 лет было проведено клиническое и иммунологическое обследование 120 пациентов с пылевыми заболеваниями легких и 72 человека, работающих в контакте с высокими концентрациями кварцосодержащей пыли и признанных здоровыми на момент обследования. В процессе контакта с промышленными аэрозолями развиваются изменения в иммунной системе работающих. Интенсивность и характер этих изменений зависят от фиброгенности пылевых частиц. Было установлено, что изменения клеточного и гуморального иммунитета обнаруживаются у работающих в контакте с промышленными аэрозолями до появления рентгенологических признаков пневмофиброза и до нарушения функции внешнего дыхания. После прекращения контакта с промышленными аэрозолями измененные показатели клеточного и гуморального иммунитета не восстанавливаются полностью до показателей здоровых доноров.

С помощью методик клинической иммунологии возможны ранняя диагностика и прогнозирование дальнейшего развития пылевых заболеваний легких.

Важнейшей качественной характеристикой общества является здоровье населения, рассматриваемое

как интегральный показатель сложного взаимодействия социально-экономических, экологических, меди-

Показатели клеточного иммунитета (абсолютное количество клеток в 1 мл)

Показатель	Контрольная группа (n=57)	1-я группа (n=72)	2-я группа (n=75)	3-я группа (n=45)
Лейкоциты	5057±179	5493±157	5837±149***	5643±161*
Лимфоциты	1618±51	1734±85	1783±54*	1673±70,8
Т-лимфоциты — CD3 ⁺ -клетки	1155±55	1202±68	1152±52	1088±60
Т-хелперы — CD4 ⁺ -клетки	695±22	707±59	621±20*	597±34*
Т-супрессоры — CD8 ⁺ -клетки	424±13	564±43**	565±21**	480±22*
Натуральные киллеры — CD16 ⁺ -клетки	272±9	438±54**	397±25***	398±27***
В-лимфоциты — CB72 ⁺ -клетки	171±6	139±17*	132±11**	170±12
HLA-DR ⁺ — лимфоциты	185±6	296±42***	253±26*	263±20***
Т-хелперы/Т-супрессоры — CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,658	1,315***	1,220***	1,333**

Примечание. Здесь и в табл.2: 1-я группа — контрольная, пациенты, контактирующие с промышленными аэрозолями, 2-я — больные силикозом, 3-я группа — прогрессирование силикотического процесса; * — достоверность различий с показателями здоровых при $p<0,05$; ** — то же при $p<0,01$; *** — то же при $p<0,001$.

ко-биологических и демографических факторов. При этом особое значение приобретают разработка и использование современных адекватных методов оценки воздействия факторов производственной среды и трудового процесса на состояние здоровья населения.

Пылевые поражения легких относятся к распространенной форме профессиональной патологии, занимают значительное место в общей структуре пульмонологической заболеваемости и приводят к значительным социально-экономическим потерям [2,6]. Необратимость прогрессирования заболеваний легких профессиональной этиологии и практически полное отсутствие патогенетических методов лечения делают актуальными задачи их раннего выявления и прогнозирования течения [4,8].

До настоящего времени диагностической основой в профессиональной пульмонологии остается стан-

дартная рентгенография органов грудной клетки (ВОЗ, 1988), что приводит к "запозданию" диагностики, так как многочисленными морфологическими исследованиями доказано опережающее развитие патологического процесса в легочной ткани в сравнении с данными рентгенографии. Ранее проведенные нами исследования показали, что определение спирометрических параметров не позволяет достоверно диагностировать на ранних стадиях и прогнозировать течение пылевых заболеваний легких. Это оправдывает поиск и применение новых технологий в пульмонологической диагностике. К таковым можно отнести иммунологические исследования. Иммунная система, участвуя в поддержании гомеостаза, во многом определяет устойчивость организма к воздействию различных профессиональных и экологических факторов [3,5,9].

Показатели уровней гуморальных факторов иммунитета и процентного содержания фагоцитирующих клеток

Показатель	Контрольная группа (n=57)	1-я группа (n=82)	2-я группа (n=90)	3-я группа (n=83)
Фагоцитирующие клетки, %	78±6	40±5***	47±4***	46±5***
IgA, г/л	1,83±0,37	2,64±0,24*	2,24±0,21	2,43±0,20
IgM, г/л	1,39±0,02	1,10±0,11**	1,16±0,15	0,90±0,07***
IgG, г/л	14,78±0,23	14,39±1,23	12,38±0,95*	15,51±1,20
Общий IgE, МЕд/мл	57,7±17,0	175,4±13,0***	167,9±19,5***	147,4±15,0**
Муциновый антиген, ед/мл	44,5±6,2	16,7±4,5***	33,2±3,5**	42,8±2,9
Орозомукоид, г/л	0,781±0,030	1,443±0,113***	1,171±0,144**	0,616±0,082
Фибронектин, нг/мл	286±20	387±42*	645±23***	465±29***

Определенный диагностический интерес при пылевых заболеваниях легких представляет изучение содержания гуморальных факторов — муцинового антигена (ЗЕГ5), общего IgE, орозомукоида, а также фибронектина, который обеспечивает стимуляцию фагоцитоза и элиминацию из организма макромолекул, осуществляя неспецифическую защиту организма до формирования истинных механизмов иммунологического гомеостаза.

В литературе мы не встретили работ, посвященных исследованиям значения муцинового антигена в патогенезе пылевых заболеваний легких. Известно, что уровень сывороточного ЗЕГ5 значительно повышен при интерстициальных заболеваниях легких по сравнению с другими легочными заболеваниями. Обнаружена тесная корреляционная связь между сывороточным уровнем ЗЕГ5 и показателями активности и тяжести воспалительного процесса при интерстициальных заболеваниях легких [1,7].

Целью нашего исследования было улучшение ранней диагностики профессиональных заболеваний легких и прогнозирования их течения с помощью современных методик оценки клеточного и гуморального звеньев иммунной системы.

В течение последних 3 лет было проведено клинико-иммунологическое обследование 120 пациентов с пылевыми заболеваниями легких и 72 человека, работающих в контакте с высокими концентрациями кварцсодержащей пыли и признанных здоровыми на момент обследования. Последнюю группу составили рабочие Балашейского горно-обогатительного комбината (Самарская область) и Самарского сталелитейного завода. Промышленная аэрозоль содержала более 10% свободной двуокиси кремния, превышение предельно допустимой концентрации составило 10 раз и более.

Методы исследования

Иммунологические методы исследования проводились в соответствии с рекомендациями отечественных авторов [5] и включали иммуоферментный анализ (концентрации фибронектина плазмы, общего IgE — использовались диагностические наборы НПФ "Хема", Москва), определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с помощью моноклональных антител серии ЛТ. Иммуофлюоресценция оценивалась на проточном цитометре "Epics-Profile" фирмы "Coulter". Определяли также концентрации IgA, IgM, IgG, орозомукоида (α_1 -кислый гликопротеин) в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии. Уровень сывороточного ЗЕГ5 определяли с помощью иммуоферментного анализа. Для определения ЗЕГ5 использовали моноклональные антитела 3Е1.2 (*Medical Innovations*, Австралия) и аффинно-очищенное козье антитело G5 против всего семейства антигенов муцина (НПФ "Хема", Москва). Для оценки состояния нейтрофилов периферической крови использовали латекс производ-

ства Института биологического приборостроения (Москва), устанавливая процент клеток, фагоцитирующих частицы (в табл.1 указаны как фагоцитирующие клетки).

Контрольную группу составили 57 человек, не подвергавшихся воздействию промышленных аэрозолей на производстве и в быту, не имевших на момент обследования клинических признаков иммунопатологии.

Результаты и обсуждение

Было установлено, что изменения клеточного иммунитета у контактирующих на производстве с высокими концентрациями промышленных аэрозолей и у больных силикозом имеют односторонний характер. Данные по субпопуляционному составу лимфоцитов периферической крови у обследованных групп представлены в табл.1.

Во время контакта с промышленными аэрозолями выявлено повышение уровней CD8⁺- и CD16⁺-клеток, активированных HLA-DR⁺-лимфоцитов; снижение количества CD72⁺-клеток, а также соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры (CD4⁺/CD8⁺).

При силикозе вышеуказанные изменения сохраняются, приобретая более выраженный характер; отмечается также повышение уровней лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови, умеренное снижение количества CD4⁺-клеток.

При дальнейшем развитии силикотического процесса отмечается нормализация уровней CD8⁺- и CD72⁺-лимфоцитов, максимальное содержание HLA-DR⁺-лимфоцитов (см. табл.1). Эти изменения можно использовать в качестве критериев прогрессирования силикоза.

Проведенные нами ранее исследования показали, что изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при пневмокониозах от действия малофиброгенных промышленных аэрозолей (например, от действия известняково-доломитовой пыли) носят значительно менее выраженный характер, чем при воздействии высокофиброгенных пылевых частиц.

Исследование иммунного статуса не является полным без оценки гуморальных факторов и содержания фагоцитирующих клеток. Это связано с патогенетической ролью интерлейкинов, комплемента и его ключевых С3-, С5-компонентов, иммуноглобулинов, фибронектина, орозомукоида при пылевой патологии легких. Нашими исследованиями установлено, что развитие заболевания у рабочих, контактирующих с пылевыми частицами, характеризуется увеличением уровня фибронектина плазмы. При прогрессировании заболевания уровень фибронектина снижается, но не достигает значений контрольной группы (табл.2).

В 1-й группе обследованных лиц, контактирующих с высокими концентрациями промышленных аэрозолей, отмечалось снижение уровней IgM, муцинанти-

гена и процентного содержания фагоцитирующих клеток, повышение концентраций IgA, общего IgE и орозоукоида в сыворотке. Диагностическое значение для пылевого воздействия на организм работающих имеет изменение уровней муцинового антигена, фагоцитирующих клеток (снижение) и орозоукоида (повышение) ($p < 0,001$). Снижение содержания фагоцитирующих клеток связано с повреждающим действием фиброгенной пыли, которая вызывает генерацию активных форм кислорода и окислительную деструкцию фагоцита. При этом мощная бактерицидная способность альвеолярного макрофага оказывается бесполезной в случае фагоцитоза пылевой частицы. Повторяющийся процесс фагоцитоза пыли и гибели фагоцитирующих клеток запускает иммунные механизмы воспаления.

Следует отметить, что изменения клеточного и гуморального иммунитета обнаруживаются у работающих в контакте с высокими концентрациями промышленных аэрозолей (1-я группа обследованных) до появления рентгенологических признаков пневмофиброза и до нарушения функции внешнего дыхания.

У больных силикозом после прекращения контакта с промышленными аэрозолями (2-я группа) выявлены снижение показателя фагоцитирующих клеток ($p < 0,001$), IgG в сыворотке ($p < 0,05$), менее значительное повышение орозоукоида и максимальные концентрации фибронектина в плазме, что свидетельствует об интенсивном коллагенообразовании в легочной ткани. Снижение содержания фагоцитирующих клеток крови наряду с атрофическими и субатрофическими изменениями слизистой оболочки бронхов могут привести к развитию инфекционных осложнений силикоза. Концентрация муцинантгена при силикозе становится выше, чем в 1-й группе обследованных, но не достигает значений контрольной группы ($p < 0,01$).

При прогрессировании силикотического процесса в легочной ткани (обследованные 3-й группы) отмечается снижение уровней IgM и показателя фагоцитирующих клеток ($p < 0,001$). Концентрация орозоукоида снижается и достигает значений контрольной группы. Уровень муцинантгена возрастает и мало отличается от параметров контрольной группы, что можно использовать для прогнозирования течения силикоза.

Обращает на себя внимание повышение уровней концентрации общего IgE в сыворотке у всех обследованных групп пациентов (максимальное повышение значения в 1-й группе — $175,4 \pm 13,0$ МЕд/мл, в контрольной группе — $57,7 \pm 17,0$ МЕд/мл). Это связано с тем, что в последнее время в производ-

ственной среде все большее распространение получают промышленные аэрозоли сложного состава, содержащие, помимо диоксида кремния, разнообразные металлы и другие вещества, обладающие раздражающим и токсико-аллергическим действием. При воздействии таких аэрозолей на организм работающего возникают разные виды легочной патологии. Данный факт позволяет предположить, что IgE участвует в патогенезе пылевых заболеваний легких.

Выводы

1. В процессе контакта с промышленными аэрозолями развиваются изменения в иммунной системе работающих, которые опережают рентгенологические проявления пневмофиброза. Интенсивность и характер этих изменений зависят от фиброгенности пылевых частиц.
2. После прекращения контакта с промышленными аэрозолями измененные показатели клеточного и гуморального иммунитета не восстанавливаются полностью до показателей здоровых людей.
3. С помощью определения показателей клеточного и гуморального иммунитета (муцинантген, орозоукоид в сыворотке, фибронектин в плазме) возможны ранняя диагностика и прогнозирование дальнейшего развития патологии дыхательных путей при профессиональном контакте с фиброгенными промышленными аэрозолями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н. и др. Гликозилированный муцин-антиген 3EG5 — сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. Пульмонология 1998; 2: 22–27.
2. Измеров Н.Ф. Медицина труда в третьем тысячелетии. Медицина труда и пром. экол. 1998; 6: 4–9.
3. Маянский Д.Н. О патогенезе хронического воспаления. Тер. арх. 1992; 2: 3–7.
4. Монаенкова А.М. Методические подходы к выявлению и оценке ранних признаков неблагоприятного влияния профессиональных факторов на здоровье. Гиг. труда 1988; 10: 1–5.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО; 1995. 106–177.
6. Чучалин А.Г. Редакционная колонка. Пульмонология 1992; 2: 5.
7. Heppleston A.G. Minerals, fibrosis and the lung. Environm. Hlth Perspect. 1991; 94: 149–168.
8. Hilgers J., Von Mensdorff-Pouilly S., Verstraeten A.A., Kenemans P. Quantitation of polymorphic epithelial mucin: a challenge for biochemists and immunologist. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1995; 55 (suppl. 221): 81–86.
9. 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.

Поступила 20.07.99

Г.П.Орлова, Н.Г.Яковлева

БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ПЫЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Научно-исследовательский институт пульмонологии Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME IN OCCUPATIONAL LUNG DISEASES

G.P.Orlova, N.G.Yakovleva

Summary

In order to improve the diagnosis of bronchoobstructive syndrome (BOS) an analysis of data of X-ray and computed tomography examinations and the complete respiratory function testing of 30 pneumoconiosis (PC) patients and 27 occupational chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients was performed depending on the dust type. The comparison of X-ray and computed tomography examination results was carried out to diagnose the pulmonary emphysema. Differences in the BOS manifestation in dependence on the dust type were revealed. Obstructive disorders were noted more often in welders' PC than in silicosis patients. The functional disorders in silicosis depended on the irregular emphysema appearance. The BOS in COPD patients exposed to highly fibrogenic dust and in welders was characterized by general obstructive disorders, while in COPD caused by polymetallic dust the obstructive disorders were noted in the peripheral airways and were accompanied by the marked functional signs of the pulmonary emphysema.

Резюме

С целью улучшения диагностики бронхообструктивного синдрома (БОС) проведен анализ показателей рентгенологического, компьютерного томографического исследования легких и комплексного функционального исследования внешнего дыхания 30 больным пневмокониозами (ПК) и 27 больным хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от характера пылевого фактора. Проведено сопоставление данных рентгенологического и компьютерного томографического исследований в плане диагностики эмфиземы легких. Выявлены различия в проявлении БОС в зависимости от вида пыли. У больных ПК электросварщиков и силикозом в половине случаев выявлено снижение эластической отдачи легких, но нарушения проходимости дыхательных путей гораздо чаще определялись при ПК электросварщиков. БОС при ХОБЛ у рабочих, контактирующих с высокофиброгенной пылью, и у электросварщиков характеризовался генерализованными нарушениями проходимости дыхательных путей, в то время как при ХОБЛ от воздействия полиметаллической пыли нарушения проходимости дыхательных путей выявлялись на уровне периферических отделов и сопровождалась более выраженными функциональными проявлениями эмфиземы легких.

Профессиональная патология легких представляет собой группу заболеваний легких, вызываемых воздействием внешних факторов, применяемых на производстве. В структуре профессиональных болезней заболевания легких занимают 2-е место. Одним из ведущих клинических проявлений пылевых заболеваний (пневмокониоза и пылевого бронхита) является бронхообструктивный синдром (БОС). При прогрессировании пневмокониоза, чаще на II–III стадии, тяжесть клинических проявлений заболевания определяется степенью выраженности БОС. Эпидемиологические исследования, посвященные функциональным нарушениям внешнего дыхания при пылевых заболеваниях легких, как правило, охватывают группы рабочих в целом и касаются степени нарушений бронхиальной проходимости и скорости их нараста-

ния. Установлено, что у рабочих с 20-летним и более стажем работы в пылевых условиях БОС развивается в 2 раза чаще [5]. Среди рабочих золотодобывающих шахт ежегодное снижение ОФВ₁ в большей степени выражено у больных силикозом и составляет в зависимости от стадии заболевания от 57 до 128 мл/год по сравнению с 37 мл/год у больных без силикоза [4]. Установлено, что у шахтеров Южной Африки рост смертности от хронической обструктивной болезни легких в 5% случаев обусловлен пылевой экспозицией, в 34% — курением и в 59% — сочетанным воздействием пыли и табачного дыма [3].

Целью работы было изучение клинико-функциональных особенностей пневмокониоза (ПК) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в зависимости от характера пылевого фактора.

Материалы и методы

В НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова было обследовано 30 больных ПК и 27 больных ХОБЛ (хронический пылевой обструктивный бронхит). Профессиональная этиология заболеваний была подтверждена в Санкт-Петербургском Северо-Западном научном центре гигиены и общественного здоровья, профпатологических центрах других городов и областей по месту жительства больных. Среди больных ПК у 13 был силикоз, у 17 — пневмокониоз электросварщика (ПКЭ). Средний возраст больных ПКЭ составил $44,7 \pm 1,0$ года, у больных силикозом — $48,5 \pm 2,4$ года. Средний стаж работы не отличался у больных рассматриваемых групп и составил $20,7 \pm 1,8$ года. Курили 43% больных ПК, при среднем стаже курения $23,6 \pm 0,8$ года и среднем индексе курящего человека 138 ± 9 .

Среди больных ХОБЛ 13 человек были электросварщиками (ХОБЛ_Э), 8 контактировали с высокофиброгенной пылью (ВфП), содержащей более 10% свободной двуокиси кремния (ХОБЛ_{ВфП}), 6 больных ХОБЛ были шлифовщиками и полировщиками металлических изделий, контактировавшими с умеренно- и слабофиброгенной полиметаллической пылью (ПмП), содержащей менее 10% свободной двуокиси кремния (ХОБЛ_{ПмП}). Средний возраст больных ХОБЛ составлял $51,6 \pm 5$ лет. Средний стаж работы составлял $21,4 \pm 7,8$ года и не отличался у больных рассматриваемых групп. Две трети (66%) больных курили. При этом наименьший стаж курения был у электросварщиков ($19,6 \pm 0,8$ года), а наибольший — у больных ХОБЛ_{ВфП} ($32,5 \pm 4,9$ года). Индекс курящего человека у всех курящих превышал 140 и в среднем составлял 154 ± 5 у электросварщиков, 173 ± 9 у рабочих, контактирующих с ПмП, 178 ± 11 у рабочих, контактирующих с ВфП.

Помимо общеклинических методов проводились рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография легких, эхокардиография и доплерокардиография. Всем больным было выполнено комплексное функциональное исследование внешнего дыхания, включающее спирометрию, бодиплетизмографию, исследование эластических свойств легких с помощью внутривидеоэзофагального зонда, диффузионной способности легких (ДСЛ) при задержке дыхания (ДСЛзд) и в устойчивом состоянии (ДСЛус) ("МастерЛаб", "Э.Егер", Германия), газового состава крови (AVL, Австрия).

Результаты и обсуждение

У больных ПК клиническая симптоматика в виде кашля и одышки наблюдалась в течение $5,1 \pm 0,7$ года до установления диагноза. Ведущей жалобой больных ПКЭ был кашель (92%) и реже — одышка при физической нагрузке (62%). При силикозе одышка отмечалась чаще (73%) и могла быть единственной жалобой больных. Во всех группах боль-

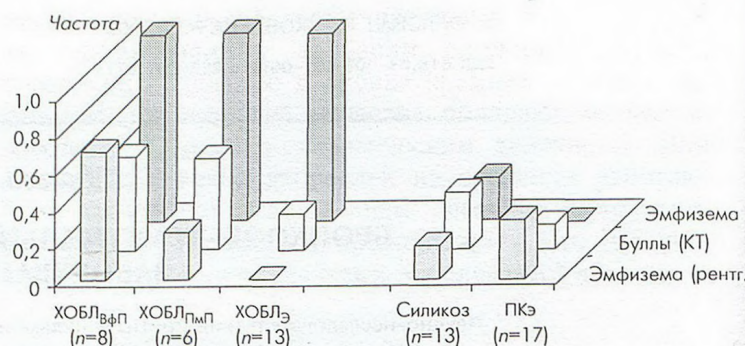


Рис.1. Частота выявления признаков эмфиземы легких у больных ХОБЛ и ПК.

ных имелись очаговые и интерстициальные изменения на рентгенограммах грудной клетки. Рентгенологические признаки эмфиземы легких (повышение прозрачности легочных полей, низкое стояние диафрагмы и уплощение ее) отмечались почти в 2 раза чаще при ПКЭ (31%), чем при силикозе (18%) (рис.1). Однако при компьютерной томографии органов грудной клетки у больных силикозом по сравнению с ПКЭ выявлялись более выраженные изменения паренхимы легких в виде булл (3% при силикозе и 13% при ПКЭ), эмфизематозных изменений (25% при силикозе, отсутствуют при ПКЭ). Локальный пневмофиброз и диффузное усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента чаще наблюдались у больных силикозом (соответственно 35 и 5% при силикозе, 13 и 25% при ПКЭ). У 2 больных силикозом (17%) обнаруживалась перестройка легочного рисунка по типу "сотового легкого". Допплероэхокардиографическое исследование выявило достоверное повышение расчетного систолического давления в легочной артерии ($p < 0,01$ как при силикозе, так и при ПКЭ), хотя при силикозе легочная гипертензия встречалась чаще (7%). Это отражалось в более частом обнаружении эхокардиографических признаков легочного сердца у больных силикозом (6%) по сравнению с ПКЭ (44%).

В среднем по группе у больных силикозом практически все показатели механики дыхания и легочного газообмена находились в пределах нормальных значений. Только ДСЛус была умеренно снижена, что свидетельствует о неравномерности распределения регионарных отношений альвеолярной вентиляции и капиллярного кровотока в легких (рис.2).

У больных ПКЭ показатели МОС₅₀ и СОС₂₅₋₇₅ в среднем были очень легко снижены (соответственно $60 \pm 5,1$ и $67 \pm 6,7\%$ должного), а ДСЛус снижена умеренно ($79 \pm 3,9\%$ должного). При детальном анализе установлено, что нарушения проходимости дыхательных путей выявлялись у подавляющего большинства больных ПКЭ (88%) и значительно реже при силикозе (39%), но и нарушения проходимости дыхательных путей у больных ПКЭ были более выражены, чем у больных силикозом (достоверно различались ОФВ₁ — $p < 0,001$, ПОС — $p < 0,03$, МОС₅₀ — $p < 0,001$). Характерно, что у этой категории пациен-

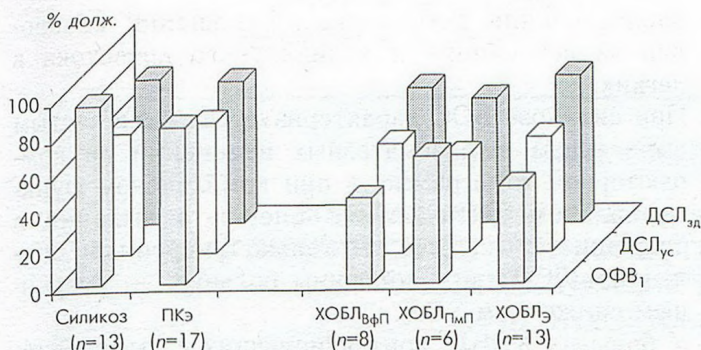


Рис.2. Значения ОФВ₁ и диффузионной способности легких у больных ХОБЛ и ПК.

тов (ПКэ) нормальные величины ОФВ₁ были выявлены только у половины обследованных (56%). У остальных (44%) было обнаружено легкое и умеренное снижение ОФВ₁ (см. рис.2). Напротив, у больных силикозом в подавляющем большинстве случаев (85%) ОФВ₁ оставался в пределах нормальных значений. Возможно, это связано с особенностями воздействия сварочного аэрозоля на слизистую оболочку дыхательных путей, вызывающего изменения, ведущие к нарушению проходимости дыхательных путей у больных ПКэ. Следует отметить, что нарушения проходимости дыхательных путей в обеих группах больных определялись на уровне периферических отделов дыхательных путей, что подтверждалось нормальными величинами бронхиального сопротивления (R_{aw}) [2].

Структура нормальной ОЕЛ в обеих группах была не изменена, а индекс ретракции (CR) в половине случаев был умеренно снижен (46%), что свидетельствовало о снижении эластической отдачи легких (ЭОЛ), являющейся прямым признаком эмфизематозных изменений (рис.3) [2]. Но изменения легочной ткани при силикозе в большей степени являются следствием как эмфизематозной, так и парафиброзной перестройки легочной ткани (иррегулярная эмфизема), поэтому у этой категории больных в меньшей степени проявляются функциональные признаки БОС (менее выраженные нарушения проходимости дыхательных путей или их отсутствие). Газовый состав крови в покое у всех больных оставался в пределах нормы.

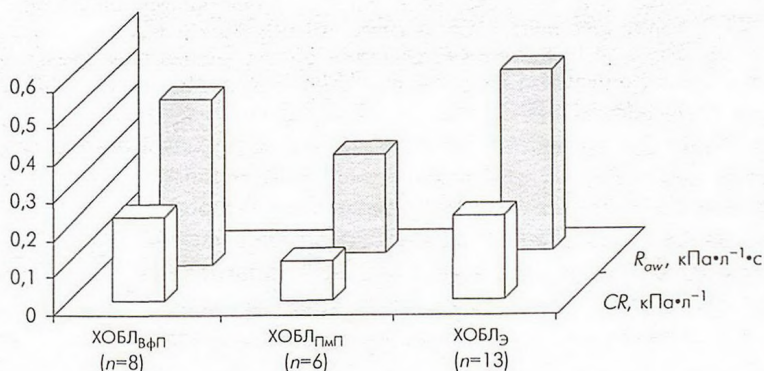


Рис.3. CR и R_{aw} у больных ХОБЛ.

У больных ХОБЛ длительность заболевания от появления первых клинических симптомов до обследования в НИИ пульмонологии СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова в среднем составляла $9,8 \pm 0,3$ года. На кашель и одышку при умеренной физической нагрузке жаловались все больные ХОБЛ_{ВФП}. В остальных группах больных одышка наблюдалась реже (88% при ХОБЛ_{ПМП} и 63% при ХОБЛ_Э). Рентгенологические признаки эмфиземы легких выявлялись наиболее часто у больных ХОБЛ_{ВФП} (7%) и реже (25%) при ХОБЛ_{ПМП} и не выявлялись при ХОБЛ_Э (см. рис.1). При компьютерной томографии грудной клетки признаки эмфиземы выявлялись у всех больных. Буллезные изменения легких обнаруживались у половины больных ХОБЛ_{ВФП} и ХОБЛ_{ПМП}. У больных ХОБЛ_Э буллы встречались значительно реже (2%). Допплероэхокардиографическое исследование выявило достоверное повышение расчетного систолического давления в легочной артерии ($p < 0,01$) во всех группах больных. Наиболее выраженное его повышение отмечалось при ХОБЛ_{ВФП} ($32,0 \pm 1,9$ мм рт. ст.), что подтверждалось и более частым обнаружением ЭхоКГ-признаков хронического легочного сердца при этом заболевании (6%) по сравнению с другими группами больных (4% при ХОБЛ_{ПМП} и 3% при ХОБЛ_Э).

Анализ данных комплексного функционального исследования внешнего дыхания у больных ХОБЛ показал, что ОЕЛ во всех 3 группах в среднем находилась в пределах нормы. Структура ее была перестроена по обструктивному типу за счет умеренного повышения ООЛ. ЖЕЛ в среднем находилась в пределах нормы. Воздухонаполненность легких на уровне спокойного выдоха была умеренно повышена при ХОБЛ_Э и ХОБЛ_{ПМП} (соответственно, 157 и 165% должного). R_{aw} было умеренно повышено у больных ХОБЛ_Э и ХОБЛ_{ВФП}. По форме петли R_{aw} в большинстве случаев были нелинейными, с перекрестами в области вдоха или выдоха, что предполагает наличие неоднородности нарушений проходимости дыхательных путей [1]. У больных ХОБЛ_{ПМП} величина R_{aw} в среднем оставалась в пределах нормы. При ХОБЛ_Э и ХОБЛ_{ВФП} по результатам спирометрии были выявлены резкие нарушения проходимости дыхательных путей. Поскольку у этих больных зарегистрировано и повышение R_{aw} , можно уверенно предполагать наличие у них резких генерализованных нарушений проходимости дыхательных путей [2]. Более детальный анализ показал, что резкие и значительные нарушения проходимости дыхательных путей (ОФВ₁ менее 48% должной величины [2]) выявлялись у половины больных ХОБЛ_{ВФП} и реже при ХОБЛ_Э (см. рис.2). Это свидетельствует о том, что развитие генерализованных обструктивных нарушений в несколько большей степени обусловлено воздействием высоких концентраций кремниевой пыли, чем сварочным аэрозодем. Достоверных отличий показателей комплексного функционального исследования внешнего дыхания в зависимости от курения не было получе-

но из-за малочисленности группы некурящих больных, хотя большая степень нарушений бронхиальной проходимости отмечалась у курильщиков.

У всех пациентов ХОБЛ_{ПМП} нарушения проходимости дыхательных путей соответствовали умеренным, что в сочетании с нормальными величинами R_{aw} , указывало на преимущественную локализацию нарушений проходимости дыхательных путей на уровне их периферических отделов [2].

Умеренное снижение индекса ретракции было характерно для больных ХОБЛ_э и ХОБЛ_{ВФП}, в то время как у больных ХОБЛ_{ПМП} он был снижен значительно, что указывало на более выраженное снижение ЭОЛ у этой категории больных (см. рис.3).

ДСЛ_{зд} у больных ХОБЛ_э и ХОБЛ_{ВФП} в среднем по группам оставалась в пределах нормы, а при ХОБЛ_{ПМП} была умеренно снижена, что указывало на ухудшение легочного газообмена за счет сокращения активно функционирующей поверхности легких [2]. ДСЛ_{ус} в первых 2 группах была значительно снижена, а у больных ХОБЛ_{ПМП} резко (см. рис.2). Таким образом, ухудшение легочного газообмена у больных ХОБЛ_{ПМП} было более выражено и обусловлено как сокращением активно функционирующей поверхности легких, так и выраженной неравномерностью распределения регионарных отношений альвеолярной вентиляции и капиллярного кровотока в легких. Возможно, это связано с более агрессивным воздействием полиметаллической пыли на паренхиму легких.

Необходимо отметить, что у всех больных не наблюдалось гипоксемии в покое, что свидетельствовало о сохранении эффективности газообмена в обычных условиях жизнедеятельности.

Выводы

1. Рентгенографическое исследование и спирометрия, входящие в клинический минимум обследования, не в полной мере отражают наличие и выраженность БОС у больных с пылевыми заболеваниями легких. Для выявления и оценки тяжести БОС в пульмонологических учреждениях необходимым представляется проведение компьютерного томографического исследования грудной клетки и комплексного функционального исследования внешнего дыхания.
2. БОС у больных ПКЭ проявляется умеренными нарушениями проходимости периферических дыхательных путей, снижением ЭОЛ у половины больных и умеренным ухудшением легочного газообмена вследствие усиления неравномерности

распределения регионарных отношений альвеолярной вентиляции и капиллярного кровотока в легких.

3. При силикозе БОС характеризуется более частым выявлением эмфизематозных изменений на компьютерной томограмме, а при комплексном функциональном исследовании внешнего дыхания в большинстве случаев — только умеренным снижением ДСЛ_{ус} и у половины больных — умеренным снижением ЭОЛ.
4. У больных ХОБЛ, контактирующих с высокофиброгенной пылью, и у электросварщиков БОС характеризуется генерализованными неоднородными нарушениями проходимости дыхательных путей с умеренной обструктивной перестройкой нормальной ОЕЛ, снижением ЭОЛ и значительным ухудшением легочного газообмена преимущественно вследствие усиления неравномерности распределения регионарных отношений альвеолярной вентиляции и капиллярного кровотока в легких.
5. БОС вследствие воздействия полиметаллической пыли проявляется более выраженным снижением ЭОЛ в сочетании с умеренными нарушениями проходимости дыхательных путей на уровне периферических отделов, что сопровождается существенным ухудшением газообмена в легких не только вследствие усиления неравномерности распределения регионарных отношений альвеолярной вентиляции и капиллярного кровотока в легких, но и вследствие сокращения активно функционирующего объема легких (выраженного поражения респираторной зоны).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецова В.К., Любимов Г.А., Скобелева И.М. Влияние динамического сжатия внутрилегочных дыхательных путей на форму петли бронхиального сопротивления неоднородных легких. Физиология человека 1996; 22 (3): 87–94.
2. Кузнецова В.К., Яковлева Н.Г., Аганезова Е.С., Каменева М.Ю. Диагностическое значение комплексного исследования анатомо-физиологических свойств легких. В кн.: Сборник материалов Всероссийской науч.-практ. конф. "Проблемы терапевтической и хирургической пульмонологии". СПб; 1997. 69–72.
3. Burge P.S. Occupational chronic obstructive pulmonary diseases. In: Occupational lung disorders: Eur. Respir. Monograph. 1999; chap. 11: 242–254.
4. Cowie R.L. The influence of silicosis on deterioration lung function in gold miners. Chest 1998; 113 (2): 340–343.
5. Taylor A.J., Cullinan P. Diagnosis of occupational lung disease. In: Occupational lung disorders: Eur. Respir. Monograph. 1999; chap. 4: 64–105.

Поступила 30.01.02

Г.И.Суханова, В.А.Петраковская, М.Ф.Киняйкин

**ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА КОМПЬЮТЕРНОЙ ДЕРМОГРАФИИ
В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ
И БРОНХОСПАЗМА У КУРИЛЬЩИКОВ**

Владивостокский государственный медицинский университет

**POSSIBILITIES OF A COMPUTED DERMOGRAPHY METHOD FOR DETECTION
OF BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME IN CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS PATIENTS
AND OF BRONCHOCONSTRICTION IN SMOKERS**

G.I.Sukhanova, V.A.Petrakovskaya, M.F.Kiniaykin

Summary

The purpose of this research was to assess a significance of a computed dermography (CD) method to detect bronchoobstructive syndrome (BOS), to evaluate bronchial reversibility during a bronchodilating test in chronic obstructive bronchitis (COB) patients and to reveal bronchoconstriction in healthy smokers. Eighty four persons were observed: 30 healthy non-smokers (the control group), 24 smokers not having clinical manifestations of pulmonary diseases (the risk group), and 30 patients with COB of different severity at the exacerbation stage. The bronchial reversibility was diagnosed using instrumental methods: CD, spirometry, peak-flowmetry. The CD method rejects the theory organ-point and investigates more complex relationships in contradistinction to other well-known reflex-diagnostic methods. The CD is easy, non-invasive and informative.

The control group was examined by the CD, spirometry, peakflowmetry. Normal CD-criteria were found. The risk group was examined by the same methods before and in 5-10, 30-40, and 60-90 minutes after smoking. The CD method was found out to be an objective and more sensitive method which allowed to detect bronchoconstriction in smokers after smoking, while the results of the spirometry and peakflowmetry were negative. The COB patients were examined before and in 30 minutes after the test with Berodual. As a result, the CD-criteria of the BOS were revealed. It was shown that the CD as more sensitive and objective method could be used equally to spirometry and peakflowmetry to assess the bronchial reversibility in the COB patients and to choose bronchodilating therapy.

Резюме

Цель исследования: оценить значимость метода компьютерной дермографии (КД) в диагностике бронхообструктивного синдрома (БОС) и определении степени обратимости бронхиальной обструкции после проведения пробы с бронходилататором у больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) и бронхоспазма у практически здоровых лиц, злоупотребляющих курением. Обследованы 84 человека: 30 здоровых, не куривших (контрольная группа), 24 курильщика, не имевших клинических признаков заболеваний легких (группа риска), 30 больных ХОБ различной степени тяжести в период обострения. Для диагностики нарушений бронхиальной проходимости использованы инструментальные методы: метод КД, спирография, пикфлоуметрия. Метод КД отличается от известных методов рефлексодиагностики отказом от представлений орган-точка и выявлением более сложных взаимосвязей. Он прост, неинвазивен и информативен.

Контрольная группа обследована параллельно методами КД, спирографии, пикфлоуметрии и выявлены КД-критерии нормы. Группа риска обследована до и после курения через 5-10, 30-40, 60-90 мин этими методами. Установлено, что КД является объективным и более чувствительным методом, позволяющим диагностировать бронхоспазм у курильщиков после курения, тогда как данные спирографии и пикфлоуметрии не отражают его. Больные ХОБ обследованы до и после пробы с беродуалом через 30 мин. В результате обследования больных ХОБ выявлены диагностические КД-критерии БОС, достоверно показано, что КД можно использовать параллельно со спирографией и пикфлоуметрией при оценке степени обратимости обструкции бронхов у больных ХОБ, подборе бронходилатирующей терапии как более чувствительный и объективный метод.

Своевременная диагностика хронического обструктивного бронхита (ХОБ) тесно связана с проблемой раннего выявления нарушений бронхиальной проходимости, которую до сих пор нельзя считать решенной [5]. Диагностика бронхообструктивного синдрома (БОС) у больных ХОБ проводится такими известными методами, как спирография и пикфлоуметрия. Эти методы простые, информативные, позволяют определить наличие и степень нарушения проходимости бронхов. Кроме того, больной с помощью портативного прибора (пикфлоуметра) в домашних условиях может многократно измерять максимальную (пиковую) скорость форсированного выдоха ($ПОС_{\text{выд}}$) без участия врача [1]. Однако показатели спирографии и пикфлоуметрии во многом зависят от развиваемого больным мышечного усилия при форсированном выдохе, которое может быть снижено по независимым от состояния дыхательных путей причинам, особенно у тяжелобольных и пожилых людей. *M. Miller* и *O. Pedersen* при сравнении $ПОС_{\text{выд}}$, получаемых при пикфлоуметрии и бодиплетизмографии, установили, что $ПОС_{\text{выд}}$ пикфлоуметрии еще снижается примерно на 8% относительно истинного значения за счет дополнительного сопротивления пикфлоуметра.

Непрерывно возрастающие требования к качеству медицинского обслуживания ставят перед исследователями задачу поиска новых, простых, нетравматичных и вместе с тем достаточно информативных методов диагностики патологических состояний [4]. Этим требованиям, на наш взгляд, удовлетворяет метод компьютерной дермографии (КД), разработанный в Информационно-вычислительном центре (ИВЦ) Управления здравоохранением администрации Приморского края и рекомендованный Минздравом Российской Федерации к постановке на производство и применению в медицинской практике (протокол комитета Российской Федерации по новой медицинской технике № 195/23-560-91 от 14.06.91, сертификат качества Минздрава Российской Федерации № 142 от 30.06.94), с помощью которого возможно создание системы информационно-алгоритмической поддержки врача в комплексе лечебно-диагностических мероприятий у больных различного профиля [7]. В клинической практике метод стал применяться с 1987 г. Позднее появились первые публикации об успешном использовании КД в неотложной хирургии, терапии, педиатрии, ортопедии и других областях медицины [4,6,9,10]. Учитывая, что диагностическая ценность метода КД в различных областях медицины уже доказана, мы впервые сделали попытку разработать и определить значимость метода КД в диагностике БОС и определении степени обратимости бронхиальной обструкции после проведения пробы с бронходилататором у больных ХОБ и бронхоспазма у практически здоровых людей, злоупотребляющих курением. Это и явилось целью нашей работы.

Материалы и методы

Обследованы 84 человека: 30 здоровых не куривших (контрольная группа; 15 мужчин и 15 женщин),

средний возраст которых составил $21 \pm 0,19$ года; 24 курящих, не имеющих клинических признаков заболеваний легких (группа риска; 18 мужчин и 6 женщин), средний возраст которых составил $23,9 \pm 0,66$ года, длительность курения у них составила в среднем $5 \pm 0,53$ года, количество выкуриваемых в день сигарет $13 \pm 0,89$; 30 больных ХОБ (25 мужчин и 5 женщин), средний возраст которых $55,8 \pm 1,38$ года, длительность курения у них составила $24,9 \pm 1,22$ года, количество выкуриваемых сигарет в день $27,4 \pm 1,71$. Для диагностики ХОБ использованы определения Владивостокского НИИ пульмонологии, эпидемиологические критерии ВОЗ и данные Международного консенсуса по диагностике и лечению хронических обструктивных заболеваний легких (1995 г.). Согласно рекомендациям Международного консенсуса были оценены степени тяжести ХОБ в зависимости от уровня снижения $ОФВ_1$. У больных ХОБ установлены: легкая степень тяжести — у 5, средняя — у 9, тяжелая — у 16.

Для диагностики нарушений бронхиальной проходимости использованы инструментальные методы: спирография, пикфлоуметрия, компьютерная дермография. Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась натощак или не ранее чем через 1,5 ч после приема пищи, с отменой проводимой терапии в соответствии с фармакокинетическими свойствами принимаемых препаратов (β_2 -агонистов короткого действия за 6 ч, длительно действующих β_2 -агонистов за 12 ч, антихолинергических препаратов за 6 ч, пролонгированных теофиллинов за 24 ч до начала исследования). Исследование проводилось на спироанализаторе "Spirosift-500" фирмы "Fucuda" (Япония) с регистрацией петли поток-объем и компьютерной обработкой результатов на микропроцессоре, где фактические величины сравнивались с должными, которые рассчитывались автоматически с учетом антропометрических данных, возраста и пола обследуемых. Для оценки степени обратимости бронхиальной обструкции проводился бронходилатационный тест с 2 дозами беродуала (каждая доза содержит 0,5 мг фенотерола гидробромида и 0,02 мг ипратропиума бромида) с измерением бронходилатационного ответа через 30 мин. Для определения $ПОС_{\text{выд}}$ (в л/мин) использовали пикфлоуметр "Феррарис" (Англия). Измерения проводили параллельно со спирографией и КД до и после пробы с беродуалом. Показатели оценивались в процентном соотношении от должного с учетом пола, возраста, роста больных. Одновременно со спирографией и пикфлоуметрией проводили исследование методом КД. Использовали "Дермограф компьютерный КД-01" с программным комплексом "КД-01-03". Программа реализована на IBM-совместимом компьютере с операционной системой MS-DOS версии 2,0 и выше с использованием языка Pascal. Минимально необходимый объем оперативной памяти 590 Кб, внешней 10 Мб.

В лабораториях Приморского медицинского ИВЦ уже более 20 лет проводятся исследования по разра-

ботке использования кожных покровов человека в диагностических целях. Базовым параметром выбрано электрическое сопротивление эпидермиса постоянному току. Методика измерения этого параметра минимально воздействует на кожу, имеет широкий диапазон измерений, высокую разрешающую способность и повторяемость результатов. Была построена математическая модель пространственно-временной организации физиологических функций организма, на основании которой была пространственно "сегментирована" ушная раковина и выявлено взаимодействие состояния кожных покровов с внутренними органами человека [7].

Полученные теоретические и экспериментальные результаты легли в основу создания принципиально нового метода — КД, который позволяет, используя системный подход, получить интегральную оценку всего организма и дифференциальную информацию о каждом его элементе (метамере) и входящих в него нейро-, склеро-, ангио-, висцеро-, и миотомах [7]. Метод КД отличается от известных методов рефлексодиагностики отказом от представлений орган — точка и выявлением более сложных взаимосвязей [6].

Система КД-01 состоит из блока измерения и микроЭВМ IBM PC/AT, связь между которыми осуществляется с помощью инфракрасных лучей. Блок измерения представлен графитовыми электродами — активным (на щупе) и индифферентным (на пальце исследуемого). Ввод информации в ЭВМ осуществляется с помощью высокоэффективной системы гальванической развязки. Измерительный щуп производит полуавтоматический съем электрофизиологических параметров 183 микрозон кожи обеих ушных раковин на постоянном стабилизированном токе (1–2 нА) с прикладываемым напряжением не более 5 В (рис.1).

Показатели активного сопротивления эпидермиса графически выражены в условных единицах. Сканирование проводится по специально разработанным маршрутам, записанным в память ЭВМ, легкими, скользящими движениями, не приносящими пациен-

ту чувство дискомфорта. Функциональное картирование кожной поверхности ушных раковин занимает не более 5 мин. В памяти ЭВМ формируются 2 карты состояния эпидермиса с правой и левой ушных раковин. В последующем, используя результаты физиологических и математических моделей пространственно-временной организации эпидермиса, эти карты преобразуются в 2 матрицы функционального состояния трофического отдела ЦНС, построенных в соответствии с принципами соматической сегментации.

Матрица представлена "столбцами" и "строками". "Столбцы" отражают сегментарное строение спинного мозга от шейных до копчиковых сегментов и разбиты на 6 отделов. Каждый отдел спинного мозга разделен на "столбцы" по числу сегментов. "Столбцы" имеют определенную сегментарную привязку к различным органам, которая была определена вегетативно-сегментарной иннервацией органов. Горизонтальные "строки" отражают функциональную обособленность различных участков дерматомы по его длине. Развертка матрицы по одной строке представляет собой базовую функцию, которая может быть выражена графически. Базовая функция отражает распределение тонической активности в центральных структурах мозга вдоль спинно-мозговой оси, в относительных единицах, и контролирует одну функциональную группу рефлексов. В системе КД-01-03 5 базовых функций рассматриваются в режимах 3–7. В данной работе мы рассмотрим функцию F1, т.е. распределение тонической активности адренорецепторов гладкомышечной мускулатуры внутренних органов, в относительных единицах, вдоль спинно-мозговой оси. После окончания обследования производятся компьютерная математическая обработка информации, определение локализации патологического и функционального очагов в органах, формируется окончательный диагноз.

Результаты и обсуждение

Авторами метода КД предложено рассматривать тонус гладких мышц бронхов в режиме 6 в поведении базовой функции F1 в сегментарной привязке C_{1-8} Th_{1-7} . F1 — функция распределения тонической активности адренорецепторов гладкомышечной мускулатуры бронхов, в относительных единицах, вдоль спинно-мозговой оси. Функция F1 графически представлена R- и L-ветвями. R-ветвь отражает тоническую активность β_2 -адренорецепторов. Привязка β_2 -адренорецепторов к R-ветви доказана путем проведения фармакологических проб с селективным β_2 -адреномиметиком — сальбутамолом (под влиянием сальбутамола R-ветвь меняла расположение и значение в усл. ед.). В результате проведенных скрининговых осмотров авторами метода КД выявлены условные графические показатели R-ветви и ее расположение у практически здоровых людей. По данным авторов метода КД в норме R-ветвь направлена вверх относительно L-ветви, не образует "по-

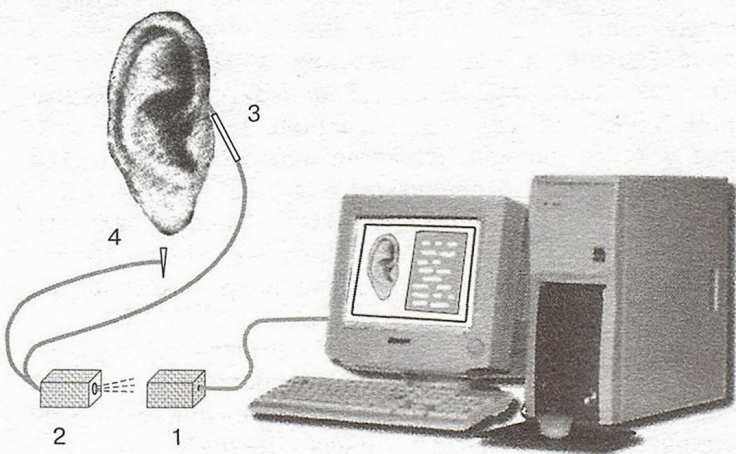


Рис.1. Схема обследования методом компьютерной дермографии: 1 — приемник; 2 — передатчик; 3 — активный электрод; 4 — индифферентный электрод.

лок", значения соответствуют от 0,4 до 0,8 усл. ед., что является "физиологическим коридором" для R-ветви.

Обследовано 30 практически здоровых лиц (контрольная группа) методами КД, спирографии и пикфлоуметрии. Это были не курящие пациенты, не имеющие аллергологического анамнеза и наследственного анамнеза по бронхолегочной патологии. Средние показатели контрольной группы представлены на рис.2. Как видно из рис.2, расположение ветвей нормальное, так R-ветвь направлена вверх, находится в "физиологическом коридоре" от 0,3–0,4 до 1 усл. ед., в среднем $0,75 \pm 0,036$ усл. ед., размах между R- и L-ветвями от 0,1 до 1,4 усл. ед., в среднем $0,53 \pm 0,067$ усл. ед., в сегментарной привязке C_{1-8} Th_{1-2} , согласно современным представлениям об иннервации бронхолегочной системы [3]. В сегментах: C_{8-2} , Th_{6-12} , L_{1-5} , S_{1-5} , K график $F1$ не разбирается, так как к этим сегментам имеют привязку другие органы. Показатели $ОФВ_1$ у здоровых людей находились в диапазоне от 121 до 89%, в среднем $97,97 \pm 1,29\%$, $ПОС_{выд}$ — в диапазоне от 100 до 89%, в среднем $97,13 \pm 0,42\%$ (рис.2).

Нарушение бронхиальной проходимости у больных ХОБ формируется за счет обратимого и необратимого компонентов. Обратимый компонент возникает на фоне спазма гладкой мускулатуры, отека слизистой и гипер- и дискринии. Необратимый компонент возникает под влиянием развивающейся эмфиземы и перибронхиального фиброза [8]. В нашей работе мы представили характеристику только одного механизма обструкции — спазма гладкой мускулатуры бронхов, рассмотрев функцию $F1$. У всех больных ХОБ методом КД выявлен БОС. Примером этого может быть рис.3, а, на котором представлен график функции $F1$, больного Я., 57 лет, до пробы с беродуалом. Из рис.3 видно, что R-ветвь направлена вниз в виде "полки" и достигает значений до 7,3 усл.ед. в сегментах C_{1-8} Th_{1-2} , при этом R-ветвь имеет широкую "полку", захватывающую все сегменты, что характеризует тяжесть обструкции. О тяжести

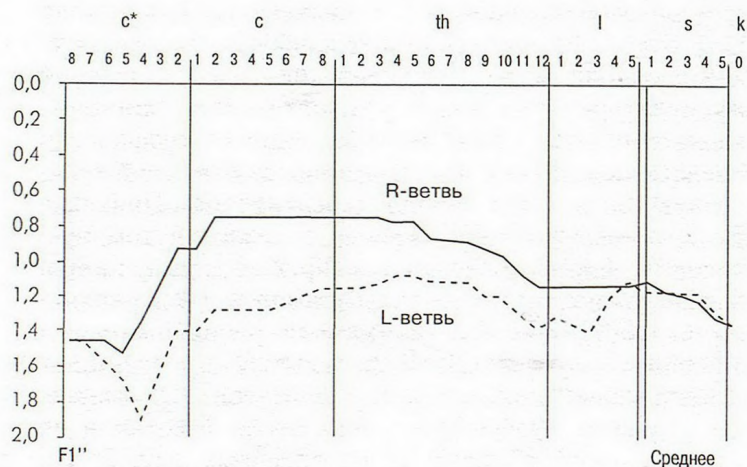


Рис.2. Средние показатели метода КД контрольной группы. Нормальное расположение графиков.

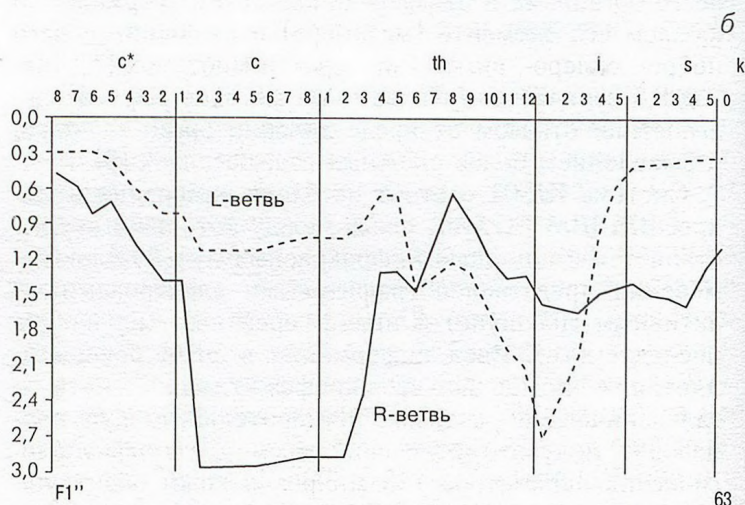
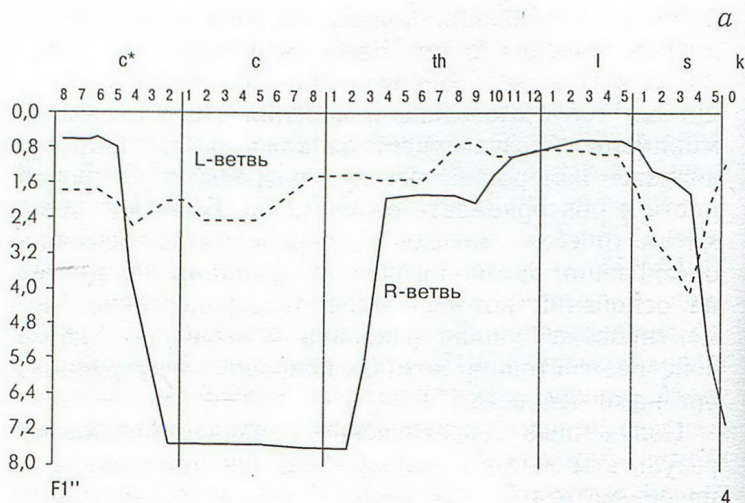


Рис.3. Больной Я., 57 лет, ХОБ тяжелой степени. а — до пробы с беродуалом; б — после пробы с беродуалом через 30 мин.

бронхоспазма можно судить по обратному расположению R-ветви, значению R-ветви, наличию "полки", количеству сегментов, которые захвачены "полкой", размаху между R- и L-ветвями. Средние показатели метода КД при БОС у всех 30 больных ХОБ были следующими: R-ветвь у всех была направлена вниз в виде "полки" и имела значения в зависимости от степени тяжести ХОБ от 1,2 до 7,3 усл. ед., в среднем $3,06 \pm 0,26$ усл. ед. (контроль $0,75 \pm 0,036$ усл. ед., $p < 0,05$), размах между ветвями R и L — от 0,3 до 4,8 усл. ед., в среднем $1,63 \pm 0,22$ усл. ед. (контроль $0,53 \pm 0,07$ усл. ед., $p < 0,05$), "полка" захватывала от 3 до 11 сегментов, в среднем $4,17 \pm 0,45$ сегмента, L-ветвь была направлена вверх в сегментах C_{1-8} Th_{1-2} (рис.3, а).

Для сравнения степени обратимости бронхиальной обструкции после пробы с беродуалом были сопоставлены данные метода КД с показателями спирографии ($ОФВ_1$) и пикфлоуметрии ($ПОС_{выд}$). Примером графического изображения функции $F1$ в период обострения после пробы с беродуалом через 30 мин служит рис.3, а, на котором представлен гра-



ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

Беродуал®Н без фреона

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе и продолжительности
действия монокомпонентные препараты

Безопасный клинический профиль
за счет снижения дозы симпатомиметика

Возможность применения у больных
с сопутствующей сердечно-сосудистой
патологией

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

а также:

Улучшенная воспроизводимость дозы

Упрощение техники ингаляции



БЕРОДУАЛ®Н

Дозированный аэрозоль

Регистрационный номер: П № 013312/01-2001

Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:

ипратропиума бромид 20 мкг,
фенотерола гидробромид 50 мкг,
пропеллент: 1,1,1,2 - тетрафторэтан (HFA 134a),
другие наполнители: лимонная кислота безводная, вода дистиллированная,
этанол.

Фармакологические свойства

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

Показания

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

Способ применения и дозы

Дозу следует подбирать индивидуально. При отсутствии иных предписаний врача рекомендуется применение следующих доз:

Взрослые и дети старше 6 лет:

Лечение приступов

В большинстве случаев для купирования симптомов достаточно двух ингаляционных доз аэрозоля. Если в течение 5 минут облегчения дыхания не наступило, можно повторить две ингаляционные дозы.

Если эффект отсутствует после четырех ингаляционных доз, и требуются дополнительные ингаляции, следует без промедления обратиться за медицинской помощью к врачу.

Длительная терапия и прерывистая терапия

По 1-2 ингаляции на один прием, до 8 ингаляций в день (в среднем по 1-2 ингаляции 3 раза в день).

Дозированный аэрозоль Беродуал®Н у детей следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых.

Способ применения

Для получения максимального эффекта необходимо правильно использовать дозированный аэрозоль, в частности:

Перед использованием дозированного аэрозоля в первый раз встряхните баллон и дважды нажмите на клапан аэрозоля.

Если аэрозольный баллончик не использовался более трех дней, перед применением следует однократно нажать на клапан до появления облака аэрозоля.

Противопоказания

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардия; повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веществам или любым другим компонентам препарата.

Первый триместр беременности.

Срок годности: 36 месяцев

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

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании «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-ingelheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

эреспал®

фенспирид

Новое эффективное
противовоспалительное средство

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

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



Регистрационное удостоверение П-8-242 № 005548

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

 **SERVIER**

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



Единственный муколитик
с доказанными*
антиоксидантными
свойствами

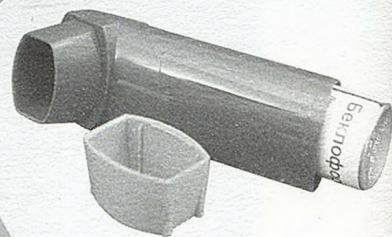
БЕКЛОФОРТЕ

Беклометазона дипропионат
Дозированный аэрозоль для ингаляций:
200 доз по 250 мкг

Сокращение количества ингаляций по сравнению с низкодозными препаратами беклометазона дипропионата (БДП)

- ✓ Удобство применения для пациента
- ✓ Повышение комплаентности
- ✓ Снижение курсовой стоимости лечения по сравнению с низкодозными препаратами БДП
- ✓ Высокая репутация компании-производителя – лидера на мировом рынке антиастматических препаратов

Пять доз Бекотида в одной ингаляции



Это сильно!

БЕКЛОФОРТЕ

Беклометазона дипропионат

Состав препарата и форма выпуска

Дозированный аэрозоль для ингаляций Беклофорте содержит 200 доз по 250 мкг беклометазона (в форме беклометазона дипропионата) в качестве действующего вещества.

Фармакологические свойства

Глюкокортикостероид для местного применения с выраженным противовоспалительным эффектом.

Показания к применению препарата

Базисная противовоспалительная терапия различных форм бронхиальной астмы у взрослых и детей 4 лет и старше.

Способ применения и рекомендуемые дозы

Беклофорте предназначен только для ингаляционного введения.

Рекомендуемые начальные дозы препарата:

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше

- бронхиальная астма легкой степени тяжести – 500 мкг/сут.;
- бронхиальная астма средней степени тяжести – 750–1000 мкг/сут.;
- бронхиальная астма тяжелой степени – 1000–2000 мкг/сут.

Дети в возрасте от 4 до 12 лет

- бронхиальная астма легкой степени тяжести – следует использовать ингалятор Бекотид, содержащий 50 мкг беклометазона дипропионата в одной дозе, так как рекомендуемые дозы ингаляционного беклометазона дипропионата составляют до 400 мкг в сутки;
- бронхиальная астма средней степени тяжести – по 250 мкг 2 раза в сутки;
- бронхиальная астма тяжелой степени – по 250 мкг 3 раза в сутки.

Побочные эффекты

У некоторых пациентов могут развиваться кандидоз полости рта и горла, охриплость голоса или раздражение слизистой оболочки глотки, которые могут быть предупреждены полосканием полости рта и горла водой сразу после ингаляции или применением спейсера. В редких случаях возможно возникновение парадоксального бронхоспазма и аллергических реакций. При длительном применении в максимальных дозах возможно снижение функции коры надпочечников.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.
При беременности применение Беклофорте возможно, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

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

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ДОСТУПНЫЕ ЦЕНЫ
ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО



Бенакорт® БУДЕСНИД

глюкокортикостероид для базисной
терапии бронхиальной астмы
порошок для ингаляции
Per. № 99/382/5

Сальбен® САЛЬБУТАМОЛ

высокоэффективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
порошок для ингаляции
Per. № 99/280/9

Сальгим®

САЛЬБУТАМОЛА ГЕМИСУКЦИНАТ

высокоэффективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
раствор для ингаляции
Per. № 2000/200/4
порошок для ингаляции
Per. № 2000/201/7

Сальтос®

САЛЬБУТАМОЛА ГЕМИСУКЦИНАТ

селективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
таблетки с пролонгированной
бронхолитической активностью
Per. № 99/292/10

Ппульмотест®

ОПРЕДЕЛИТЕЛЬ ОБЪЕМНОЙ СКОРОСТИ ПОТОКА
ВОЗДУХА ПРИ ВЫДОХЕ

Небулайзер ВОЯЖ

КОМПРЕССОРНЫЙ АЭРОЗОЛЬНЫЙ
ИНГАЛЯТОР

ГЛУБОКИЙ СОН БЕЗ ПРИСТУПОВ

ЛЕГКОЕ УТРЕННЕЕ ДЫХАНИЕ

РЕГУЛЯРНАЯ АКТИВНАЯ РАБОТА

ПОЛНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ С НОРМАЛЬНЫМ КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ, БЕЗ ЭКСТРЕННЫХ ВЫЗОВОВ ВРАЧА

ОТСУТСТВИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ



ПУЛЬМОМЕД

Производство лекарственных препаратов
для базисной терапии бронхиальной астмы

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

**Авелокс – новый
антибактериальный
препарат широкого
спектра действия**

Авелокс®
Моксифлоксацин

АВЕЛОКС- ФОРМУЛА СКОРОСТИ



БЫСТРО, ПРОСТО, НАДЁЖНО

- быстрое и продолжительное бактерицидное действие
- высокая активность в отношении грамположительных, грамотрицательных, атипичных, анаэробных и полирезистентных возбудителей инфекций
- возможность ступенчатой терапии тяжёлых инфекций
- хорошая переносимость
- высокая безопасность
- 400 мг – одна дозировка – один прием в сутки

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



Байер АГ, Лёверкузен, Германия.

За дополнительной информацией обращаться в компанию ОНИКС ФАРМ:

г. Москва 129010, Грохольский пер., дом 13, строение 2, тел: 007-095-2342090, факс: 007-095-2342070.

<http://www.avelox.com>

<http://www.bayerhealthvillage.com>

FROMILID®

ФРОМИЛИД®

Таблетки по 250 и 500 мг

кларитромицин

Единство силы и ума.

● Для эмпирического
амбулаторного
лечения инфекций органов
дыхания.

● Для простого,
непродолжительного и
эффективного лечения
инфекций, вызванных бактерией
H. pylori, в комбинации с
Омепразолом и Хиконцилом
(амоксациллин).

Сокращенная инструкция по применению

Кларитромицин - полусинтетический антибиотик из группы макролидов.

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

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

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

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

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.

 **KRKA**
SLOVENIA

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

Гармония в единстве



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



СИМБИКОРТ®
будесонид/формотерол
ТУРБУХАЛЕР®

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

АстраЗенка

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

фик F1 больного Я., 57 лет, после пробы с беродуалом. Из рис.3, б видно, что расположение ветвей осталось прежним, патологическим, но значение R-ветви уменьшилось с 7,3 до 3 усл.ед., сократился захват "полкой" сегментов с 11 до 9, что отражает уменьшение обструкции за счет обратимого компонента на момент обследования. В результате сравнения данных метода КД и спирографии, пикфлоуметрии оказалось, что группа из 30 больных ХОБ не однородная. У 25 (83,3%) больных ХОБ (1-я группа) была положительная динамика по данным КД, спирографии и пикфлоуметрии после пробы с беродуалом, а у 5 (16,7%) больных ХОБ (2-я группа) была положительная динамика по данным КД и не было динамики по данным спирографии и пикфлоуметрии. В 1-й группе после пробы с беродуалом показатели R-ветви достоверно снизились в 1,5 раза ($p<0,05$), достоверно сократился размах между ветвями R- и L- в 2,5 раза ($p<0,05$), отмечена тенденция к уменьшению захвата "полкой" сегментов на 20% ($p>0,05$). У больных 1-й группы после пробы с беродуалом была отмечена тенденция к повышению ОФВ₁ на 12% ($p>0,05$), и ПОС_{выд} на 11% ($p>0,05$) (табл.1, рис.3, б).

Однако у 5 больных 2-й группы (2 больных ХОБ со средней степенью и 3 больных ХОБ с тяжелой степенью) отмечалось несоответствие между данными КД и спирографии, пикфлоуметрии после пробы с беродуалом. По данным КД уменьшились признаки бронхообструкции после пробы с беродуалом — расположение R-ветви оставалось прежним, но достоверно снизились показатели R-ветви в 2 раза ($p<0,05$), достоверно сократился размах между R- и L-ветвями в 2,5 раза ($p<0,05$), отмечена тенденция к уменьшению захвата "полкой" сегментов на 31% ($p>0,05$) и улучшение клинического состояния больных: уменьшение одышки, хрипов, больным стало легче дышать. Однако показатели спирографии и пикфлоуметрии были без динамики и не выявили уменьшения бронхообструкции (см. табл.1). Полагаем, что эти показатели во многом зависят от развиваемого больным мышечного усилия при форсированном выдохе, которое может быть снижено по независимым от состояния дыхательных путей причинам: усталость дыхательных мышц, нежелание выполнять правильно выдох и т.д. Таким образом, данные метода КД реально отражают бронхообструкцию и выявляют обратимый компонент обструкции при ХОБ, поскольку запись КД не зависит от указанных выше субъективных и объективных факторов.

В основе БОС, часто наблюдаемого у курильщиков, лежит гиперреактивность бронхов. В мокроте курящих людей содержание гистамина повышено, что коррелирует с увеличением количества тучных клеток в эпителии. Известно также, что процесс дегрануляции тучных клеток при курении усиливается. Можно полагать, что повышение содержания гистамина и кининов при истощении инактивирующих факторов и обуславливают медиаторный бронхо-

спазм [2]. Поэтому для оценки нарушения бронхиальной проходимости у курящих без заболеваний легких мы рассматривали функцию F1, которая отражает сокращение гладкой мускулатуры бронхов при бронхоспазме после выкуренной сигареты. 24 человек, злоупотребляющих курением (группа риска), обследовали параллельно методами спирографии, пикфлоуметрии и КД до курения, затем через 5–10 мин, через 30–40 мин, через 60–90 мин после выкуренной сигареты. Оказалось, что у всех курильщиков до курения показатели КД (по расположению, диапазону ветвей), спирографии и пикфлоуметрии соответствовали норме (табл.2; рис.4, а) На рис.4, а представлен график F1 курильщика П., 20 лет, до курения, из которого видно, что R-ветвь направлена вверх, значение ее соответствует 0,6 усл. ед., размах между R- и L-ветвями 0,4 усл. ед. в сегментах C_{1–8} Th_{1–2}.

Группа курильщиков была не однородной, у 20 (83,3%) курильщиков (1-я группа) отмечалась динамика показателей по данным КД и только у 4 (16,7%) курильщиков (2-я группа) выявлена динамика показателей по данным метода КД, ОФВ₁, ПОС_{выд} после выкуренной сигареты через 5–10 мин. Мето-

Таблица 1

Показатели средних величин метода КД и ОФВ₁, ПОС_{выд} у больных ХОБ (1-я и 2-я группы) до и после пробы с беродуалом ($M\pm m$)

Показатели	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=5)	Контрольная группа (n=30)
R-ветвь, усл. ед.:			
до	2,8±0,25*	4,36±0,78*	0,75±0,036
после	1,73±0,15**	2,5±0,31**	
Размах между R- и L-ветвями, усл. ед.:			
до	1,51±0,21*	2,26±0,82	0,53±0,067
после	0,6±0,09**	0,88±0,32**	
Сегменты:			
до	3,96±0,44	5,2±1,56	
после	3,16±0,16	3,6±0,6	
ОФВ ₁ , %:			
до	46,8±3,39*	47,4±3,39*	97,97±1,29
после	53±3,43	46,2±2,92*	
ПОС _{выд} , %:			
до	51±2,18*	51±3,77	97,13±0,42
после	57,1±2,33*	51±3,768	

Примечание. * — различия достоверны между показателями 1-й, 2-й групп и контрольной групп ($p<0,05$) — здесь и в табл.2, ** — различия достоверны между показателями 1-й и 2-й групп до и после пробы с беродуалом ($p<0,05$).

Таблица 2

Динамика показателей метода КД, ОФВ₁ и ПОС_{выд} у курильщиков до курения, после выкуренной сигареты через 5–10 мин, 30–40 мин, 60–90 мин ($M \pm m$)

Показатели	I-я группа (n=20)	II группа (n=4)	Контрольная группа (n=30)
R-ветвь, усл. ед.:			
до	0,7±0,04	0,7±0,108	
5–10	1,665±0,117*,**	1,775±0,295*,**	0,75±0,036
30–40	1,065±0,052*	0,95±0,05*	
60–90	0,815±0,033	0,675±0,075	
Размах между R- и L-ветвями, усл. ед.:			
до	0,57±0,07	0,425±0,048	
5–10	0,675±0,063*	0,7±0,141**	0,53±0,067
30–40	0,58±0,041	0,6±0,041	
60–90	0,72±0,126	0,475±0,063	
Сегменты:			
5–10	3,4±0,112	3	
30–40	3,15±0,082	3	
ОФВ ₁ , %:			
до	96,8±0,536	96,5±0,645	
5–10	95,6±0,525	83,5±0,645	97,97±1,29
30–40	96,45±0,432	87±0,408	
60–90	95,75±0,537	90,75±0,479	
ПОС _{выд} , %:			
до	95,85±0,591	96±0,913	
5–10	95,5±0,495	83,25±0,25*	97,13±0,42
30–40	95,519±0,519	88±1,354	
60–90	95,75±0,469	91,75±0,629	

Примечание. ** — различия достоверны между показателями 1-й и 2-й групп до курения и через 5–10 мин ($p < 0,05$).

дом КД выявлен бронхоспазм у курильщиков 1-й и 2-й групп через 5–10 мин после выкуренной сигареты (рис.4, б). На рис.4, б представлен график F1 курильщика П., 20 лет через 10 мин после выкуренной сигареты. Из рис.4, б видно, что R-ветвь направлена вниз в виде "полки" и достигает 1,4 усл. ед., размах между R- и L-ветвями 0,3 усл. ед. в сегментах C_{2–5}. В 1-й группе курильщиков через 5–10 мин после выкуренной сигареты достоверно повысились значения R-ветви в 2 раза ($p < 0,05$), размах между ветвями имел тенденцию к увеличению на 15% ($p > 0,05$), "полка" захватывала 3–4 сегмента. Тогда как показатели пикфлоуметрии и спирографии были без динамики (см. табл.2). Таким образом, показатели ОФВ₁ и ПОС_{выд} были не информативными и не отражали скрытого бронхоспазма. Полученные данные позволяют предположить, что при скрининговых осмотрах, особенно курильщиков, более объективным ме-

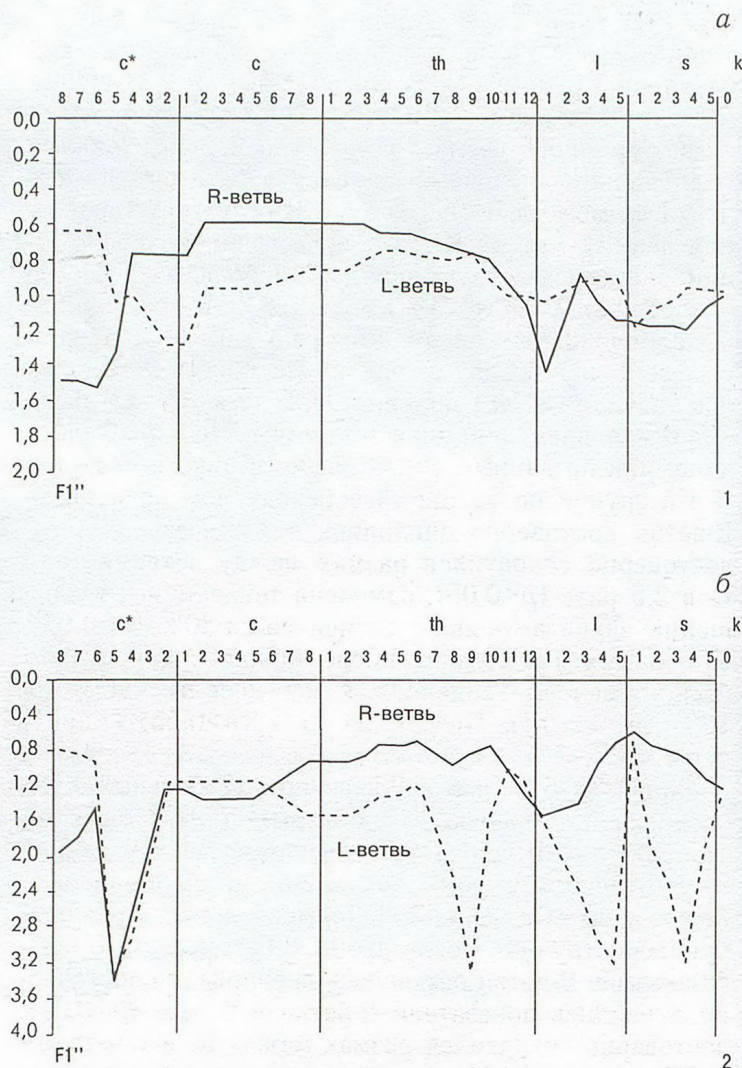


Рис.4. Курильщик П., 20 лет. а — до курения; б — после выкуренной сигареты через 10 мин.

тодом раннего выявления обструкции является метод КД по сравнению со спирографией и пикфлоуметрией. Только во 2-й группе курильщиков отмечена динамика показателей как метода КД, так и ОФВ₁, ПОС_{выд}. После курения через 5–10 мин показатели R-ветви достоверно повышались в 2,5 раза ($p < 0,05$), размах между ветвями достоверно увеличивался в 1,5 раза ($p < 0,05$), "полка" захватывала 3 сегмента. Отмечена тенденция к снижению ОФВ₁ после курения через 5–10 мин на 13% ($p > 0,05$), ПОС_{выд} на 13,5% ($p > 0,05$) (см. табл.2).

Через 30–40 мин после выкуренной сигареты методом КД выявлены изменения: R-ветвь направлена вверх, однако "физиологического коридора" от 0,3–0,4 до 1 усл. ед. в 1-й группе не достигала. Через 60–90 мин после выкуренной сигареты данные КД и спирографии, пикфлоуметрии соответствовали норме как в 1-й группе, так и во 2-й. Полученные данные подтверждают значение табакокурения в формировании обструктивного синдрома. Метод КД является объективным и более чувствительным методом, позволяющим диагностировать бронхоспазм,

тогда как данные спирографии и пикфлоуметрии не отражают его.

Выводы

1. Метод КД является объективным, неинвазивным, экономичным, достаточно простым и доступным для всех социальных групп населения, в том числе для проведения скрининга на промышленных предприятиях, в профилактических осмотрах с целью диагностики БОС у больных ХОБ. Метод КД имеет преимущество перед пикфлоуметрией и спирографией при выявлении длительной бронхообструкции у курильщиков, что позволяет формировать группу риска по развитию ХОБ.
2. Установлено, что у здоровых людей функция F1 характеризует мышечный тонус бронхов в режиме 6 и графически выражена: R-ветвь направлена вверх, не образует "полок", находится в "физиологическом коридоре" от 0,3–0,4 до 1 усл. ед., L-ветвь направлена вниз в сегментах C_{1-8} и Th_{1-2} .
3. Разработаны диагностические КД-критерии БОС у больных ХОБ: R(F1)-ветвь направлена вниз в виде "полки" и имеет значение в зависимости от степени тяжести ХОБ от 1,2 до 7,3 усл. ед., размах между ветвями R и L — от 0,3 до 4,8 усл. ед., "полка" захватывает от 3 до 11 сегментов, L(F1)-ветвь направлена вверх в сегментах C_{1-8} и Th_{1-2} .
4. Метод КД можно использовать параллельно со спирографией и пикфлоуметрией в оценке степени

обратимости обструкции бронхов у больных ХОБ, подборе бронходилатирующей терапии, как чувствительный и объективный метод.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виницкая Р.С., Стручков П.В. Пикфлоуметрия в тактике лечения больных бронхиальной астмой. Рос. мед. журн. 1997; 1: 30–33.
2. Голуб Н.И. Влияние курения на состояние иммунитета и антипротеазную защиту. Тер. арх. 1996; 1: 64–66.
3. Гриппи М.А. Патофизиология легких: Пер. с англ. Ю.М. Шапкaiца; под ред. Ю.В.Наточина. М.: ЗАО Изд-во "Бином"; СПб: Невский диалект; 1999.
4. Липкин Ю.Г. Исследование метода компьютерной дермографии в клинике заболеваний органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1993.
5. Овчаренко С.И. Хронические обструктивные болезни легких: современный взгляд на проблему. Врач 2001; 11: 3–7.
6. Пономарев Ю.В. Применение компьютерной дермографии для диагностики острых хирургических заболеваний: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток; 1993.
7. А. с. № 153 1993, СССР. Способ определения поражений внутренних органов человека / Соломонов В.Г., Шабанов Г.А., Рыбченко А.А., Пономарев Ю.В. Бюл. изобрет. и открытий 1989; 48: 37.
8. Чучалин А.Г. Болезни курящего человека. Тер. арх. 1998; 3: 5–13.
9. Rybchenko A.A., Fominykh M.V. The significance of computerized dermography method in diagnosing and predicting the course of pyelonephritis in children. In: The Third International symposium of the Japan–Russia medical exchange. Osaka; 1995. 36.
10. Rybchenko A.A., Shabanov G.A., Panurin V.N. Conception of health monitoring bases on computer dermatography. Ibid. 37.

Поступила 15.04.02

© БОНДАРЕВ А.В., ЗАРИПОВ Р.А., 2003

УДК [616.233+616.24]–073.75

А.В.Бондарев, Р.А.Зарипов

ОПЫТ СИНДРОМНОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В РЕНТГЕНОБРОНХОЛОГИЧЕСКОМ КАБИНЕТЕ

Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан, Казань

AN EXPERIENCE OF SYNDROME DIAGNOSTICS OF RESPIRATORY DISEASES IN A RADIOLOGICAL-AND-BRONCHOLOGICAL ROOM

A.V.Bondarev, R.A.Zaripov

Summary

A radiological-and-bronchological room at the Republican clinical hospital was opened 18 years ago. The last 10 years when fibrobronchoscopy has become available we performed bronchological examination for 14,646 patients: 1003 of them received therapeutic peripheral bronchial catheterization, bronchographic procedure under a local anesthesia was made in 6819 patients and that under narcosis was done in 372 patients. Based on this experience we concluded that morphological validation of pulmonary diagnosis should become an inalienable part of the diagnostic work-up. The bronchoscopy should be available and be included into a necessary clinical examination of a pulmonary patient. This allows not only detection of malignant lesions but also revelation of respiratory tuberculosis more often than in a specialized institution. Besides the broncho-

scopic rooms, organization of regional radiological-and-bronchological centres or rooms based on several regional hospitals is reasonable. If a doctor is informed of medical facilities' equipment and indications for an invasive diagnostic method and is aware of a danger of long-term observation of patients with uncertain diagnosis and test therapy he can create the optimal and economically beneficial diagnostic algorithm for any patient.

Резюме

Рентгенобронхологический кабинет Республиканской клинической больницы начал работать 18 лет назад. За последние 10 лет, когда стало возможным проведение фибробронхоскопии, нами проведено бронхологическое обследование 14 646 больным, у 1003 это были лечебные катетеризации периферических бронхов, у 6819 выполнены бронхографии под местной анестезией, у 372 — под наркозом. На основании опыта этой работы сделан вывод о том, что морфологическая верификация диагноза легочной патологии должна стать неотъемлемой частью диагностического процесса. Бронхологическое исследование должно быть доступным и войти в клинический минимум обследования легочного больного. Это позволяет не только выявить злокачественные изменения, но и чаще, чем в специализированном учреждении, выявлять туберкулез дыхательных путей. Кроме бронхоскопических, рационально создание региональных рентгенобронхологических центров (кабинетов) на базе нескольких районных больниц. Располагая информацией об оснащенности медицинских учреждений, зная опасности длительного наблюдения в динамике диагностически "неясных" больных и "тест-терапии", будучи информированными о роли того или иного метода инвазивной диагностики, уже при первичном осмотре можно определить оптимальный и выгодный с экономической точки зрения для конкретного больного алгоритм обследования.

Болезни органов дыхания занимают 1-е место в структуре заболеваемости и 4-е место в структуре смертности населения Российской Федерации.

По нашему мнению, все заболевания органов дыхания в зависимости от возможности оказания лечебной помощи на современном этапе развития практической медицины можно разделить на несколько групп:

- онкологические заболевания;
- воспалительные заболевания;
- обструктивные заболевания (разной этиологии, чаще всего — воспалительной);
- гранулематозные заболевания (так называемые диффузные инфильтративные заболевания легких);
- прочие, к которым можно отнести изменения в легких при системных поражениях.

Каждая группа требует, как правило, морфологической верификации диагноза и имеет свои принципиальные особенности лечебной тактики. Например, при злокачественных новообразованиях для выбора между лучевой и химиотерапией или хирургическим лечением требуется не только установление факта злокачественного роста, но и клеточной формы опухоли и степени ее дифференцировки. При воспалительных заболеваниях легких принципиально важным является выделение специфических (туберкулезных и иных) воспалений, идентификация бактериального агента и установления его чувствительности к антибактериальным и антисептическим препаратам. При диффузных инфильтративных заболеваниях легких непременно возникает вопрос о необходимости применении гормональных препаратов. Хотя морфологическая верификация таких заболеваний в настоящее время затруднена, но без предварительного исключения злокачественного и специфического воспали-

тельного поражения дальнейшая активная терапия не возможна. Даже при явной клинике легочной обструкции следует сначала исключить органические причины бронхоспазма.

Органы дыхания анатомически благоприятны для изучения при просвечивании рентгеновскими лучами. Рентгенологическая картина легочной патологии изучена достаточно подробно. Однако необходимо помнить, что это прежде всего теневая картина. Это относится и к рентгеновской компьютерной томографии, которая, являясь последним достижением науки, во многих случаях не стала последним этапом диагностического процесса. Заболевание бронхолегочной системы можно считать верифицированным только при микроскопическом морфологическом изучении ее пораженного участка или биопсийного материала (аспирата, пунктата, скарификата, отпечатка), полученного из активной зоны поражения. Существуют два пути получения такого материала — трансбронхиальный и трансторакальный. Приоритет, несомненно, принадлежит первому из них, потому что большинство заболеваний органов дыхания связаны с бронхиальным деревом. До 95% онкологических заболеваний являются бронхогенными, поэтому доступ через бронхиальное дерево является самым естественным, поскольку не связан с нарушением кожных покровов и выраженными болевыми ощущениями. Кроме того, не следует недооценивать возможности одновременного проведения эндобронхиальных лечебных мероприятий. Трансторакальный путь (диагностические пункции под рентгенологическим или торакоскопическим контролем) предоставляет широкие возможности получения материала для морфологической верификации, но он технически более сложен и требует обязательной госпитали-

зации больного. К тому же трансторакальная пункционная биопсия, особенно выполненная "слепым" методом, сопряжена с высоким риском повреждения жизненно важных органов и требует особой подготовки хирургов. Следует также помнить, что трансторакальное исследование при внутрилегочной локализации патологического процесса не исключает необходимости проведения эндобронхиального осмотра. В последнее время начинают играть ведущую роль трансторакальные исследования под видеоторакоскопическим контролем, но это требует более сложного и дорогостоящего оборудования. Медицинские учреждения достаточно оснащены аппаратурой для лучевой диагностики. Проведение бронхологических исследований, на наш взгляд, так же не представляет технических трудностей. Рентгеновская и эндоскопическая симптоматика дополняют друг друга и определяют направление диагностического процесса. Отсюда наиболее естественным, рациональным и экономически выгодным может быть сосредоточение рентгеноэндоскопических методик с диагностической и лечебной целью в руках одного специалиста. Наиболее целесообразным нам представляется это специалист по лучевой диагностике.

Синдромы, подлежащие верификации заболеваний, делятся на клинические (кашель, выделения из бронхов, нарушение внешнего дыхания, нарушения терморегуляции) и рентгенологические (затенения и просветления). Первыми бронхоскопическому контролю, безусловно, следует подвергать больных с кровохарканьем, длительным непродуктивным кашлем, с немотивированной внезапно возникшей одышкой.

Рентгенологическую симптоматику можно представить уплотнениями (инфильтрат, ателектаз, локальный пневмосклероз, периферическое новообразование, диссеминация) и просветлениями (деструкция легочной ткани, распадающаяся опухоль, ретропневмоторакс, деструктивный пневмонит) [1]. Больных с такой симптоматикой можно разделить на следующие группы:

1. Впервые заболевшие:

- с типичной клиникорентгенологической картиной (а),
- с клиникорентгенологическими несоответствиями.

2. Повторно заболевшие с локализацией патологии в том же отделе бронхолегочной системы.

3. Хронические больные (давно и часто болеющие):

- обследованные ранее с достоверным диагнозом (а),
- не обследованные в специализированном учреждении.

4. Выявленные при профилактической флюорографии.

5. Госпитализированные (стационарные) легочные больные:

- с положительным эффектом от проводимого лечения (а),
- с осложнениями в процессе лечения.

6. Прочие больные с внелегочной патологией, диагноз которой не удается достоверно установить. Среди этих больных, по нашему убеждению, в

бронхологическом обследовании нуждаются все, кроме подгрупп, обозначенных буквой а. Причем детальная скиалогическая картина патологии значения не имеет.

Следует признать, что существующая практика отличается от осуществляемого нами подхода.

По данным амбулаторно-поликлинического кабинета Санкт-Петербургского центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии на базе ГМПБ № 2, необходимость в дополнительных диагностических исследованиях возникала меньше чем в 50% наблюдений. Наиболее востребованным оказалось рентгенотомографическое исследование (22–41% больных). Исследование функции внешнего дыхания выполнялось в 17,1–31% наблюдений. Необходимость выполнения компьютерной томографии возникла в 1,8–3,6% случаев. Фибробронхоскопия оказалась востребованной процедурой на амбулаторном этапе в 3,8–9,4% случаев [3].

При нашем подходе к диагностике томографическому обследованию отводится второстепенная роль. На компьютерную томографию мы направляем больных с патологией средостения после проведения обзорной бронхоскопии и исключения бронхогенного генеза поражения, а также если после проведения комплексного бронхологического обследования диагноз не был поставлен и больному предстоит торако-скопическая диагностика.

Рентгенобронхологический кабинет Республиканской клинической больницы начал работать 18 лет назад. За последние 10 лет, когда стало возможным проведение фибробронхоскопии, нами проведено бронхологическое обследование 14 646 больных, у 1003 это были лечебные катетеризации периферических бронхов, у 6819 выполнены бронхографии под местной анестезией, у 372 — под наркозом.

У 894 больных с легочными нагноениями и нарушением дренирующей функции бронхов были установлены с лечебной целью трансбронхиальные микроирригаторы в гнойные полости легких.

Было выполнено 12 296 бронхофиброскопий, из них 5157 в составе комплексного бронхологического исследования, а также 951 бронхоскопия под наркозом ригидным бронхоскопом. Обследовались как стационарные больные, так из Республиканской поликлиники. Оказывалась консультативная и лечебная помощь больным стационаров и специализированных диспансеров.

Диагностический процесс включает изучение рентгенологической картины органов дыхания, выполнение на этой основе с учетом клинических проявлений бронхоскопии со взятием патологического материала на цитологическое исследование. Бронхография является фактически продолжением бронхоскопии в изучении периферических бронхиальных ветвей, недоступных фиброскопу из-за их калибра и количества.

По мере накопления опыта мы расширяли показания и суживали противопоказания для бронхологи-

ческого обследования, в том числе и в амбулаторных условиях, и пришли к пониманию, что существующие предубеждения и опасения такого обследования преувеличены. Осложнения, связанные с анестезией и техникой проведения исследования, мы наблюдали лишь в первые годы работы.

Следует признаться, что за последние 10 лет у нас был 1 случай смерти больного с центральным раком легкого с прорастанием в промежуточный бронх и легочную артерию от профузного легочного кровотечения после окончания фибробронхоскопии. Исследование было проведено всего через день после прекращения недельного кровохарканья. Рентгенологически тень опухоли сливалась со средостением, перекрывалась тенью корня и ее размеры и протяженность были недооценены.

Современные методы анестезии с использованием лидокаина делают фибробронхоскопию достаточно безопасным методом диагностики, практически не имеющим у взрослых возрастных противопоказаний, который может выполняться в амбулаторных условиях.

Одномоментность комплексного исследования сэкономила время обследования, трудозатраты, расходный материал, щадила психику больного, позволяла получить максимальную и взаимодополняющую информацию.

Эндоскопический осмотр позволял не только оценить состояние слизистой бронхов, санировать бронхиальное дерево, но и провести более углубленную анестезию, необходимую для биопсии и контрастирования бронхов.

Диагностическое зондирование периферических бронхов, выполненное через инструментальный канал фибробронхоскопа или через управляемый транснототрахеобронхиальный катетер при полипозиционном рентгеновском контроле, позволило достаточно достоверно подойти к любому внутрилегочному патологическому очагу с целью получения материала для цитологического исследования.

Контрастирование бронхиального дерева следует принимать во внимание только направленное, селективное, с введением контрастной массы под дозированным давлением. Бронхография дает возможность прежде всего уточнить правильность проведения диагностического зондирования патологических очагов в легких, а также выявить симптомы перибронхиальных форм рака легких. В качестве контрастной массы рационально использовать смесь органических солей иода с сульфаниламидами, заваренную на паровой бане с крахмалом для повышения вязкости.

При легочных нагноениях контрастирование бронха, дренирующего гнойную полость, определяет возможность введения в просвет последней трансбронхиального микроирригатора. Удобно вводить ирригатор по следам контрастной массы в бронхах после ее откашливания. Если в просвет полости пройти не удается, тогда по бронхографической картине можно выбрать ближайший к ней бронх для внутрибронхиального вливания лекарственных препаратов.

Контрастно-лекарственная смесь, содержащая сульфаниламиды, обладает выраженным противовоспалительным действием и часто приводит к восстановлению бронхиальной проходимости уже в процессе диагностического исследования.

Сохраняет свое значение, особенно для торакальных хирургов, выявление и визуализация врожденной патологии бронхиального дерева. Не все детали взаимоотношений бронхов при бронхоэктазиях, аномальном расположении бронхов, при нераковых стенозах можно увидеть на компьютерных томограммах, а такое явление, как патологическое междолевое анастомозирование бронхов, можно обнаружить только при направленной бронхографии.

Всего, по нашим данным, лишь 40–45% больных, обратившихся к нам, нуждались в комплексном бронхологическом обследовании. Большую часть нашей работы все же составляли так называемые бронхоскопические санации. Эту процедуру у больных с уточненным и верифицированным диагнозом можно передать в общие эндоскопические кабинеты или создать для них бронхоскопические кабинеты без рентгеновского оснащения. Разделение потоков больных позволит охватить исследованиями максимальное их число.

Критерием качества и эффективности методики обследования служит прежде всего верификация злокачественных поражений бронхолегочной системы.

В нашей практике сложилась такая уникальная ситуация, когда на протяжении 14 лет мы проводили обследование двух потоков больных. Один определялся больными, направленными в поликлинику и стационар Республиканской клинической больницы, а также на консультацию из различных стационаров: больные с клиническими и рентгенологическими проявлениями различных заболеваний органов дыхания. Рак легких и доброкачественные опухоли бронхов были выявлены в 6,6% случаев. Но среди комплексных бронхологических исследований эти диагностированные и верифицированные заболевания составили 27,1%. На центральный рак легких приходилось 76% онкологической патологии.

Следует заметить, что у 36–41% больных (в разные годы), направленных к нам с подозрением на рак легких, этот диагноз был нами снят (гипердиагностика), а из выявленных нами злокачественных поражений легких от 19 до 25% заболеваний были у нас выявлены впервые (гиподиагностика).

Другой поток был составлен из больных, выявленных, как правило, после флюорографического профилактического обследования, которым была проведена бронхоскопия в условиях эндоскопического кабинета специализированного диспансера. При наличии рентгенологической патологии и заключении об отсутствии эндобронхиальной патологии они были направлены к нам на комплексное бронхологическое обследование.

Всего обследовано 2545 таких больных с разнообразными тенеобразованиями в легких. Количество больных по годам неуклонно нарастало — от 72 до

382 человек в год. Среди них в 45% случаев особенности клинико-рентгенологической картины и результаты комплексного бронхологического исследования дали основание исключить онкопатологию. Рак был верифицирован у 30,2% всех больных, причем колебания процентов по годам в течение первых 10 лет были в пределах от 20 до 27%, в последние 4 года — от 32 до 36%. В 85,5% это были мужчины, Половина которых были в возрасте от 60 до 69 лет. У 91,3% из них наблюдалась периферическая форма рака, у 3% — канцероматозная диссеминация.

У 49% больных с верифицированным диагнозом рака легких эндоскопических признаков онкопатологии в бронхиальном дереве не было обнаружено. Положительный результат у них был получен благодаря непосредственному проведению рентгеноконтрастного катетера под контролем экрана через инструментальный канал фибробронхоскопа или через управляемый катетер в зону тенеобразования (в 3% со второй попытки). Повторное исследование мы предлагали при отсутствии раковых клеток в аспирате и наличии рентгенологических признаков рака. У одного больного диагноз был верифицирован только с пятой попытки.

У 25,4% больных, используя рентгеновский контроль и селективную бронхографию для уточнения локализации периферического поражения, удалось целенаправленно провести бронхоскоп в дистальные бронхи и выявить опухолевую ткань. У 15,9% больных имелись косвенные признаки новообразований с перибронхиальным ростом, у остальных — прямые, но без цитологического подтверждения.

С учетом того что больные поступали, как правило, после консультации фтизиатра, общее число выявленного туберкулеза бронхолегочной системы составило за 20 лет 285 человек. Из них за последние 8 лет было 192 больных. Следует признать, что в 22% случаев диагноз был поставлен на основании достаточно типичной клинико-рентгенологической картины, но в остальных картина была сложной, характеризовалась отсутствием очагов обсеменения при деструктивном процесс, преобладала нижнедолевая локализация изменений, выявлялись солитарные округлые тенеобразования с волнистыми и бугристыми контурами. Заболевания протекали под самыми разнообразными клиническими масками (острый и хронический абсцесс, периферический рак, альвеолит), и правильный диагноз был установлен за короткий срок лишь благодаря бронхологическому исследованию. Почти в 80% случаев были выявлены микобактерии, в 63% — типичный для туберкулеза цитологический материал — эпителиоидные клетки, клетки Пирогова—Лангханса.

Наиболее интересной можно считать группу больных с периферическими тенеобразованиями в легких, которые наблюдались и лечились у фтизиатров от 3 до 8 мес и из-за отсутствия микобактерий в бакпосевах были направлены для дальнейшего обследования в онкоцентр. В материале, полученном

нами из зоны тенеобразования, из внутреннего пространства полостных образований были выявлены микобактерии при окраске по Цилю—Нильсену. Это были блокированные распадающиеся туберкуломы, ретенционные кисты, локальные бронхоэктазы.

В диагностическом и прогностическом аспекте в туберкулезе органов дыхания целесообразно выделить случаи с поражением воздухопроводящих путей. С одной стороны, диагностика таких изменений не возможна без использования бронхоскопии и бронхографии, с другой — поражения бронхов мешают излечению паренхиматозных изменений и приводят к необратимым осложнениям в виде фиброателектазов сегментов, долей, рубцовых стенозов крупных бронхов, бронхоэктазий и остаточных полостей в виде ложных кист.

Воспалительные изменения воздухопроводящих путей у больных туберкулезом легких различают двух типов. Неспецифический бронхит у больного туберкулезом, который имеет три варианта поражения бронхов. Умеренное хроническое неспецифическое воспаление выявляется только морфологически, по результатам биопсии. Выраженное хроническое неспецифическое воспаление и выраженный острый неспецифический бронхит с нагноением имеют свои характерные клинические и эндоскопические проявления, отличаются терапевтическими подходами.

Второй тип поражений — специфический. Он также имеет различные варианты поражения бронхов:

- параспецифическая реакция слизистой, перибронхиальные очаги воспаления выявляемые при рентгенокомпьютерной томографии;
- специфическое воспаление слизистого и подслизистого слоев бронхов с образованием гранулем;
- выраженное специфическое воспаление с очагами казеоза, с изъязвлениями слизистой и нарушением дренажной функции в виде блокирования каверн.

Каждый из перечисленных типов требует применения специальных методов лечения [2].

Вместе с тем клинически изолированный туберкулез бронхов сходен с течением широко распространенного неспецифического хронического бронхита. Клинически, рентгенологически и бронхоскопически специфические и неспецифические бронхиты неразличимы.

При бронхоскопическом исследовании нами была выявлена специфическая патология воздухопроводящих путей у 40 больных (21% всего туберкулеза органов дыхания): туберкулез трахеи с переходом на бронхи (6), поражение главных бронхов (9), долевых (11), сегментарных (5). Рубцовые стенозы с бронхоэктазиями, в том числе и с поражением слизистой (9).

По формам активный туберкулез трахеи и бронхов был представлен: инфильтративной (12), опухолевидной (19), язвенной (2) формами и рубцовым стенозом (7).

Туберкулез бронхов сочетался с гнойным бронхитом (19), атрофическим бронхитом (4), катаральный

бронхитом (16) и врожденной патологией бронхолегочной системы.

Для сравнения можно привести данные Республиканского клинического туберкулезного диспансера, где за 10 лет на 2268 бронхоскопий, выполненных преимущественно ригидным бронхоскопом, было выявлено 57 туберкулезных поражений крупных бронхов (41 — долевых бронхов, 12 — главных, остальные — поражение нескольких долевых или двусторонние).

Среди туберкулезных поражений воздухопроводящих путей наибольший интерес представляет опухолевидная (туморозная) форма. Изменения по внешнему виду мало отличаются от проявлений центрального рака. Из дифференциально-диагностических признаков мы обратили внимание на сохранение эластичности бронхиальной стенки при достаточно большой протяженности разрастаний по слизистой бронха. Иногда эти разрастания представляют дорожку от устья сегментарного бронха по направлению к трахее. Но в любом случае без цитологического исследования поставить диагноз невозможно. С другой стороны, отсутствие злокачественных клеток при картине эндобронхиальной опухоли служит сигналом необходимости повторного бронхологического исследования.

Выводы

1. Морфологическая верификация диагноза легочной патологии должна стать неотъемлемой частью диагностического процесса.

2. Бронхологическое исследование должно быть доступно и войти в клинический минимум обследования легочного больного. Это позволило бы не только выявлять злокачественные изменения, но и чаще, чем в специализированном учреждении, диагностировать туберкулез дыхательных путей.
3. Кроме бронхоскопических, рационально создание региональных рентгенобронхологических центров (кабинетов) на базе нескольких районных больниц.
4. Располагая информацией об оснащенности медицинских учреждений, зная опасности длительного динамического наблюдения диагностически "неясных" больных и "тест-терапии", будучи информированными о роли того или иного метода инвазивной диагностики уже при первичном осмотре можно определить оптимальный и выгодный с экономической точки зрения для конкретного больного алгоритм обследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жигель И.П., Кудринская И.И. Клинико-рентгенологические проявления туберкулеза легких, протекающего с преимущественным поражением бронхов. Вестн. рентгенол. 1998; 1: 14–19.
2. Хоменко А.Г. (ред.) Туберкулез органов дыхания. (Руководство для врачей). М.: Медицина; 1981.
3. Яблонский П.К. Современные представления об организационных и методологических особенностях синдромной диагностики болезней органов дыхания. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2000; 3 (13): 80–84.

Поступила 03.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.24–007–039:616.24–002

А.Л.Черняев¹, В.Ф.Матвеев², А.И.Синопальников³

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОД МАСКОЙ ПНЕВМОНИИ

¹ НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва; ² ОБКГ 1586; ³ ГИУВ МО РФ

LUNG DEFECTS DISGUISED BY PNEUMONIA IN YOUNG PEOPLE

A.L.Cherniaev, V.F.Matveev, A.I.Sinopalnikov

Summary

Lung defects are detected according to various authors' data in 0.15–50% of all lung pathologies. As a rule the defected lungs are subjected to viral and bacterial infections resulted in pneumonia at the defected field. There are a great problem to distinguish the lung defects and tissue deformations at productive inflammation areas. Our study examined 22 recruits aged 19.4 ± 0.2 yrs at the initial 6 to 8 months of their military service. All the patients have had lower-lobe pneumonia 1 to 3 yrs before their call-up. When clinically recovering after repeated pneumonia during the active service, the patients underwent bronchography revealed bronchiectasis and the lung hypoplasia. Thirteen patients were made lobectomy. The macroscopic examination of the resected lobes confirmed the lower lobe hypoplasia in all the surgically treated patients. The histological examination

revealed multiple signs of the bronchi and respiratory tissue growth defects with intralobar sequestration. Simultaneously exudative and productive inflammation features associated with the growth defects were found.

Резюме

Пороки развития легких диагностируются, по данным разных авторов, в 0,15–50% всех наблюдений патологии легких. Как правило, на порочно развитые легкие накладываются вирусные и бактериальные инфекции с развитием пневмонии в зоне порока. Существуют значительные трудности в дифференциальной диагностике пороков развития и деформации ткани легких в зонах продуктивного воспаления. Были обследованы 22 новобранца в возрасте $19,4 \pm 0,2$ года в первые 6–8 мес службы в армии. У всех пациентов за 1–3 года до призыва в армию были перенесенные пневмонии с одной и той же нижнедолевой локализацией. После клинического выздоровления от повторной пневмонии, перенесенной в течение службы, больным была произведена бронхография, установившая наличие бронхоэктазов и гипоплазии легких. 13 пациентам была произведена лобэктомия. При макроскопическом исследовании удаленных долей у всех оперированных была подтверждена гипоплазия нижней доли. При гистологическом исследовании выявлены множественные признаки пороков развития бронхов и респираторной ткани с элементами внутрилобарной секвестрации. Одновременно были выявлены признаки экссудативного и продуктивного воспаления, ассоциированные с пороками развития.

В литературе до настоящего времени дискутируется вопрос о взаимоотношении пороков развития и приобретенной патологии легких; при этом остаются еще не очерченными контуры врожденной патологии легких [1,2,11,14,17]. Проблема усугубляется неоднородностью врожденной патологии [32] и объективными методическими трудностями в ее описании [5]. Так, например, не всегда возможна адекватная реконструкция порока легких при анализе операционного или аутопсийного материала [16]. Клиническая же диагностика еще более затруднена из-за того, что традиционное рентгенологическое исследование не дает достаточно объективной информации. Компьютерная томография не всегда доступна и не во всех случаях дает возможность реконструировать весь порок развития, а бронхография хотя и несет информацию о врожденной патологии легких, но в настоящее время проводится крайне редко.

Между тем, по данным разных авторов, пороки развития тех или иных структур легких диагностируются в широком диапазоне — от 0,15 до 50% [5,7,12,13]. Сообщается также, что различные пороки развития легких в 1–30% наблюдений сочетаются с внелегочными аномалиями. В основном пороки развития обнаруживают у мертворожденных и у детей раннего возраста (до 7–8 лет) [31]. Однако известно, что значительная часть аномалий развития бронхолегочной системы, носящих локальных характер, могут довольно долго протекать бессимптомно и зачастую толчком к их демонстративной клинической манифестации служат интеркуррентные вирусные и/или бактериальные инфекции [3,28]. Так, по данным *И.К.Есиповой* [5], пороки развития легких в 45,8% наблюдений выявляются в возрасте 11–30 лет, т.е. в период наивысших дыхательных нагрузок, и характеризуются такими неспецифическими клиническими проявлениями, как непродуктивный или продуктивный кашель, эпизоды кровохарканья, лихорадка, потливость, слабость, одышка при физической нагрузке и в покое [6].

Противоречивы данные о классификации пороков развития легких. Особенно сложен вопрос о связи порока развития с бронхоэктазами, а также о разграничении врожденных и приобретенных бронхоэктазов [13,26,29]. Во многих случаях этому помогает анамнез заболевания, в частности перенесенные частые вирусные инфекции в детском возрасте, что позволяет с большей уверенностью считать бронхоэктазы приобретенными.

В настоящее время среди пороков развития легких выделяют: I группа — лобарные аномалии; II группа — аномалии бронхов (бронхиальные кисты — единичные и множественные; кистозное расширение бронхов; врожденный аденоматозный порок развития; лобарная эмфизема легких; III группа — аномалии паренхимы легкого (агенезия; гипоплазия; аплазия; вне- и внутрилегочная секвестрация); IV группа — аномалии легочных сосудов — врожденные и приобретенные [5,23,24].

В этой связи наше внимание привлекли наблюдения внебольничной пневмонии у молодых пациентов (военнослужащие срочной службы), характеризовавшиеся длительным персистированием клинических симптомов заболевания (продуктивный кашель, рецидивирующий субфебрилитет, локальные стето-акустические изменения) при рентгенологическом разрешении пневмонической инфильтрации.

Цель исследования — установить соотношение пороков развития легких и продуктивно-воспалительных изменений легочной ткани у лиц молодого возраста, неоднократно перенесших пневмонию.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 22 военнослужащих срочной службы (средний возраст $19,4 \pm 0,2$ года; средняя длительность службы $5,7 \pm 2,2$ мес). У всех пациентов имелись анамнестические указания на ранее перенесенные пневмонии за 1–3 года до призыва в армию, но только у 2 — в детском возрас-

те. Ввиду недостаточной эффективности проводимой терапии (сохранение в течение 2 нед и более кашля, экспекторации мокроты, рецидивирующего субфебрилитета, слабости, потливости и др.) всем пациентам было проведено фибробронхоскопическое и бронхографическое исследования (с использованием водорастворимых рентгеноконтрастных веществ). В последующем при согласии пациентов было проведено хирургическое лечение (как правило, лобэктомия). Для последующего гистологического исследования были отобраны препараты резецированных участков легких 13 пациентов. Из каждого участка удаленной доли брали по 10 кусочков, включающих кусочки бронхов, легочной ткани из центральных и подплевральных зон. Кусочки ткани обрабатывали традиционным методом. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксин-фукселином.

Результаты исследования

Пневмонии у наблюдавшихся нами пациентов были подтверждены рентгенологически. Чаще очагово-инфильтративные изменения локализовались в левом легком (59,1%), преимущественно в проекции базальных сегментов. При микробиологическом исследовании мокроты в 10 наблюдениях удалось выделить *Streptococcus pneumoniae* в диагностически значимом титре ($\geq 10^6$), а в 12 наблюдениях — *Streptococcus pyogenes*. Все штаммы пневмококка оказались чувствительными к пенициллину¹ и эритромицину. В абсолютном большинстве случаев назначался бензилпенициллин (1 000 000 ЕД 6 раз в сутки) [21].

Вследствие сохранения симптомов заболевания более 2 нед, несмотря на рентгенологические признаки разрешения пневмонии, при фибробронхоскопии во всех наблюдениях обнаружили дислокацию и деформацию устьев бронхов, преимущественно 8, 9 и 10-го сегментов с выделением из их просвета слизисто-гнойного секрета. При селективной бронхографии практически во всех наблюдениях были обнаружены цилиндрические расширения сегментарных бронхов, продолжающиеся почти до плевры (рис.1,а,б), бронхи базальных сегментов сближены между собой (рис.1,в,г), смещены кзади; в дистальных отделах имеются мелкие мешотчатые расширения; контрастное вещество заполняло их неравномерно, напоминая "ветки обгоревшего дерева"; дренажная функция бронхов нарушена (см. рис.1,в,г). Доли были, как правило, уменьшены в размерах. Была произведена резекция патологически измененных долей легких. При интраоперационной ревизии было подтверждено уменьшение объема резецируемых долей. В среднем их размеры составили $(12,6 \pm 1,2 \times 8,7 \pm 0,4 \times 6,3 \pm 0,6$ см). При этом лишь в двух наблюдениях пораженные доли были окружены плевродиафрагмальными спайками. Удаленные доли были ма-

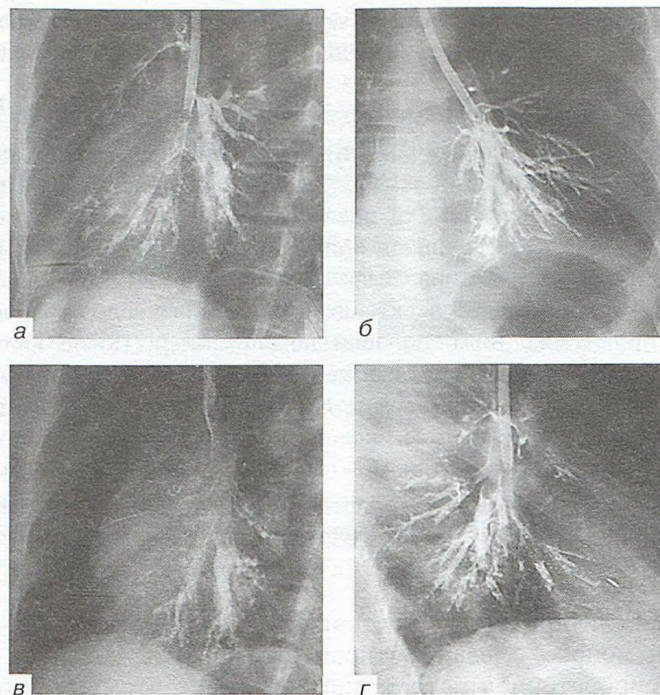


Рис.1. Бронхография нижних долей легких.

а — больной С., 18 лет. Цилиндрические бронхоэктазы, прерывистость заполнения просветов бронхов; б — больной М., 19 лет. Веретенообразные бронхоэктазы, доходящие до плевры, сближение бронхов; в — больной Х., 20 лет. Цилиндрический бронхоэктаз, доходящий до плевры, симптом "ветвей обгоревшего дерева"; г — больной Ш., 19 лет. Бронхоэктазы, дефект наполнения контрастным веществом просвета бронхов, симптом "ветвей обгоревшего дерева".

ловоздушными, тестоватой консистенции; бронхи сближены между собой, в 13 из 22 наблюдений из их просвета выделялся густой гнойный секрет. Ни в одном наблюдении не обнаружено отложения угольного пигмента в ткани легких. По результатам макроскопического исследования резецированных долей во всех наблюдениях был установлен интраоперационный диагноз: гипоплазия нижней доли легкого с наличием смешанных бронхоэктазов, хроническое (продуктивное) воспаление в легочной ткани.

При гистологическом исследовании резецированных участков легкого были выявлены значительные изменения в бронхах в виде бронхоэктазов, как правило цилиндрических (рис.2,а,б,г). При этом в стенке бронхов эпителий был сохранен, имели место признаки умеренно выраженной бокаловидно-клеточной гиперплазии, базальная мембрана обычной толщины, в собственно пластинке слизистой оболочки и в подслизистом слое — лимфоидная инфильтрация, вплоть до образования лимфоидных фолликулов с геминативными центрами (см. рис.2,а,б); гипоплазия мышечных элементов в стенке бронхов в зонах бронхоэктазов; хрящевые пластинки сегментарных бронхов располагаются одна под другой (в одной из стенок) либо одна перпендикулярно к другой (см. рис.2,а). В стенках сегментарных бронхов значительно число бронхиальных артерий с гипертрофией мышечного слоя и суже-

¹ Чувствительность определялась дискодиффузионным методом с использованием дисков, содержащих 1,0 мкг оксациллина.

нием просветов сосудов и выраженный ангиоматоз подслизистого слоя (рис.2,в). В стенках бронхоэктазов встречались венулы и лимфатические протоки с резкой гипертрофией мышечных элементов в стенке. В просветах части бронхов обнаруживали скопления лейкоцитов и тканевого детрита (рис.2,г), просветы основной массы бронхов были свободными. Бронхи и бронхиолы сближены между собой (см. рис.2,г). В стенках части бронхов определяли гипоплазию желез, встречались множественные трубочки в стенках (см. рис.2,г). По периферии бронхоэктазов наблюдали участки эмбрионального строения респираторного отдела, аденоматозные структуры и микрокистоз (рис.3,а,б,в). На границе бронхоэктазов в респираторном отделе перибронхиально и периваскулярно отсутствовало отложение угольного пигмента. Артериолы системы легочной артерии были обычного строения, без признаков гипертрофии мышечной оболочки. В респираторной части определяли участки очаговой централобулярной эмфиземы. Кроме того, в части стенок бронхоэктазов наблюдались очаги лейкоцитарной инфильтрации с деструкцией стенки и эпителиального слоя, а также эозинофильную инфильтрацию, связанную с бронхографией. В двух наблюдениях — окостенение части хрящевых пластинок. В двух других наблюдениях по периферии бронхо- и бронхиолоэктазов мы наблюдали очаги фиброзирующего альвеолита с разрастанием мышечных пучков (см. рис.3,в), а также участки организующейся пневмонии с формированием телец Массона. Встречались респираторные бронхиолы с гипертрофией мышечной оболочки стенок (респираторный брон-

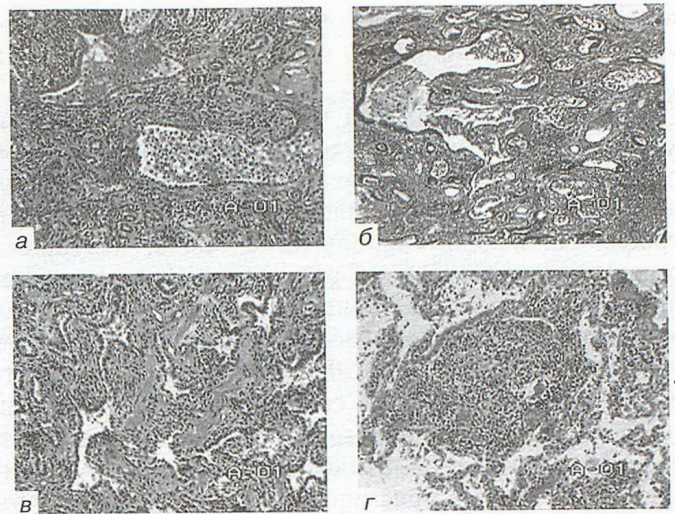


Рис.3. Резецированное легкое. Порок развития легкого и продуктивное воспаление легочной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$.

а — больной Ш., 19 лет. Гипоплазия легкого со множеством эмбриональных альвеол и микрокистозных полостей, в одной из которых скопление макрофагов; б — больной З., 18 лет. Микрокистоз легкого; в — больной Д., 20 лет. Продуктивное воспаление легочной ткани, аденоматозные структуры с разрастанием гладких мышц в стенках; г — больной Х., 20 лет. Облитерирующий бронхиолит с деструкцией окружающей респираторной ткани.

хиолит), в отдельных бронхиолах наблюдали картину облитерирующего бронхиолита (рис.3,г). Продуктивное воспаление обнаружено в 25% наблюдений.

Следует отметить, что разнообразие морфологических изменений было обусловлено сочетанием порока развития и хронического (продуктивного) воспаления в гипоплазированной доле легкого у молодых пациентов.

Обсуждение результатов

При рассмотрении описанной выше патологии у лиц молодого возраста нам представляется, что необходимо разграничить порок развития и воспалительные изменения, наложившиеся в процессе жизни. Скудность рентгеноморфологических исследований, посвященных порокам развития легких, сочетается со значительными противоречиями в трактовке описываемых изменений [6,14,15,22]. В настоящее время общепризнанной классификацией пороков развития легких является классификация V.Monaldi [27], в которой выделяют 4 степени нарушения эмбриогенеза: 1-я — наличие одного главного бронха без бифуркации (односторонняя агенезия легкого); 2-я — рудиментарный неветвящийся главный бронх; 3-я — односторонняя гипоплазия легкого или его части; 4-я — поликистоз легких (неполное развитие субсегментарных и других дистальных бронхов). Приведенные нами изменения в резецированных долях легких достаточно трудны в интерпретации. В большей степени они соответствуют 3-й степени нарушения эмбриогенеза — гипоплазия доли легкого [2,8]. Некоторые клиницисты описывают их как редко встречающуюся патологию [4,24], другие сомневаются в ее существо-

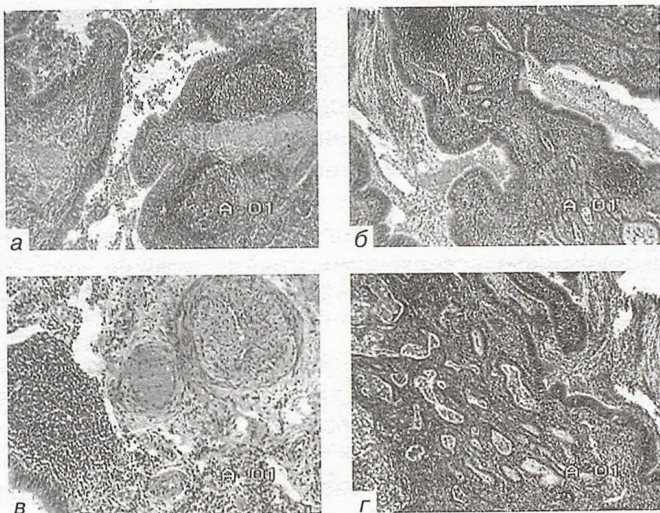


Рис.2. Резецированное легкое. Порок развития бронхов. Окраска гематоксилином и эозином.

а — больной А., 18 лет. Бронхоэктаз, перпендикулярное расположение хрящевой пластинки к просвету бронха, лимфоидные фолликулы с геминативными центрами под эпителием. Ув. $\times 100$; б — больной М., 19 лет. Два бронхоэктаза с лимфоидным фолликулом под эпителием, умеренно выраженное продуктивное воспаление собственной пластинки слизистой оболочки бронхов. Ув. $\times 100$; в — больной К., 20 лет. Стенка бронха с лимфоидным скоплением под эпителием, бронхиальная артерия замыкающего типа. Ув. $\times 200$; г — больной З., 18 лет. Стенка бронхиолоэктаза с гипоплазированными железами и трубочками. Ув. $\times 100$.

вании, полагая, что обнаруживаемые морфологические изменения являются следствием острых инфекций, перенесенных в детстве [9].

Причинами гипоплазии считаются внутриутробная компрессия легких, препятствующая их нормальному развитию (диафрагмальная грыжа, деформация грудной клетки, общий отек плода, идиопатическая гипертрофия миокарда); заболевание плода, ведущие к ограничению стимуляции роста плода (олигогидроамнион, пороки развития почек, ведущих к уменьшению околоплодных вод, компрессия трахеи, нарушение фетального дыхания при агенезии диафрагмального нерва, пороки развития сосудов, атрофия диафрагмы, повреждения спинного мозга, миотоническая атрофия плода); идиопатическая гипоплазия легких [21,22,30]. Легкие при гипоплазии уменьшены в объеме и массе, характеризуются редукцией числа бронхов (особенно бронхиол), их сближением, уменьшением числа и размеров альвеол. Спаечный процесс в плевральных полостях, как правило, отсутствует. Бронхиальные стенки либо утолщены, либо истончены, форма хрящевых пластинок может быть уродливой, встречаются перепоны в просветах бронхов, кистозные расширения бронхиол, микрокисты с односторонней эпителиальной выстилкой, аномальное открытие терминальных бронхиол в альвеолы, небольшие бронхоэктазы [2,26,30].

У четверти больных при гипоплазии клинические проявления отсутствуют до развития острой респираторной инфекции. Иногда больные жалуются на кашель с мокротой, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, недомогание, умеренную одышку при физической нагрузке. Рентгенологически наблюдается уменьшение легочного поля, смещение органов средостения, высокое стояние купола диафрагмы, слабый рисунок, обеднение легочными сосудами. Бронхографически имеет место уменьшение числа ветвлений бронхов, их истончение и деформация, определяются цилиндрические бронхоэктазы, как правило, доходящие до диафрагмы. Бронхографически выделяют 2 типа: при первом контрастируются бронхи 3–6-го порядка, а дистальнее бронхограмма имеет вид "обгоревшего", или "обрубленного", дерева; при втором — от главного бронха отходят тонкие ветви, соответствующие калибру бронхов 8–10-го порядка. При исследовании функции внешнего дыхания, как правило, обнаруживаются умеренно выраженные обструктивные нарушения. С другой стороны, постоянно дискутируется вопрос о соотношении порока развития и влиянии его на течение инфекционного процесса в легких, а также разграничение приобретенных и врожденных бронхоэктазов.

В этой связи представляется, что описанный нами материал соответствует морфологическим критериям гипоплазии легких, на которую и наложилась респираторная инфекция, собственно и "проявившаяся" до того времени скрытый порок развития легкого. Что же в нашем операционном материале следует относить к пороку развития, а что к наложившейся инфекции?

Во-первых, до призыва в армию только 20% пациентов перенесли вирусные инфекции и пневмонии за 3 года до службы в армии и 2 — в детстве. Большая часть новобранцев перенесли пневмонии в одной и той же зоне легких (нижние доли), где в последующем была определена гипоплазия доли и цилиндрические бронхоэктазы с признаками "обгоревшего дерева" при бронхографии, что является одним из ее признаков. Гистологическая картина в 80% наблюдений была единообразной и создавалось впечатление, что мы наблюдаем одного и того же больного. Что же, по нашему мнению, в изученном материале можно отнести к пороку развития?

Большое число сближенных между собой (в основном хрящевых) бронхов причудливой формы по типу бронхоэктазов с сохраненным эпителием, очаговой атрофией или истончением мышечной оболочки, гипоплазия желез подслизистого слоя, наличие множественных лимфоидных фолликулов, наличие неправильно ветвящихся трубочек в стенке, аналогичных описанным И.К.Есиповой [5] и J.Stoker и соавт. [26], неправильное расположение хрящевых пластинок (друг за другом или одна перпендикулярно к другой, недоразвитие хрящевой пластинки), наличие между бронхами эмбриональной респираторной части и мелких кистозных полостей, выстланных цилиндрическим эпителием. Кроме того, по периферии бронхоэктазов и в альвеолярных перегородках отсутствовало отложение угольного пигмента, что признается как наличие порока бронха, а не приобретенный бронхоэктаз [5,25], что не исключает у больных аденоматозной врожденной перестройки [18,20,25]. Обнаруженные ветви бронхиальных артерий (по типу замыкающих) с выраженной гиперплазией меди и эндотелия, на наш взгляд, следует также отнести к разряду врожденных пороков в связи с тем, что изменений легочных артерий и вен нами не обнаружено. Следовательно, это не является признаком артериальной легочной гипертензии, но, возможно, косвенно свидетельствует об интралобарной секвестрации части легкого [19]. Однако настаивать на последнем утверждении крайне сложно из-за отсутствия ангиографии ветвей грудного отдела аорты и легочной артерии.

Приобретенные изменения следует разделить на острое (экссудативное) воспаление в виде очагов лейкоцитарной инфильтрации всей стенки бронха (панбронхит) с некрозом и десквамацией эпителия (возможно, вследствие вирусной инфекции) с наличием тканевого детрита и лейкоцитов в просветах отдельных бронхов и хроническое (продуктивное) в виде респираторного и облитерирующего бронхиолита, организующейся пневмонии и альвеолита, имеющего очаговый характер у 25% всех обследованных пациентов. Эти изменения могут быть следствием еще не разрешившейся пневмонии. Спорным остается вопрос о лимфоидной инфильтрации стенок бронхоэктазов и образования лимфоидных фолликулов [29]. По мнению Л.К.Луньковой [10], при наруше-

нии мукоцилиарного клиренса при бронхоэктазах происходит гиперплазия бронхоассоциированной лимфоидной ткани как средство иммунной защиты бронхиального дерева, вследствие антигенной стимуляции независимо от возраста. В целом, соглашаясь с таким мнением, следует, однако, отметить, что изменения эпителиальной выстилки, а значит и нарушения мукоцилиарного клиренса, в нашем материале, как правило, не наблюдались. Возможно, наличие лимфоидных фолликулов — это дополнительная иммунная защита при пороках развития легких. Однако этот феномен требует дальнейшего изучения.

Сочетание цилиндрических бронхоэктазов, достигающих до плевры, выявляемых при бронхографии, и гистологических изменений ткани легких скорее свидетельствует о наличии атонических бронхоэктазов, которые И.К.Есипова [5] относит к ретенционным гипопластическим или атоническим бронхоэктазам вследствие порока развития легочной ткани.

Заключение

Пороки развития легких и, в частности, сочетание гипоплазии доли легкого с атоническими бронхоэктазами могут оказаться своеобразным патологическим плацдармом, на котором при контакте с респираторной инфекцией разыгрывается выраженная воспалительная реакция, проявляющая порок развития, а само воспаление протекает более тяжело, нежели в правильно сформировавшемся легком даже у лиц старше 15 лет.

Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости более пристрастного медицинского обследования лиц молодого возраста с повторными или медленно разрешающимися пневмониями. При этом следует помнить, что пороки развития легких могут проявиться в любом возрасте, а не только в первые годы жизни детей.

ЛИТЕРАТУРА

- Албац Е.И. Значение пороков развития легкого в формировании хронической бронхолегочной патологии у детей. В кн.: Вопросы детской пульмонологии: Сборник научных трудов. Ярославль; 1974. 112–115.
- Бубнова Н.И. Врожденные пороки развития легких. В кн.: Ерохина В.В., Романова Л.К. (ред.) Клеточная биология легких в норме и при патологии. М.: Медицина; 2000. 290–298.
- Бубнова Н.И. Острые пневмонии у детей. Там же. 318–329.
- Горовенко Г.Г., Клименко В.И., Титаренко В.И. и др. Хронические неспецифические процессы в легких как следствие врожденной патологии бронхолегочной системы. В кн.: Пульмонология: Сборник научных трудов. Л.; 1975. 124–127.
- Есипова И.К. Врожденные пороки развития легких в аспекте эмбрио- и филогенеза. В кн.: Легкое в патологии. Новосибирск: Наука; 1975; ч.1: 3–40.
- Каганов С.Ю. Современные проблемы пульмонологии детского возраста. Пульмонология 1992; 2: 6–12.
- Королев Б.А., Широкова А.П., Чернова Р.И. Оперативное лечение пороков развития легких. Вестн. хир. 1983; 130(3): 11–17.
- Королев Б.А., Шахов Б.Е., Павлушин А.В. Аномалии и пороки развития легких. Н.Новгород: Изд. Нижегород. ГМА; 2000.
- Ландышев С.Ю. Факторы риска и молекулярно-клеточные механизмы затяжного течения пневмоний. Тер. арх. 1998; 3: 70–74.
- Лунькова Л.К. Морфология иммунной системы стенки бронхов и бронхиол человека в норме и при бронхоэктатической болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
- Новокрещенов Л.Б., Барковский П.П., Беляков В.И. и др. Пороки развития легких у детей. Грудная хир. 1987; 2: 50–55.
- Путлов Н.В., Тулузаков В.Л., Левашов Ю.Н. Пороки развития легких. В кн.: Руководство по пульмонологии. Путова Н.В., Федосеева Г.Б. (ред.) Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние; 1978. 230–262.
- Рыжков Е.В. Дизонтогенетические и приобретенные хронические неспецифические заболевания легких. М.: Медицина; 1968.
- Сазонов А.М., Цуман В.Г., Романов Г.А. Аномалии развития легких и их лечение. М.: Медицина; 1981.
- Новокрещенов Л.Б., Коке В.Я., Артамонов Р.Г., Марков Б.А. Распространенные пороки развития бронхиального дерева у детей. Педиатрия 1975; 4: 14–18.
- Уварова О.А., Кариев Т.М., Игамбердиев Р.А. Морфологические исследования при гипоплазии легкого. Пробл. туб. 1974; 9: 60–66.
- Юдина Л. В. Диагностика пороков развития легких. Вестн. хир. 1980; 6: 45–49.
- Bosmans E., Boven K., Vaneerdeweg W. et al. Bronchogenic cysts in children. Acta Chir. Belg. 1989; 89(6): 312–315.
- Collin P.P., Desjardins J.G., Khan A.H. Pulmonary sequestration. J. Pediatr. Surg. 1987; 22: 750–753.
- Heinhoff K.B., Sane S.M., Williams H.J. et al. Bronchopulmonary foregut malformations. A unifying etiologic concept. Am. J. Roentgenol. 1976; 126: 45–49.
- Hislop A., Hey E., Reid L. The lungs in congenital bilateral renal agenesis and dysplasia. Arch. Dis. Child. 1979; 54: 32–39.
- Lewaschow J.N. Zystische Hypoplasie der Lunge-Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie. Z. Erkr. Atm. 1984; 163(3): 264–273.
- Mehta M., Ahmad M., Golish M., Bsoncore M. Congenital anomalies of the lung in the adult. Cleveland Clin. Quart. 1983; 50: 401–410.
- Morgenroht K. Pneumoniem Pathologie. Atemwegs-Lungenkr. 1990; 16(5): 177–182.
- Rudnik J. Bronchiektasenkrankheit im Kindes-und Jugendlichenalter. Prax. Pneumol. 1975; 30(7): 419–429.
- Stocker J.T., Medewell J.E., Drake R.M. Congenital cystic adenomatoid malformations of the lung: classification and morphological spectrum. Hum. Pathol. 1977; 18: 155.
- Thurlbeck W.M. Respiratory system. In: Developmental pathology of the embryo and fetus. New York, London: Hagerstown; 1992. 447–458.
- Vrlenich L.A., Bozynski M.E.A., Shyr Yu. et al. The effect of bronchopulmonary dysplasia on growth at school age. Pediatrics 1995; 95: 855–859.
- Wigglesworth J.S., Desai R., Guerrin P. Fetal lung hypoplasia: biochemical and structural variations and possible significans. Arch. Dis. Child. 1981; 56: 605.
- Willnow U., Bennek J. Die Bedeutung der Bronchiolitis follicularis des Kindes fur die Genese von Bronchiektasen. Kinderarztl. Prax. 1974; 42(1): 1–7.
- Yu V.Y.H., Orgill A.A., Lim S.B. et al. Growth and development of very low birth weight infants recovering from bronchopulmonary dysplasia. Arch. Dis. Child. 1983; 58: 791–859.

Поступила 18.10.02

Е.И.Шмелев, А.В.Медведев

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, городская клиническая больница № 11, Москва

EFFICACY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX TREATMENT IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

E.I.Shmelev, A.V.Medvedev

Summary

Sixty four bronchial asthma patients with clinical symptoms of gastroesophageal reflux (GER) were observed. Together with the general clinical examination the patients underwent acidogastrometric pH daily monitoring at the distal part of the esophagus and the measurement of main GER parameters. A treatment programme for GER correction according to its severity was created. It was found that the drug correction of GER not only reduced dyspeptic and respiratory signs but contributed to relieve the bronchial asthma course, to achieve the stable condition, to decrease the need in antiasthmatic medication.

Резюме

Обследованы 64 больных бронхиальной астмой с клиническими признаками гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Наряду с общеклиническим исследованием больным проводилось ацидогастрометрическое суточное pH-мониторирование диастального отдела пищевода с измерением основных параметров ГЭР. Разработана лечебная программа компенсации рефлюкса в зависимости от степени его тяжести. Установлено, что медикаментозная коррекция ГЭР ведет не только к снижению интенсивности диспептических симптомов и уменьшению респираторной симптоматики, но и способствует более благоприятному течению бронхиальной астмы: быстрому становлению ремиссии, уменьшению потребности в антиастматических средствах.

Одним из механизмов формирования бронхиальной обструкции при бронхиальной астме (БА) является гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) [8]. Усиление бронхоспазма может происходить за счет заброса желудочного содержимого в просвет бронхиального дерева (микроаспирация), а также за счет стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода. Эзофагеальный рефлюкс происходит вследствие снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС) на фоне терапии системными кортикостероидами и теофиллинами, традиционно применяемыми для лечения БА [2,4-7].

J.O.Ayres [9], проводя сравнительную характеристику частоты рефлюкса у больных БА, выявил его у 100% больных тяжелой бронхиальной астмой, от 30 до 80% больных со среднетяжелой и 20-30% с легкой БА. При этом ГЭР закономерно чаще возникает у больных, принимающих таблетированные кортикостероиды (1-я группа), чем пролонгированные теофиллины (2-я группа) и β_2 -агонисты (3-я группа). После 4-6-недельной терапии циметидином и антацидами достигнуто улучшение как клинических симптомов, так и функциональных показателей (ОФВ₁, ПСВ), ремиссия БА при длительном наблюдении в течение года у больных 1-й группы составля-

ла 2-3 мес, у больных 2-й группы — 6 мес, в 3-й — 8-9 мес [9].

Интенсификация бронхолитической терапии при обострении БА, а также длительный прием кортикостероидов и метилксантинов приводят к формированию рефлюксиндуцированного механизма бронхоспазма.

Терапия системными стероидами и пролонгированными теофиллинами приводит к снижению тонуса НПС и способствует забросу желудочного содержимого в терминальный отдел пищевода с активацией рефлекторной дуги: вагусные афферентные волокна — ядро вагуса — эфферентные волокна — рефлекторный кашель и развитие бронхоспазма (первичный рефлюксиндуцированный механизм) [1].

Эпизоды заброса желудочного содержимого (ГЭР) усиливают кашель и повышают внутригрудное давление, что увеличивает частоту расслаблений НПС, утяжеляя рефлюкс, что приводит к повторному раздражения *n.vagus* и прогрессированию бронхоспазма (вторичный рефлюксиндуцированный механизм) с формированием "порочного" круга. Выход из "порочного" круга видится в ранней диагностике и лечении рефлюкса.

Задачи исследования: оценить динамику клинических симптомов, функциональных (ФВД) и ацидомет-

рических показателей, определить потребность фармакотерапии БА до и после лечения ГЭР, сроки достижения ремиссии БА в результате фармакологической коррекции ГЭР.

Материалы и методы

В соответствии с целью и задачами исследования обследованы 64 больных БА, имеющих клинические признаки ГЭР (изжога, горечь во рту, тошнота, изжога и тошнота после приема лекарств).

Верификация диагноза, определение ее формы, степени тяжести осуществлялись в соответствии с рекомендациями ВОЗ [3].

Критериями включения в исследование служили длительность БА более 3 лет, систематический прием противоастматических средств (кортикостероидов, метилксантинов) не менее 3 мес, согласие больного на проведение исследования.

В исследование не включены больные с заболеваниями органов пищеварения, имеющие сходные с ГЭР клинические симптомы (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезни пищевода и др.). В исследование также не включены больные с заболеваниями ЛОР-органов, затрудняющими проведение суточного мониторирования, и больные с выраженной бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ менее 50%).

Больные были разделены на 5 групп. 1-ю группу составили 12 больных гормонозависимой БА средней степени тяжести в стадии обострения, средний возраст 56,4 года, длительность болезни в этой группе 11,1 года, частота обострений 3 раза в год.

Для больных этой группы характерна ежедневная респираторная симптоматика. В процессе терапии сформировалась гормонозависимость с необходимостью постоянного приема кортикостероидов (средняя доза 15,8 мг/сут). 2-ю группу составили 11 больных БА средней степени тяжести без приема системных стероидов, но принимающие таблетированные метилксантины (средний возраст 53,2 года), длительность болезни 7,4 года; частота обострений 2,8 раза в год.

Для больных этой группы была характерна меньшая респираторная симптоматика, однако выраженность бронхообструктивного синдрома требовала систематического приема метилксантинов (средняя доза 291,0 мг/сут) и β_2 -агонистов короткого действия (в среднем 6,7 инг/сут). Для больных легкой БА (10 пациентов) характерны менее выраженные проявления обострения заболевания. Респираторная симптоматика проявлялась не каждый день, но не реже, чем 1 раз в неделю. Длительность болезни в этой группе составила 3,6 года; частота обострений — 2 раза в год. 4-ю и 5-ю группы составили больные БА в стадии ремиссии: 11 больных гормонозависимой БА (средний возраст 47,7 года) и 10 больных гормонезависимой БА (средний возраст 48,4 года). У больных этих двух групп отсутствовали

клинические признаки обострения БА, однако выраженность диспептических симптомов требовала специализированного обследования для диагностики ГЭР.

Всем больным проводилось клиническое обследование с оценкой респираторных и диспептических симптомов по 3-балльной шкале в зависимости от выраженности признака, лабораторное исследование (подсчет эозинофилов периферической крови и мокроты), ФВД по стандартной методике, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки.

Для оценки патологии желудочно-кишечного тракта всем больным проводилась эзофагогастродуоденоскопия.

Выявления рефлюкса, оценка степени его тяжести проводились методом суточной рН-метрии при помощи комплекса "Гастроскан-24".

Критерием выявления ГЭР является обнаружение более 46 патологических рефлюксов и (или) общего времени снижения рН дистального отдела пищевода ниже 4,0 ед. в течение часа во время суточного мониторирования.

Все больные БА получали базисную терапию в соответствии с тяжестью заболевания (ингаляционные и системные кортикостероиды, β_2 -агонисты, метилксантины).

У больных с рефлюксом проводилась фармакологическая компенсация ГЭР.

При тяжелом ГЭР проводилась терапия омепразол 20 мг 2 раза, церукалом 30 мг/сут, алмагелем 30 мл/сут; при средней степени тяжести ГЭР назначалась комбинация циметидин — 200 мг 2 раза (или ранитидин 150 мг 2 раза) + церукал + алмагель; в случае легкого ГЭР — церукал + алмагель в среднесуточных дозах. Курс терапии 3–4 нед.

При анализе эффективности лечения ГЭР у больных БА оценивалась динамика клинических симптомов, функциональных и ацидометрических показателей у больных, которым лечение рефлюкса проводилось, и у группы больных, которым лечение рефлюкса не проводилось.

Эту контрольную группу составили 9 больных БА средней степени тяжести (средний возраст 54,3 года), по разным причинам (полипрогмазия, нежелание проведения лечения) отказавшиеся от лечения рефлюкса.

В табл.1 приведен анализ респираторных симптомов (одышка, кашель, интенсивность хрипов) двух наиболее выраженных симптомов ГЭР (изжога и тошнота), показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁ и МСВ₂₅) для оценки бронхиальной проходимости и интегральных показателей ацидометрического исследования, характеризующих степень тяжести рефлюкса.

Как видно из табл.1, у больных после лечения ГЭР происходит уменьшение выраженности диспептических и респираторных симптомов по сравнению с группой больных, которым терапия рефлюкса не проводилась, причем у больных с приемом систем-

Эффективность лечения ГЭР у больных бронхиальной астмой

Показатели	Группа больных				
	БА гормонозависимая средней тяжести (обострение)	БА негормонозависимая средней тяжести (обострение)	БА легкого течения	БА гормонозависимая средней тяжести (ремиссия)	БА негормонозависимая средней тяжести (ремиссия)
Одышка, баллы:					
д/л	2,3±0,1	2,2±0,1	2,0±0,3	2,1±0,2	2,0±0,2
п/л	1,8±0,1*	1,7±0,1	1,7±0,3	1,7±0,1*	1,6±0,2*
б/л	2,2±0,1	2,2±0,1	2,0	2,1±0,1	2,0±0,1
Кашель, баллы:					
д/л	2,2±0,1	2,1±0,1	2,0±0,3	2,1±0,3	2,0±0,2
п/л	1,75±0,1*	1,7±0,1*	1,7±0,3	1,7±0,1	1,7±0,5
б/л	2,1±0,1	2,0±0,1	2,0	2,1±0,1	2,0±0,2
Хрипы, баллы:					
д/л	2,2±0,1	2,1±0,1	2,1±0,6	2,2±0,2	2,1±0,2
п/л	1,7±0,1*	1,7±0,1	1,5±0,3	1,8±0,2	1,7±0,2
б/л	2,0±0,1	2,1±0,1	2,0	2,0±0,2	2,0±0,1
Изжога, баллы:					
д/л	2,3±0,1	2,3±0,1	2,0±0,3	2,1±0,2	2,1±0,2
п/л	1,8±0,1*	1,8±0,1*	1,7±0,1	1,7±0,3	1,7±0,2
б/л	2,2±0,1	2,2±0,1	2,0	2,5±0,1	2,0±0,1
Тошнота, баллы:					
д/л	2,1±0,2	2,2±0,1	1,7±0,1	2,0±0,1	1,7±0,2
п/л	1,7±0,1	1,8±0,1	1,4±0,1	1,5±0,1	1,5±0,2
б/л	2,0±0,1	2,1±0,1	1,6	1,6±0,1	1,6±0,1
ОФВ ₁ , %:					
д/л	62,0±2,1	64,6±2,1	71,3±2,9	69,8±2,5	73,5±2,2
п/л	75,1±1,3*	76,7±1,4*	85,7±1,7	81,3±1,5*	82,2±2,0*
б/л	63,2±2,5	64,2±2,0	71,5	68,1±2,5	70,3±2,0
МСВ ₂₅ , %:					
д/л	25,4±2,6	28,7±2,1	39,8±2,6	31,5±2,0	37,2±2,3
п/л	38,1±1,8*	41,4±2,0*	52,4±1,0*	39,7±2,2*	39,5±2,2
б/л	27,1±1,5	33,4±1,5	40,8±1,0	29,6±2,5	31,1±1,0
Время рН<4,0, %:					
д/л	5,4±0,2	5,1±0,2	4,7±0,2	4,9±0,2	4,7±0,5
п/л	4,6±0,1*	4,5±0,1*	3,8±0,1	4,2±0,1*	4,0±0,2
б/л	5,2±0,1	5,1±0,1	4,2	3,7±0,1	4,6±0,1
Общее число рефлюксов:					
д/л	50,5±1,4	48,7±1,6	47,4±1,4	42,4±2,0	41,7±2,4
п/л	26,5±1,3*	28,1±1,3	20,3±1,2	26,8±1,2*	34,5±1,4*
б/л	48,2±1,2	47,2±1,1	42,3	46,5±1,2	40,4±1,3

Примечание. Здесь и в табл.2,3: д/л — до лечения, п/л — после лечения ГЭР, б/л — без лечения, * — показатели достоверно ($p<0,05$) отличаются от показателей у больных без терапии рефлюкса.

ных кортикостероидов и метилксантинов изменения были более значимыми.

Так, у больных гормонозависимой и гормононезависимой БА изжога уменьшилась на 22%, в кон-

трольной группе — на 8%; интенсивность тошноты у больных этих групп уменьшилась на 20–22%, в группе больных без лечения рефлюкса изменения незначительны (2%).

У больных гормонозависимой БА в стадии обострения уменьшение одышки составило 22%, кашель и интенсивность хрипов — на 18%, в группе больных без лечения рефлюкса эти изменения статистически недостоверны — 4, 6, 4,8%.

У больных гормонезависимой БА по сравнению с контрольной группой также наблюдается выраженная динамика: уменьшение одышки составило 22 и 8% в группе сравнения; кашель и хрипы уменьшились на 19% в основной и 9,2% в группе сравнения ($p<0,05$).

Динамическое наблюдение ФВД также установило уменьшение бронхиальной обструкции у больных БА при лечении рефлюкса по сравнению с показателями ФВД без лечения ГЭР.

Прирост ОФВ₁ после лечения ГЭР был максимальным у больных с обратимой обструкцией, т.е. у больных с легкой степенью БА (14,4%); у больных с гормонозависимой БА этот показатель немного ниже (13,1%). Исследование контрольной группы выявило отсутствие изменений ОФВ₁.

Эта же картина наблюдается и при исследовании проходимости мелких бронхов: у больных БА легкого течения и у больных с гормонозависимой БА МСВ₂₅ увеличилась одинаково на 12,7 и 12,6%, в контрольной группе изменение этого показателя статистически недостоверны.

Таким образом, эффективность антисекреторных препаратов в лечении рефлюкса у больных БА устраняет рефлюксиндуцированный механизм бронхо-

спазма, что проявляется уменьшением выраженности респираторных симптомов и улучшением показателей ФВД.

В процессе терапии констатируется существенное снижение выраженности ГЭР по данным суточного рН-мониторинга. По интегральным показателям: время рН менее 4,0 ед. и общему числу рефлюксов наибольшая динамика изменений определяется у больных БА легкого течения и у страдающих гормонозависимой БА.

Уменьшение времени ацидофикации дистального отдела пищевода составило у больных БА легкого течения 12,6 мин при леченом рефлюксе и 7,2 мин в группе, где терапия ГЭР не проводилась, — у больных гормонозависимой БА 11,4 мин в основной и 2,8 мин в контрольной группе, т.е. в 4 раза меньше.

Общее число рефлюксов уменьшилось более чем в 2 раза: у больных БА легкого течения с $47,6\pm 2,4$ до $20,3\pm 1,2$ ($p<0,05$); в контрольной группе лишь незначительно снизилось — 42,3; у больных гормонозависимой БА в стадии обострения с $50,8\pm 3,1$ до $26,5\pm 1,3$ ($p<0,05$); в контрольной группе практически не изменилось — 48,2.

Таким образом, под влиянием лечения ГЭР происходит уменьшение агрессивности желудочного сока на уровне дистального отдела пищевода, о чем свидетельствует уменьшение времени рН < 4,0 ед. и снижение общего числа рефлюксов. Эти изменения не прослеживаются в группе больных без лечения ГЭР.

В процессе достижения ремиссии БА потребность в бронхолитических средствах (кортикостероидах, метилксантинах, β_2 -агонистах) уменьшалась, что является косвенным подтверждением рефрактерности

Таблица 2

Потребность фармакотерапии в результате лечения ГЭР и без него

Показатели	Группа больных				
	БА гормонозависимая средней тяжести (обострение)	БА негормонозависимая средней тяжести (обострение)	БА легкого течения	БА гормонозависимая средней тяжести (ремиссия)	БА негормонозависимая средней тяжести (ремиссия)
Кортикостероиды, преднизолон, мг/сут:					
д/л	15,8±1,8			10,4±1,0	
п/л	0,2±0,8*			7,5±0,8	
б/л	16,4±2,5			12,5±1,0	
Метил ксантины, мг/сут:					
д/л	391,7±35,4	291,0±28,2		309,1±24,1	240,0±20,5
п/л	262,2±18,2	209,6±14,2		200,0±8,2	225,0±12,5
б/л	300,0±14,2	286,2±11,2		236,5±12,5	230,4±10,2
β_2 -Агонисты, инг/сут:					
д/л	7,29±0,5	6,72±0,2	4,3±0,4	6,09±0,3	5,64±0,3
п/л	4,0±0,3*	3,5±0,5*	1,3±0,3*	2,4±0,2*	2,25±0,2*
б/л	8,2±0,2	6,8±0,1	4,4	6,1±0,15,6±0,3	

Сроки достижения ремиссии бронхиальной астмы в результате лечения ГЭР и без него

Показатели	Группа больных				
	БА гормонозависимая средней тяжести (обострение)	БА негормонозависимая средней тяжести (обострение)	БА легкого течения	БА гормонозависимая средней тяжести (ремиссия)	БА негормонозависимая средней тяжести (ремиссия)
Сроки достижения ремиссии, (дни):					
д/л	18,1±1,2	16,8±1,4	15,1±2,1	15,8±3,4	14,4±1,6
п/л	13,9±0,8*	12,6±1,5*	7,8±2,4	13,1±2,8	13,2±1,9
б/л	18,2±1,0	16,6±1,3	13,7	15,2±2,4	13,9±1,8

бронхообструктивного синдрома к классическим бронхолитическим препаратам под влиянием лечения рефлюкса (табл.2).

Так, потребность в приеме системных стероидов и метилксантинов уменьшилась у больных гормонозависимой БА в 1,5 раза, в приеме β_2 -агонистов — в 3 раза у больных основной группы и соответственно — 1,1, 1,14, 1,7 раза у больных контрольной группы.

В результате терапии ГЭР у больных БА сократились сроки достижения ремиссии (табл.3).

У больных гормонозависимой БА сроки достижения ремиссии уменьшились по сравнению с предыдущим годом у больных гормонозависимой БА и у больных гормононезависимой БА в 1,5 раза, у больных БА легкого течения — почти в 2 раза. В контрольной группе сроки достижения ремиссии изменились незначительно.

Таким образом, без целенаправленного лечения ГЭР у больных БА не изменяется выраженность респираторной симптоматики. При присоединении к бронхолитической терапии антисекреторных и антацидных средств наблюдается отчетливая динамика клинико-функциональных показателей респираторной системы.

Проведенное исследование показало возможность повышения эффективности лечения больных БА, сочетающейся с ГЭР. Использование разработанной лечебной программы способствовало уменьшению потребности в фармакотерапии БА, сокращению сроков достижения ремиссии бронхиальной астмы.

Выводы

1. У больных БА в результате медикаментозной компенсации ГЭР происходит уменьшение респираторной симптоматики и диспептических симптомов, более выраженная динамика наблюдалась у больных в период обострения БА. Снижение интенсивности изжоги и тошноты произошло на 15–23%, одышки — на 18–22%, кашля — на 15–20%, аускультативных симптомов на 17–30%.

2. В процессе терапии констатируется снижение выраженности ГЭР и по данным ацидогастрометрического исследования. Уменьшение ацидофикации дистального отдела пищевода составило у больных БА легкого течения 12,9 мин, у больных гормонозависимой БА — 11,5 мин. Общее число рефлюксов уменьшилось более чем в 2 раза: у больных БА легкого течения с 48,4 до 20,3; у больных гормонозависимой БА в стадии обострения с 50,8 до 26,5.

3. Изменение клинических симптомов коррелирует с данными функционального исследования: во всех группах происходили уменьшение выраженности бронхиальной обструкции, прирост ОФВ₁ на фоне лечения на 13–14,4%, МСВ₂₅ — 10,3–12,6%.

4. Коррекция ГЭР у больных БА наряду с клиническим эффектом позволяет уменьшить потребность фармакотерапии БА. Потребность приема системных стероидов и метилксантинов уменьшилась в 1,5 раза, β_2 -агонистов — в 2–3 раза.

5. В результате терапии рефлюкса у больных БА сократились сроки достижения ремиссии: у больных гормонозависимой БА в 1,4 раза, гормононезависимой в 1,3 раза, у больных легкой БА почти в 2 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейтуганова И.М., Чучалин А.Г. Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 1998; 6 (17): 1102–1107.
2. Водопьян А.В., Ландышев Ю.С. Радиоизотопное исследование у больных бронхиальной астмой. В кн.: Проблемы физического воспитания и здоровья. Благовещенск; 1999. 150–152.
3. Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Совместный доклад Национального института Сердца, Легких, Крови и ВОЗ. Пульмонология 1996; прил.: 48–59.
4. Калинин А.В. Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к клинике и лечению. Рус. мед. журн. 1996; 4(3): 144–148.
5. Пархоменко Л.К., Радбиль О.С. Желудочно-пищеводный рефлюкс и бронхиальная астма. Клини. мед. 1994; 6: 4–7.
6. Подвысоцкая В.А. Современные представления о роли рефлюксной болезни в развитии бронхиальной астмы. В кн.:

- Сборник науч. практ. работ науч. практ. конф. Поликлиники МВД России. М.; 1999. 123–125.
7. Старостин Б.Д. Гастроэзофагальная болезнь и бронхиальная астма. В кн.: 60 лет Содружества СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. СПб; 1998. 128–129.

8. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов, СПб; 1995. 216–217.
9. Ayres J.G. Oesophageal reflux and asthma. Monaldi Arch. Chest Dis. 1995; 50 (6): 469–471.

Поступила 16.05.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–036.12–072.7

А.В.Черняк, С.Н.Авдеев, Т.Л.Пашкова, З.Р.Айсанов

БРОНХОДИЛАТАЦИОННЫЙ ТЕСТ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

BRONCHODILATING TEST IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A.V.Cherniak, S.N.Avdeev, T.L.Pashkova, Z.R.Aisanov

Summary

Our aim was to investigate an effect of salbutamol on bronchial obstruction, lung hyperinflation and clinical signs in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Thirty three COPD patients (the average age was 58 ± 2 yrs, FEV_1 was $27.2 \pm 1.9\%$, FEV_1/FVC was $33.7 \pm 1.6\%$) were examined using spirometry, body plethysmography; the breathlessness intensity was evaluated with a visual analogue scale (VAS), the exertion tolerance was assessed by 6-min walk test (6MWT) before and 15–20 min after inhalation of salbutamol.

There was a significant increase both in FVC and FEV_1 ($10 \pm 2\%$ and $4 \pm 1\%$, $p < 0.0001$) after 200 mcg of salbutamol but FEV_1/FVC ratio decreased by 0.6%. Salbutamol caused the reliable growth of lung volume values (VC, RV, FRC and IC changed by $9 \pm 1\%$, $-18 \pm 3\%$, $-9 \pm 1\%$ and $9 \pm 1\%$, $p < 0.0001$ for each). TLC did not change significantly (8.45 ± 0.25 and 8.41 ± 0.26 L). There was a considerable reduction in the breathlessness severity as measured by the VAS score (4.9 ± 0.4 to 3.9 ± 0.3 , $p < 0.0004$) and an increase in the exertion endurance (from 63% pred. to 66% pred., $p < 0.0065$). Correlations were found between the clinical signs severity and the lung hyperinflation. Our data demonstrated that salbutamol caused a significant reduction in FRC and an increase in IC notwithstanding the absence of FEV_1 dynamics in majority of the COPD patients. The lung hyperinflation dynamics resulted in the breathlessness relief and the improvement of the exertion tolerance.

Резюме

Целью данной работы было оценить эффект салбутамола на бронхиальную обструкцию, легочную гиперинфляцию и клинические симптомы у больных с тяжелым течением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

У 33 больных ХОБЛ (мужчины, средний возраст 58 ± 2 года, FEV_1 $27,2 \pm 1,9\%$, FEV_1/FVC $33,7 \pm 1,6\%$) проводили исследование функции внешнего дыхания (бодиплетизмография, спирометрия), оценивали степень одышки по визуальной аналоговой шкале и толерантность к физической нагрузке при 6-минутной пробе (6 МВТ) до и через 15–20 мин после ингаляции 200 мкг салбутамола.

После ингаляции 200 мкг салбутамола отмечалось достоверное увеличение как FVC, так и FEV_1 (на 10 ± 2 и $4 \pm 1\%$ соответственно, $p < 0,0001$), но отношение FEV_1/FVC снижалось на 0,6%. Салбутамолом приводил к достоверному увеличению VC ($9 \pm 1\%$), IC ($9 \pm 1\%$) и снижению FRC ($-9 \pm 1\%$), RV ($-18 \pm 3\%$), TLC не изменялась ($8,45 \pm 0,25$ и $8,41 \pm 0,26$ л). Было отмечено достоверное снижение степени одышки с $4,9 \pm 0,4$ до $3,9 \pm 0,3$ балла ($p = 0,0004$) и увеличение толерантности к физической нагрузке (с 63 до 66% долж., $p = 0,0065$), изменение тяжести клинических симптомов коррелировало с изменением степени легочной гиперинфляции. Салбутамолом приводит к снижению FRC и повышению IC даже при отсутствии изменений FEV_1 у большинства больных с ХОБЛ. Изменение легочной гиперинфляции приводит к снижению степени тяжести одышки и увеличению толерантности к физической нагрузке.

Согласно современным представлениям о сущности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальная обструкция является главным и универсальным источником всех патологических событий, развивающихся при постоянном прогрессировании заболевания и приводящих к дыхательной недостаточности [2]. Применение бронхорасширяющих препаратов — базисная терапия — обязательно при лечении больных ХОБЛ. Предпочтение отдается применению ингаляционных форм бронхолитиков: холинолитиков и β_2 -агонистов [2,9].

Для оценки реакции на бронхорасширяющие препараты используют объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV_1), при этом не прекращаются дискуссии о пороговом значении, которое определяет достоверную клиническую реакцию. В настоящее время, как Американское торакальное общество (ATS), так и Европейское респираторное общество (ERS), рекомендуют считать реакцию на бронходилататор достоверной, если отмечается увеличение FEV_1 на 12% и абсолютный прирост превышает 200 мл [5,18]. Но эти критерии в большей степени основываются на статистических, чем на клинических соображениях.

Filuk R.B. и соавт. [8] показали, что большинство пациентов с ХОБЛ демонстрируют значительное увеличение воздушного потока после однократной ингаляции бронходилататоров. Однако у трети больных FEV_1 не изменяется [14]. Но даже в отсутствии изменений FEV_1 могут наблюдаться улучшение клинических симптомов и толерантность к физической нагрузке [11]. Более того, тяжесть одышки в большей степени коррелирует с уровнем конечного экспираторного объема легких (FRC — функциональная остаточная емкость легких), чем со спирометрическими показателями [6]. Это наиболее характерно для больных с ХОБЛ тяжелого течения, для которых свойственно ограничение экспираторного потока даже при спокойном дыхании, т.е. уже при спокойном выдохе они достигают максимального для себя потока [13].

Целью исследования было оценить динамику показателей респираторной функции после однократной ингаляции сальбутамола у больных с ХОБЛ тяжелого течения и выявить взаимосвязь клинических симптомов и функциональных показателей.

Материалы и методы

В данном исследовании приняли участие 33 пациента (все мужчины) в возрасте от 35 до 76 лет (средний возраст пациентов $58,2 \pm 1,5$ года) с ХОБЛ тяжелой степени. Индекс массы тела по *Quetelet* ($ИМТ = \text{масса} / \text{рост}^2$) составил $23,6 \pm 0,9$ кг/м². Все пациенты курильщики, стаж курения в среднем составил 30 ± 9 пачек/лет. Диагноз ХОБЛ и степень тяжести были выставлены в соответствии с Федеральной программой, подготовленной по инициативе Всероссийского научного общества пульмонологов [2]. Все больные имели значительно выраженные

обструктивные нарушения (FEV_1 $0,86 \pm 0,06$ л, FEV_1/FVC $33,7 \pm 1,6\%$) и не страдали другими легочными, сердечно-сосудистыми заболеваниями или заболеваниями скелетно-мышечного аппарата. Пациенты находились в клинически стабильном состоянии в течение 2 нед до исследования функции внешнего дыхания (ФВД), которое проводилось одним и тем же специалистом функциональной диагностики, всем пациентам были даны стандартные инструкции. Никто из пациентов не ингалировал β_2 -агонисты короткого действия или антихолинергические препараты в течение 8 ч перед исследованием, а β_2 -агонисты пролонгированного действия — в течение 24 ч.

Исследование ФВД (спирометрия, общая бодиплетизмография, определение диффузионной способности легких и ограничение воздушного потока при спокойном дыхании) проводили в утренние часы. Для оценки ограничения воздушного потока при спокойном дыхании использовали сравнительный метод, предложенный *Hyatt* в 1961 г. [12]. Суть данного метода заключается в сравнении кривой поток-объем при спокойном дыхании с соответствующей кривой максимальный поток-объем. Пациенты, у которых при равных легочных объемах экспираторная объемная скорость при спокойном дыхании равна или превышает объемную скорость, полученную при выполнении маневра форсированной жизненной емкости легких, имеют ограничение воздушного потока при спокойном дыхании. После ФВД у 20 больных исследовали толерантность к физической нагрузке с помощью 6-минутного нагрузочного теста (6 min walking test — 6 MWT), результаты которого коррелируют с результатами стандартного нагрузочного теста [10]. Во время проведения теста монитировали насыщение крови кислородом методом пульсоксиметрии (*SatTrac*, "SensorMedics", США). Результаты нагрузочного теста представлены в абсолютных значениях и сопоставлены с должными величинами [7]. Сразу после этого ингалировали 200 мкг сальбутамола (вентолин, "GlaxoWellcome") с помощью спейсера. Спейсер использовали, чтобы облегчить выполнение ингаляции, увеличить ее эффективность. И через 20 минут повторяли исследование ФВД и оценивали толерантность к физической нагрузке. Выраженность одышки оценивали по визуальной аналоговой шкале (VAS) (0 мм — отсутствие симптомов, 10 мм — максимально тяжелая одышка).

Спирометрические и бодиплетизмографические исследования проводили на оборудовании *Autobox 6200 DL* ("SensorMedics", США) и анализировали следующие параметры (FVC — форсированная жизненная емкость легких, FEV_1 , FEV_1/FVC , FEF_{25-75} — максимальный среднеэкспираторный поток, PEF — пиковый экспираторный поток, VC — жизненная емкость легких, TLC — общая емкость легких, RV — остаточный объем легких, RV/TLC , FRC, IC — инспираторная емкость легких, ERV — резервный объем выдоха, Raw in — инспираторное аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, Raw ex —

экспираторное аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, Raw — общее аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, sGaw — удельная проводимость дыхательных путей, DLCO: диффузионная способность легких и Va: альвеолярный объем, измеренный при определении диффузионной способности легких), также был рассчитан резерв дыхания по стандартной формуле [4].

Данные представлены как среднее $\pm$ ошибка среднего ($M \pm m$). Изменение показателей респираторной функции, толерантности к физической нагрузке и степени тяжести одышки до и после ингаляции сальбутамола оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для связанных выборок. Для того чтобы выявить взаимосвязь клинических симптомов и функциональных показателей использовали регрессионный анализ. Доверительный интервал более 95% считали статистически достоверным.

Результаты

У всех больных были выявлены значительно выраженные обструктивные нарушения (FEV_1 $27,2 \pm 1,9\%$ долж.) со значительным увеличением конечного экспираторного объема (FRC $6,68 \pm 0,27$ л, или $193,3 \pm 7,3\%$ долж.). Для всех больных была характерна выраженная гиперинфляция легких, отмечалось снижение диффузионной способности легких и резерва дыхания. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице. У всех больных сравнительным методом, предложенным Hyatt, было выявлено ограничение экспираторного потока уже при спокойном дыхании. Как видно из рис.1, у больных ХОБЛ при равных легочных объемах максимальная объемная скорость выдоха не превышает объемной скорости выдоха при спокойном дыхании, т.е. существует ограничение экспираторного воздушного потока.

После ингаляции сальбутамола отмечалось достоверное увеличение как FEV_1 , так и других скоростных показателей. Однако абсолютный прирост FEV_1

не превышал 200 мл (среднее увеличение FEV_1 составило $3,7 \pm 0,7\%$ долж., или 114 ± 21 мл) и был значительно ниже значений, рекомендованных ERS и ATS в качестве маркеров положительной реакции на бронходилататор. При этом отношение FEV_1/FVC снижалось на 0,6%.

После ингаляции сальбутамола было выявлено снижение общей емкости легких на 0,7%, которое не было статистически достоверным ($p=0,291$). Сальбутамол привел к достоверному снижению RV, RV/TLC и FRC (на 17,6, 4,5 и 9,3% соответственно) и увеличению VC, IC (на 9,0 и 8,9% соответственно). Изменения остальных показателей респираторной функции более подробно представлены в таблице. Большинство пациентов после ингаляции сальбутамола демонстрировали значимое изменение легочных объемов — более чем на 12% долж. Например, снижение RV отмечалось у 73% пациентов, увеличение VC — у 42% пациентов, тогда как FEV_1 существенно вырос только у 6% пациентов. Частота положительной реакции на бронходилататор показателей респираторной функции легких представлена на рис.2.

Существовала достоверная корреляционная связь между изменением VC и FEV_1 , RV, RV/TLC, FRC, IC ($r=0,44$, $p=0,011$; $r=-0,69$, $r=-0,92$, $r=-0,59$ и $r=0,73$, $p<0,0001$ соответственно), между IC и RV/TLC, FRC ($r=-0,61$ и $r=-0,55$, $p<0,005$ соответственно).

Исходно пациенты смогли пройти $372,6 \pm 33,4$ м (95% доверительный интервал (ДИ) 302,5–442,6 м), что составило $63,3 \pm 4,9\%$ долж. При этом отмечалось падение насыщения крови кислородом (SpO_2) на $6,2 \pm 1,2\%$. Эти данные свидетельствуют о снижении толерантности к физической нагрузке у тяжелых больных ХОБЛ и о том, что рутинная нагрузка может вызвать гипоксемию. После ингаляции сальбутамола было выявлено достоверное увеличение расстояния, которое пациенты проходили в течение 6 мин, по сравнению с исходным показателем $387,5 \pm 32,7$ м (95% ДИ 318,9–456,2 м) (см. таблицу). При этом

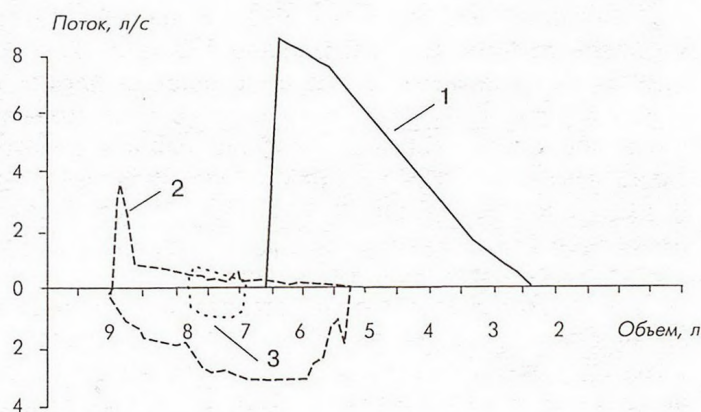


Рис.1. Кривые поток-объем ($V' - V$) в норме у больного К. с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). 1 — кривая максимальный поток-объем в норме. Сравнение кривой максимального потока-объема (2) и кривой поток-объем в покое при спокойном дыхании (3), полученных с помощью бодиплетизмографа, демонстрирует ограничение экспираторного потока в покое.

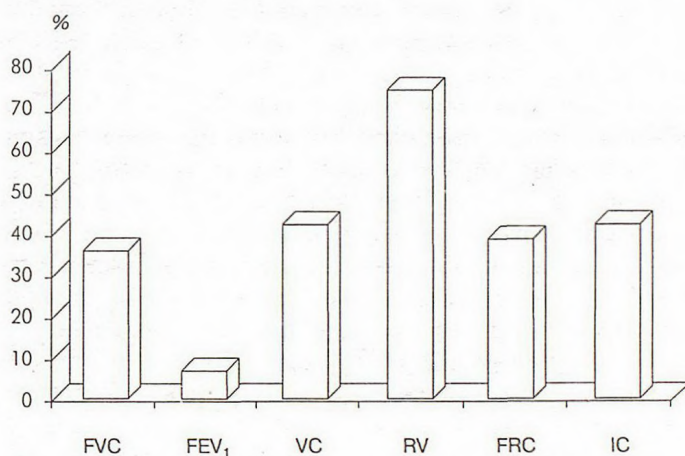


Рис.2. Частота значимой бронходилатационной реакции (изменение более 12% долж.) у больных с ХОБЛ после ингаляции 200 мкг сальбутамола.

65% пациентов после ингаляции сальбутамола смогли пройти расстояние больше, чем исходно. Были выявлены достоверные связи между изменением толерантности к физической нагрузке и изменениями показателей ФВД ($r_{VC}=0,46$, $p=0,042$; $r_{RV/TLC}=-0,48$, $p=0,031$; $r_{FRC}=-0,53$, $p=0,017$ и $r_{IC}=0,64$, $p=0,002$).

73% больных после сальбутамола отмечали улучшение самочувствия, в целом в группе степень тяжести одышки была достоверно ниже после ингаляции сальбутамола по сравнению с исходными данными: 3,9 балла (95% ДИ 2,9–4,9) и 4,9 балла (95% ДИ 3,9–5,9) соответственно, ($p=0,0004$). Изменение степени тяжести одышки коррелировало с показателями респираторной функции ($r_{VC}=-0,52$, $p=0,013$; $r_{RV/TLC}=0,51$, $p=0,016$ и $r_{IC}=-0,47$, $p=0,028$).

Обсуждение

Главным патофизиологическим критерием ХОБЛ является снижение воздушного потока, особенно экспираторного [2,3,9]. В нашем исследовании у больных с ХОБЛ тяжелой степени было выявлено значительное снижение объемных скоростей, что замедляет опорожнение альвеол. Кроме того, снижение эластичности легких и утрата сил, поддерживающих просвет дыхательных путей, способствуют перемещению точки равного давления в сторону несодержащих хрящ дистальных бронхов, что приводит к динамической компрессии дыхательных путей и задержке воздуха в альвеолах. Все эти нарушения ведут к тому, что конечный экспираторный объем легких (FRC) является более высоким, чем объем релаксации (объем, когда эластическая отдача легких, направленная внутрь, уравновешена эластической отдачей грудной клетки, направленной наружу), т.е. к динамической гиперинфляции легких [1].

Конечный экспираторный объем легких до ингаляции сальбутамола составил 193% долж., что свидетельствует о перерастяжении легких. Как результат, в конце выдоха у таких больных давление релаксации становится положительным (выше атмосферного), т.е. существует внутреннее положительное конечно-экспираторное давление (РЕЕРi). РЕЕРi действует как пороговая нагрузка, которую нужно преодолеть для начала вдоха [1]. Кроме того, динамическая гиперинфляция вызывает уплощение диафрагмы, что ставит ее в механически невыгодное положение, поскольку мышечные волокна уплощенной диафрагмы функционируют не в оптимальной точке кривой длина–напряжение. В результате перерастянутые легкие занимают новое положение и на кривой давление–объем. Теперь требуется большая степень изменения внутригрудного давления, чтобы изменить объем легких [3]. Возникает необходимость использовать такие дополнительные мышцы, как грудиноключично-сосцевидные и трапециевидные, и активно использовать мышцы выдоха, что увеличивает потребление кислорода и продукцию двуокси углерода. Это приводит к утомлению дыха-

тельных мышц, возникновению одышки и снижению толерантности к физической нагрузке, что подтверждают данные нашего исследования. Расстояние, которое прошли наши пациенты, невелико и составило 63% долж., субъективное ощущение одышки достаточно выражено (5 баллов по визуальной аналоговой шкале).

После ингаляции сальбутамола отмечалось достоверное увеличение FEV_1 , однако изменение этого показателя было ниже критериев, рекомендованных ERS и ATS в качестве маркеров положительной реакции на бронходилатационный препарат [5,18], и не превышало спонтанной вариабельности (увеличение FEV_1 при бронходилатационном ответе на 7,7–10,5%, или 220–315 мл, превышает 95% ДИ) [18]. Следовательно, формально, в соответствии с настоящими рекомендациями пришлось бы признать, что сальбутамол является неэффективным. Кроме того, снижение FEV_1/FVC указывает на то, что увеличение воздушного потока является следствием снижения остаточного объема легких и последующего увеличения жизненной емкости легких. Существует достоверная корреляционная связь между изменениями VC и RV, FRC.

Однако на рис.2 видно, что в отличие от FEV_1 большинство пациентов продемонстрировали значительное изменение (более 12% долж.) легочных объемов. При этом отмечается достоверное снижение легочной гиперинфляции, что указывает на то, что, несмотря на выраженные обструктивные нарушения и ограничения воздушного потока при спокойном дыхании, после ингаляции сальбутамола происходит более полное опорожнение легких как при спокойном дыхании (снижение конечно-экспираторного объема до 184%), так и при форсированном выдохе (снижение остаточного объема легких до 231%). В результате больные могут дышать и обеспечивать адекватную легочную вентиляцию при меньших легочных объемах, что снижает работу дыхания и улучшает нейровентиляторную связь дыхательной "помпы" [6].

У большинства пациентов после сальбутамола отмечалось достоверное увеличение VC и IC как результат более эффективного опустошения легких и снижения RV, FRC. Мы не проводили исследование с плацебо, однако согласно опубликованным данным такие изменения объема превышают 95% ДИ [16]. В нашем исследовании не произошло достоверных изменений TLC, хотя и отмечалась тенденция к снижению этого показателя (в среднем на 0,7%, или на 36 мл). *S.Tantucci и соавт.* исследовали бронходилатационную реакцию на сальбутамол у 18 больных с ХОБЛ тяжелого течения и получили аналогичные результаты: после ингаляции 400 мкг сальбутамола не наблюдалось достоверных изменений TLC [19]. Тогда как *O'Donnell и соавт.* [16], обследовав 84 больных с ХОБЛ, показали, что при многочисленной выборке (когда снижается ошибка II типа, т.е. риск ложноположительного результата) отмечается

Характеристика пациентов (n=33)

Таблица

Показатель	До сальбутамола	После сальбутамола	p
Возраст, годы	58,15±1,54		
Рост, см	171,8±1,0		
Масса тела, кг	69,7±3,0		
ИМТ, кг/м ²	23,57±0,93		
Диспное (VAS), мм	4,87±0,51	3,90±0,48	0,0004
FVC, л	2,56±0,13	2,93±0,13	<0,00001
FVC, % долж.	64,1±3,1	73,7±3,3	<0,00001
FEV ₁ , л	0,86±0,06	0,97±0,07	<0,00001
FEV ₁ , % долж.	27,2±1,9	30,9±2,2	<0,00001
FEV ₁ /FVC, %	33,7±1,6	33,0±1,6	0,3317
FEF ₂₅₋₇₅ , % долж.	8,5±0,7	9,5±0,8	0,0107
PEF, % долж.	37,6±2,1	37,9±2,2	0,7878
VC, % долж.	67,8±3,4	76,8±3,4	<0,00001
TLC, % долж.	127,6±3,1	126,8±3,0	0,25408
RV, % долж.	248,1±13,0	230,5±13,1	<0,00001
RV/TLC, %	65,9±1,8	61,5±1,8	<0,00001
FRC, л	6,68±0,27	6,36±0,27	<0,00001
FRC, % долж.	193,3±7,3	184,1±7,3	<0,00001
ERV, л	1,05±0,08	1,13±0,07	0,0268
IC, л	1,77±0,10	2,05±0,10	<0,00001
IC, % долж.	56,1±3,0	65,0±3,0	<0,00001
Raw in, см вод.ст/л/с	6,27±0,48	4,39±0,29	0,0001
Raw ex, см вод.ст/л/с	12,46±1,26	9,76±0,98	0,0245
sGaw, 1/см	0,037±0,003	0,045±0,003	<0,00001
DLCO, % долж.	53,8±4,7	—	
DLCO/Va, % долж.	59,7±5,1	—	
S-6 MWT, м	372,5±33,4	387,5±32,7	0,0108
S-6 MWT, % долж.	63,3±5,6	66,0±5,5	0,0065
РД, л/мин	15,1±1,7	18,1±2,1	0,0043

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, VAS — визуальная аналоговая шкала, FVC — форсированная жизненная емкость легких, FEV₁ — объем форсированного выдоха за 1 с, FEF₂₅₋₇₅ — максимальный среднеэспираторный поток, PEF — пиковый экспираторный поток, VC — жизненная емкость легких, TLC — общая емкость легких, RV — остаточный объем легких, FRC — функциональная остаточная емкость легких, IC — инспираторная емкость легких, ERV — резервный объем выдоха, Raw in — инспираторное аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, Raw ex — экспираторное аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, Raw — общее аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, sGaw — удельная проводимость дыхательных путей, DLCO — диффузионная способность легких, Va — альвеолярный объем, S-6MWT — расстояние, пройденное в течение 6-мин нагрузочного теста, РД — резерв дыхания, рассчитанный по стандартной формуле [4].

достоверное снижение TLC на 2,5%, или 120 мл, а у 13% пациентов снижение остаточного объема легких наблюдается в отсутствие увеличения жизненной емкости легких. Все это позволяет сделать заключение, что в клинической практике увеличение IC достаточно точно отражает степень динамики легочной гиперинфляции [15], однако в некоторых случаях простое спирометрическое измерение VC и IC может недооценивать изменение RV и FRC. Можно сделать вывод, что бодиплетизмографическое исследование более точно оценивает степень изменения легочных объемов и, следовательно, эффективность лекарственной пробы.

Кроме достоверного улучшения респираторной функции легких, после ингаляции сальбутамола отмечалось достоверное снижение тяжести хронической одышки и увеличение толерантности к физической нагрузке. При этом отмечалась достоверная корреляционная связь между динамикой снижения легочной гиперинфляции (наличие воздушных ловушек) и клиническими симптомами. Наличие такой взаимосвязи было выявлено и в других исследованиях как после ингаляции β-агонистов [6], так и после антихолинергических препаратов [17]. Причем клинический эффект бронхорасширяющих препаратов более выражен у больных ХОБЛ с большей степенью легочной гиперинфляции [16]. Это еще раз подчеркивает положительный эффект сальбутамола у больных с ХОБЛ тяжелого течения.

Таким образом, в настоящем исследовании мы продемонстрировали, что даже в отсутствие изменений FEV₁ — традиционного критерия оценки реакции на бронходилатационный препарат у большинства больных с ХОБЛ тяжелого течения сальбутамолом улучшает респираторную функцию (достоверно увеличиваются легочные объемы (VC и IC) и снижается легочная гиперинфляция (RV и FRC)), облегчает тяжесть хронической одышки и увеличивает толерантность к физической нагрузке. Поэтому в клинической практике для оценки бронходилатационного ответа кроме FEV₁ полезно оценить динамику легочных объемов (VC, IC, RV и FRC).

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Дыхательная недостаточность при хронической обструктивной болезни легких. В кн.: А.Г. Чучалин (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО Изд-во Бино; СПб: Невский диалект; 1998. 249–275.
2. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9–34.
3. Гриппи М.А. Патофизиология легких. М.: ЗАО Изд-во "Бино"; СПб: Невский диалект; 1999.
4. Мухорлямов Ю.И., Агранович А.И. Органы дыхания. В кн.: Кассирский И.А. (ред.) Справочник по функциональной диагностике. М.: Изд-во "Медицина"; 1970. 244–283.
5. American Thoracic Society. 1987. Standardization of spirometry — 1987 update. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 136 (5): 1285–1298.
6. Belman M.J., Botnick W.C., Shin J.W. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with

- chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 967–975.
7. *Enright P.L., Sherrill D.L.* Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Ibid.* 1998; 158 (5, Pt 1): 1384–1387.
 8. *Filuk R.B., Easton P.A., Anthonisen N.R.* Response to large dose of salbutamol and theophylline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 871–874.
 9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO Workshop report. – NIH Publication 2701, April 2001. 1–100.
 10. *Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J.* The 6-min walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can. Med. Assoc. J.* 1985; 132: 919–923.
 11. *Guyatt G.H., Townsend M., Pugsley S.O.* Bronchodilators in chronic air-flow limitation effects on airway function exercise capacity and quality of life. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1069–1074.
 12. *Hyatt R.E.* The interrelationship of pressure flow and volume during various respiratory manoeuvres in normal and emphysematous patients. *Ibid.* 1961; 83: 676–683.
 13. *Koulouns N.G., Valta P., Lavoie A.* A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur. Respir. J.* 1995; 306–313.
 14. *Nisar M., Hams J.E., Pearson M.G., Calverley P.M.A.* Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 555–559.
 15. *O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A.* Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 542–549.
 16. *O'Donnell D.E.* Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: is spirometry useful? *Chest* 2000; 117: 42–47.
 17. *O'Donnell D.E., Forkert L., Webb K.A.* Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 914–920.
 18. *Quanjer Ph. H., Tammelin G.J., Cotes J.E. et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party "Standardization of Lung Function Tests". European Coal and Steel Community. *Ibid.* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
 19. *Tantucci C., Duguet A., Similowski T. et al.* Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Ibid.* 1998; 12: 799–804.

Поступила 23.09.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–085.234

С.Н.Орлов^{1,2}, Г.Г.Ряжский³, А.С.Соколов³, А.Г.Чучалин³

КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: РОЛЬ ГЕНОМНЫХ И ВНЕГЕНОМНЫХ СИГНАЛЬНЫХ СИСТЕМ

¹ Научно-исследовательский центр университета г. Монреаль, Канада;

² Лаборатория физико-химии биомембран биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова;

³ Институт пульмонологии Минздрава РФ, Москва

CELLULAR MECHANISMS OF DRUG INTERACTION IN BRONCHIAL ASTHMA THERAPY:
A ROLE OF GENOMIC AND EXTRAGENOMIC SIGNALING SYSTEMS

S.N.Orlov, G.G.Ryazhsky, A.S.Sokolov, A.G.Chuchalin

Summary

The present review discusses data on cellular mechanisms of interaction of beta-adrenergic agonists and glucocorticoids which are a basis of beneficial asthma therapy being inhaled in common. We show that besides inhibition of myosin light chains beta-agonists can influence the smooth muscle cells modulating the Ca²⁺-channels' activity due to cytoskeleton's proteins, and regulate the smooth muscle cell contraction independently on protein kinase A. Moreover, the beta-agonists are able to stimulate gene expression and to control the initiation of programme cell death (apoptosis) like steroid hormones do. In turn the steroids can be involved to the pathogenesis of bronchial asthma without the expression of genes controlling inflammatory reactions, while the beta-agonists effect the inflammation via production of extracellular cyclic AMP and adenosine.

Резюме

В настоящей работе рассмотрены данные о клеточных механизмах взаимодействия агонистов β-адренергических рецепторов и глюкокортикоидов, которые составляют основу успешной терапии бронхиальной астмы, отмеченной при совместной ингаляции этих соединений. Мы приводим данные о том, что помимо ингибирования киназы легких цепей миозина β-агонисты могут влиять на гладкомышечные клетки (ГМК) через модуляцию активности Ca²⁺-каналов, опосредованную белками цитоскелета, и регулировать контрактуру ГМК вне зависимости от протеинкиназы А. Более того,

подобно стероидным гормонам β -агонисты способны вызывать экспрессию генов и контролировать развитие программируемой смерти клеток (апоптоза). В свою очередь стероидные гормоны могут быть вовлечены в патогенез бронхиальной астмы, минуя экспрессию генов, контролирующих протекание воспалительной реакции, в то время как β -агонисты оказывают влияние на формирование воспалительного процесса через генерацию внеклеточного цАМФ и аденозина.

Агонисты β -адренергических рецепторов и глюкокортикоидные гормоны остаются наиболее эффективным средством фармакологической коррекции нарушенной функции легких при бронхиальной астме [1,3]. Согласно общепринятым представлениям, в основе бронхорасширяющего действия агонистов β -адреноцепторов лежит активация цАМФ-зависимой протеинкиназы (РКА), которая путем фосфорилирования киназы легких цепей миозина в гладкомышечных клетках (ГМК) воздухопроводящих путей вызывает уменьшение чувствительности этого фермента к приросту внутриклеточной концентрации кальция ($[Ca^{2+}]_i$), вызванной бронхоконстрикторами (рис.1) [1,2]. Терапевтический эффект кортикостероидов связывается с их взаимодействием с ядерными рецепторами, которые при димеризации активируют экспрессию генов, кодирующих IL-10 и другие противовоспалительные белки, а в состоянии мономера ингибируют активность факторов транскрипции (NF-kB, AP-1, NF-AT), контролирующих экспрессию цитокинов и других белков, вызывающих воспалительную реакцию [4,6].

Сравнительно недавно были проведены клинические испытания ингаляционной лекарственной формы комбинации β -агонистов долгосрочного действия (сальметерол, формотерол) и кортикостероидов (флутиказон, будесонид), которые показали высокую

эффективность у больных с бронхиальной астмой [26,34]. На основании результатов этих исследований было предположено, что в основе успеха сочетанной терапии лежит нечто большее, чем простая комбинация уже описанных механизмов действия этих соединений. В самом деле, было продемонстрировано, что кортикостероидные гормоны вызывают экспрессию β -адреноцепторов, что снижает их даун-регуляцию при долгосрочном введении β -агонистов, в то время как β -агонисты вызывают увеличение содержания рецепторов стероидных гормонов в ядерной фракции клеток, что способствует увеличению эффективности действия глюкокортикостероидов как факторов регуляции транскрипции [5].

Цель настоящего исследования — осветить возможные пути взаимодействия этих классов лекарственных препаратов в более широком аспекте. В этой связи мы рассмотрим данные, свидетельствующие о том, что β -агонисты могут влиять на сокращение ГМК вне зависимости от модуляции киназы легких цепей миозина и протеинкиназы А (РКА). Более того, подобно стероидным гормонам, β -агонисты могут влиять на экспрессию генов и контролировать развитие программируемой смерти клеток (апоптоза). В свою очередь стероидные гормоны способны влиять на патогенез бронхиальной астмы минуя экспрессию генов, контролирующих протекание воспалительной реакции, и напротив, β -агонисты могут быть вовлечены в формирование воспалительного процесса через генерацию внеклеточного цАМФ как предшественника аденозина.

β -Агонисты ингибируют Ca^{2+} -каналы ГМК через реорганизацию цитоскелета

Развитие контрактуры ГМК определяется приростом концентрации внутриклеточного кальция ($[Ca^{2+}]_i$), величина которого во многом зависит от активности систем, контролирующих скорость поступления этого катиона из внеклеточной среды, в том числе через потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы (см. рис.1). Четверть века назад было установлено, что в кардиомиоцитах и клетках нервной ткани активация β -агонистами дигидропиридинчувствительных Ca^{2+} каналов L-типа связана с их фосфорилированием РКА [24]. Мы предприняли аналогичные исследования и установили, что в отличие от указанных выше клеток β -агонисты и другие активаторы цАМФ ингибируют потенциалзависимый дигидропиридин-чувствительный вход Ca^{2+} в ГМК сосудов [31].

При анализе возможных механизмов этого явления мы обратили внимание на то, что активация цАМФ в ГМК сопровождается резкой перестройкой

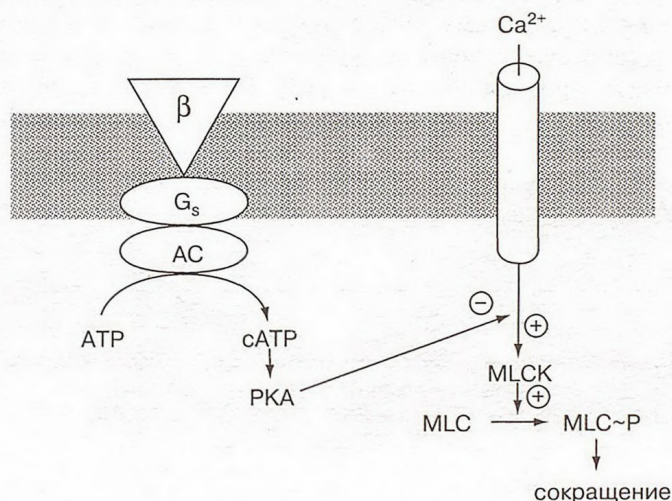


Рис.1. Общепринятый механизм расслабления ГМК агонистами β -адреноцепторов.

Активация аденилатциклазы (AC), происходящая при взаимодействии β -адреноцепторов (β) с G_s ГТФ-связывающими белками, приводит к активации цАМФ-зависимой протеинкиназы (РКА) и фосфорилированию киназы легких цепей миозина (MLCK). Фосфорилирование MLCK снижает сродство этого фермента к $[Ca^{2+}]_i$, что и является непосредственной причиной уменьшения фосфорилирования легких цепей миозина (MLC) и снижения сокращения ГМК.

цитоскелета подобно той, которую вызывает дезинтегратор микрофиламентов цитохалазин В [32,33] (рис.2). Более того, в дальнейших исследованиях мы обнаружили, что цитохалазин В имитирует ингибирующий эффект цАМФ на активность Ca^{2+} -каналов, в то время как винбластин, соединение стабилизирующее микрофиламенты, устраняет действие цАМФ как на организацию цитоскелета в ГМК (см. рис.2), так и на активность Ca^{2+} -каналов (табл.1). На основании этих данных мы предположили, что β -агонисты вызывают ингибирование Ca^{2+} -каналов ГМК через реорганизацию цитоскелета [31]. Впоследствии этот вывод был подкреплен электрофизиологическими экспериментами [25].

β -Агонисты вызывают расслабление ГМК воздухопроводящих путей независимо от РКА

Синтез проникающих в клетку высокоселективных модуляторов РКА позволил приступить к исследованию роли этого фермента в регуляции сокращения ГМК [40]. Было установлено, что ингибитор этого фермента (Rp-8-CPT-cAMPS) полностью устраняет расслабляющее действие активатора фосфодиэстеразы (зардаверина) и вазоактивного интестинального пептида (VIP) на ГМК, изолированные из трахеи морской свинки и предварительно обработанные ацетилхолином. Напротив, расслабляющий эффект агониста β -адреноцепторов (изопrenalина) не зависел от присутствия Rp-8-CPT-cAMPS (табл.2). Необходимо отметить, что регуляторная субъединица РКА является единственным известным к настоящему времени функционально значимым рецептором цАМФ в клетках млекопитающих. В этой связи не исключена возможность того, что ни только РКА, но и прирост внутриклеточного содержания цАМФ, как результат активации аденилатциклазы, не вовлечены в расслабляющее действие агонистов β -адреноцепторов на ГМК воздухопроводящих путей. Эта гипотеза нуждается в дальнейшей экспериментальной проверке.

β -Агонисты как модуляторы развития апоптоза

Программируемая смерть клеток, или апоптоз, занимает центральное место в развитии воспалительной реакции, которая протекает в легких при участии клеток крови (Т-лимфоцитов, нейтрофилов,

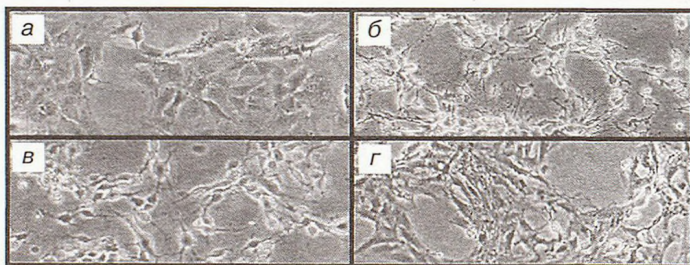


Рис.2. Фазово-контрастная микроскопия контрольных ГМК (а) и ГМК, обработанных в течение 20 мин активатором аденилатциклазы (форсколином) (б), цитохалазином В (в) и форсколином в присутствии винбластина (г).

Таблица 1

Активность Ca^{2+} -каналов L-типа в ГМК сосудов, измеренная как прирост скорости входа ^{45}Ca , вызванного деполяризацией

Добавки в среду инкубации	Активность Ca^{2+} -каналов L-типа, пмоль (мг белка) $^{-1}$ 5 мин $^{-1}$
Контроль	465±51
Изопротеренол	101±11
Форсколин	68±17
Цитохалазин В	88±22
Винбластин	501±46
Винбластин + изопротеренол	467±33

эозинофилов), тучных клеток и макрофагов и затрагивает как клетки эпителия, так и находящиеся под их прикрытием ГМК воздухопроводящих путей [36,43,44]. Роль кортикостероидов как индукторов апоптоза в Т-лимфоцитах твердо установлена. Предполагается, что этот механизм запуска программируемой смерти наряду с регуляцией экспрессии про- и противовоспалительных пептидов вносит существенную роль в подавление воспалительной реакции глюкокортикоидами [18]. Значимость регуляции апоптоза стероидными гормонами становится особенно важной в связи с последними наблюдениями, отмечающими сниженную эффективность этого процесса у больных бронхиальной астмой в мононуклеарных клетках, включая изолированные эозинофилы [7,21]. Для эозинофилов стероидная терапия убыстряет протекание апоптоза [21]. Следует, однако, отметить, что в отличие от клеток иммунного ответа стероидная терапия способствует развитию апоптоза в клетках эпителия воздухопроводящих путей [13]. Роль кортикостероидов как модуляторов апоптоза ГМК остается малоизученной.

Данные о регуляции апоптоза системой цАМФ и β -адреноцепторами, в частности, относительно мало-

Таблица 2

Расслабляющее действие β -агониста (изопrenalина) на ГМК воздухопроводящих путей не зависит от присутствия ингибитора РКА (Rp-8-CPT-cAMPS) [40]

Добавки	Генерируемая контрактура, мг	
	контроль	+ Rp-8-CPT-cAMPS
Ацетилхолин	1,200±101	1,056±189
Ацетилхолин + зардаверин	102±41	1088±202
Ацетилхолин + VIP	211±29	999±103
Ацетилхолин + изопrenalин	189±30	156±17

численны и свидетельствуют о тканеспецифичном характере этого явления. Так, например, активация цАМФ-системы не влияла на развитие апоптоза в Т-лимфоцитах, обработанных дексаметазоном или *Fas*-лигандом [22,38], но подавляло развитие апоптоза в HL-60 клетках [20], нейтрофилах [35] и эозинофилах [8]. Наш интерес был сосредоточен на исследовании ГМК, полученных из аорты крысы и трансфицированных E1A аденовирусом. В этих клетках полное развитие апоптоза протекает через 6–10 ч после их перевода в среду, лишенную ростовых факторов, что делает эти клетки удобной моделью для скрининга про- и антиапоптотических соединений. Мы установили, что в этих клетках активация системы цАМФ различными агентами, включая β -агонисты, резко замедляет протекание апоптоза, что коррелирует с кинетикой активации РКА [27]. Антиапоптотический эффект активаторов цАМФ проиллюстрирован на рис.3, показывающем резкое возрастание жизнеспособности ГМК, нетрансфицированных E1A аденовирусом и находящихся в течение 108 ч в отсутствии ростовых факторов, но в присутствии активатора аденилатциклазы форсколина. Действие цАМФ на апоптоз в ГМК воздухопроводящих путей человека ограничено одиночным сообщением, документирующим ускорение этого процесса в присутствии сальбутамола и проникающего аналога цАМФ [23]. При сопоставлении этих данных с результатами нашего исследования можно заключить, что механизм вовлечения цАМФ в регуляцию апоптоза ГМК сосудов и воздухопроводящих путей принципиально различен. Следует, однако, отметить, что в отличие от нашей работы действие указанных выше соединений на активность РКА не контролировалось.

Ингибирование роста ГМК, отмеченное при долгосрочной активации системы цАМФ, рассматривается как фактор, препятствующий гипертрофии сосудис-

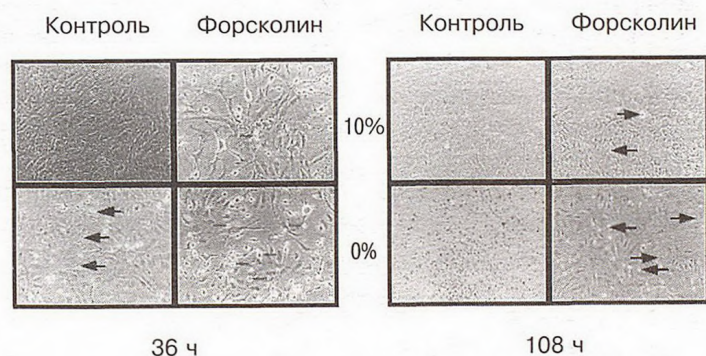


Рис.3. Фазово-контрастная микроскопия ГМК сосудов, инкубированных 36 и 108 ч в присутствии или в отсутствии 10% сыворотки. После 36 ч инкубации в отсутствии ростовых факторов наблюдается незначительное накопление апоптотических клеток, показанных стрелками. В клетках, обработанных активатором цАМФ (форсколин), происходит структурная реорганизация цитоскелета. Через 108 ч инкубации в отсутствии ростовых факторов и форсколина наблюдается полная гибель клеток, в то время как в присутствии форсколина только небольшая часть ГМК претерпевает апоптоз.

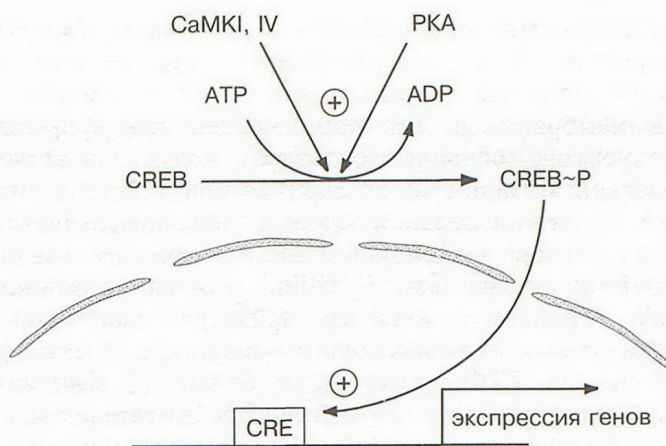


Рис.4. Механизм запуска экспрессии генов при активации цАМФ-сигнальной системы и при повышении внутриклеточной концентрации кальция.

CaMKI и CaMKIV — (Ca^{2+} + кальмодулин)-зависимые протеинкиназы типа I и IV. Объяснение остальных сокращений приведено в тексте.

той стенки [42]. Наряду с сосудами увеличение соотношения толщины стенки к просвету, отмеченное в воздухопроводящих путях больных астмой и получившее название ремоделинга (*remodelling*), рассматривается как один из основных факторов долгосрочного поддержания их повышенной чувствительности к действию бронхоконстрикторов [19]. Роль стероидных гормонов и β -агонистов в ремоделинге воздухопроводящих путей — предмет предстоящих исследований.

β -Агонисты как модуляторы экспрессии генов

Наряду с быстрыми эффектами активация цАМФ-сигнальной системы при действии β -агонистов пролонгированного действия может сопровождаться запуском экспрессии генов, промотор которых содержит так называемый (Ca^{2+} +цАМФ)-чувствительный элемент (CRE). Этот механизм опосредован фосфорилированием РКА соответствующего фактора транскрипции CREB (рис.4). В случае повышения $[\text{Ca}^{2+}]_i$ тот же фактор транскрипции фосфорилируется (Ca^{2+} -кальмодулин)-зависимой протеинкиназой (CaMK) [11]. Мы установили, что этот геномный механизм не принимает участия в ингибировании апоптоза ГМК, отмеченного при долгосрочной активации β -адреноцепторов [41]. Его роль в регуляции функции других клеток легких, вовлеченных в патогенез бронхиальной астмы, остается малоизученной.

Внегеномные механизмы действия стероидных гормонов

Многочисленные данные о быстрых эффектах стероидных гормонов, полученные в экспериментах *in vivo*, привели к гипотезе о внегеномном или по крайней мере независимом от ядерных рецепторов механизме действия этих соединений [10]. В последнее время эта гипотеза получила подтверждение в экспериментах с использованием глюкокортикоидов (GC), иммобилизованных на молекуле альбумина

(GC-BSA) и не проникающих в цитоплазму (рис.5). Несмотря на многочисленные усилия, рецепторы глюкокортикоидов, локализованные на плазматической мембране, до сих пор не идентифицированы. Установлено, однако, что быстрая модуляция электрической активности, отмеченная при действии GC-BSA на клетки нервной ткани и сопровождающаяся параллельной активацией (Ca^{2+} -фосфолипид)-зависимой протеинкиназы С (РКС) и ингибированием РКА, устраняется в случае предварительной обработки этих клеток коклюшным токсином, инактивирующим G_i ГТФ-связывающие белки [9]. Так как РКС резко увеличивает активность митогенактивируемых протеинкиназ (МАРК), фосфорилирующих многочисленные факторы транскрипции, можно предположить, что наряду с внегеномными эффектами стероидных гормонов они также могут модулировать экспрессию генома, минуя взаимодействия с ядерными рецепторами (см. рис.5). Роль этих сигнальных механизмов в регуляции функции легких, в том числе при сочетанном действии β -агонистов нуждается в дальнейшей проверке.

Аденозиновые рецепторы как модуляторы воспалительной реакции: роль внеклеточного АТФ и цАМФ

Множественное действие аденозина на функцию клеток связано с тканеспецифичным представительством 4 различных рецепторов этого соединения (A_1 , A_{2A} , A_{2B} и A_3) [15]. В середине 80-х годов XX века было продемонстрировано, что ингалированный аде-

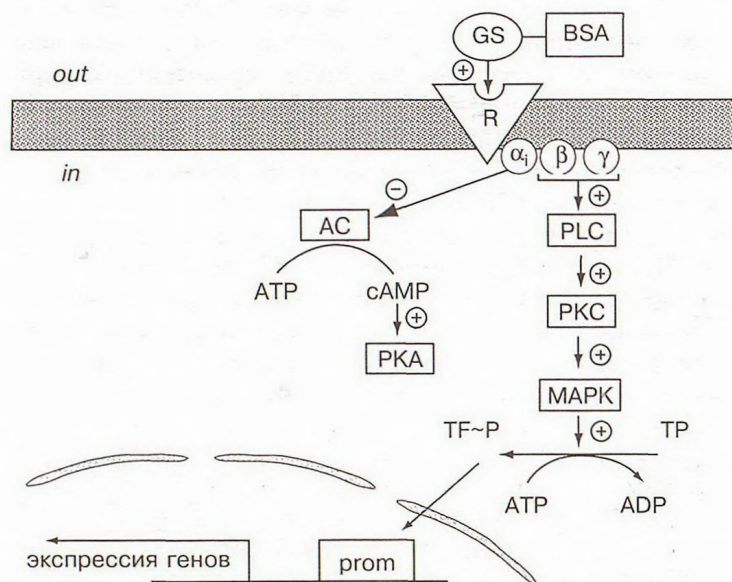


Рис.5. Схема, иллюстрирующая сигнальные механизмы действия глюкокортикоидов (GC), независимые от их взаимодействия с ядерными рецепторами.

R — рецептор стероидных гормонов, локализованный на плазматической мембране; α_i , β , γ — субъединицы G-белка; PLC — фосфолипаза С; AC — аденилатциклаза; TF — факторы транскрипции; prom — промотор гена. + и — активирующие и ингибирующие сигналы соответственно. Другие обозначения приведены в тексте.

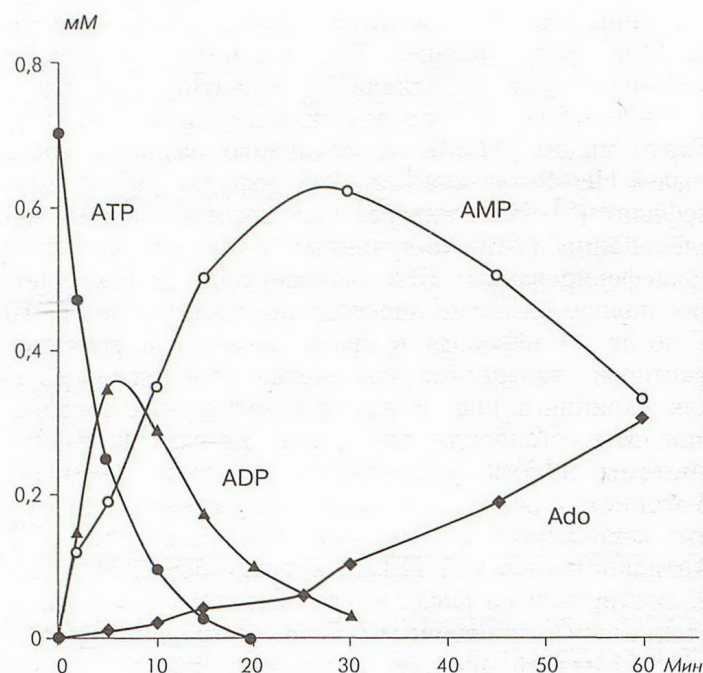


Рис.6. Кинетика катаболизма АТФ и накопление АДФ, АМФ и аденозина (Ado) при перфузии через изолированные аорты свиньи раствора, исходно содержащего 0,8 мМ АТФ.

Перфузия проводилась при 37°C [16].

нозин вызывает бронхоконстрикцию у больных астмой [12]. Отсутствие подобного эффекта у здоровых пациентов, равно как и крайне слабая констрикция при действии аденозина на изолированные полоски гладкой мускулатуры воздухопроводящих путей *in vitro*, определило направление дальнейших исследо-

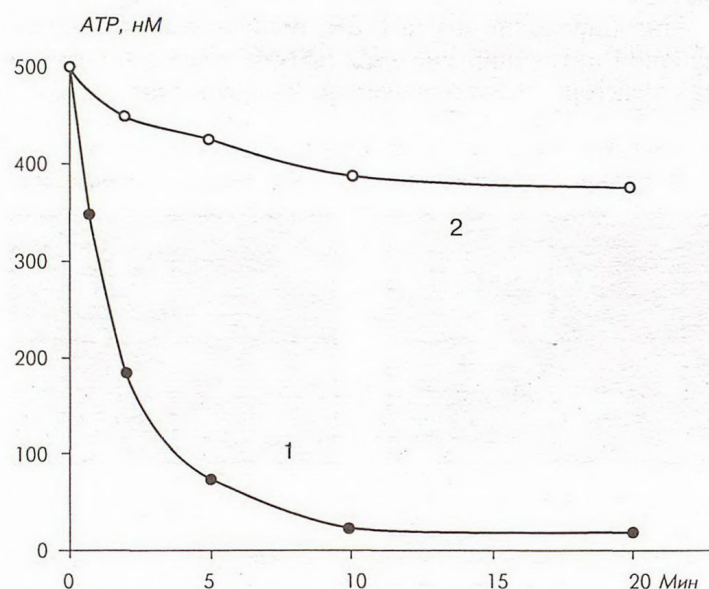


Рис.7. Кинетика деградации АТФ экто-АТФазами в альвеоцитах II порядка (1) и в клетках эпителия почек (2) крысы.

В отличие от данных, приведенных на рис.6, инкубация клеток проводилась при комнатной (20°C) температуре. Содержание АТФ в среде инкубации определялось по описанному ранее методу [39]. Данные получены совместно с Шанталь Массе и Ивом Бертъем (Университет Монреаля, Канада).

ваний. В этих исследованиях было установлено, что бронхоконстрикция, вызванная аденозином, опосредована через активацию A_{2B} и, возможно, A_1 пуринорецепторов тучных клеток [14,17]. Селективные агонисты этих рецепторов, доступные для клинических испытаний, отсутствуют. Было установлено, однако, что ингаляция антисенсорных олигонуклеотидов, подавляющих экспрессию A_1 пуринорецепторов, снижает бронхоконстрикцию как на экспериментальных моделях аллергической астмы [27], так и у больных с астматическим синдромом [37].

Качественно иной механизм вовлечения аденозиновых рецепторов в патогенез бронхиальной астмы может быть предположен на основании результатов исследования *А.Охта* и *М.Ситковского* [28], проведенного на мышах, лишенных A_{2A} -рецепторов (*Adora2a^{-/-}mice*). Как и следовало ожидать, специфический агонист A_{2A} -рецепторов (соединение CGS21680) не вызывал прироста содержания цАМФ в моноцитах, полученных из *Adora2a^{-/-}*-животных, при их неизменном ответе на изопроterenол, что свидетельствовало об успешности проведенной процедуры "нокаута" A_{2A} -гена. Для данного обзора важным является то обстоятельство, что воспалительная реакция, вызванная инъекцией конканавалина А и оцененная по продукции цитокинов и морфологической оценке печени, завершалась к 6 ч у контрольных животных, в то время как у мышей, лишенных A_{2A} -рецепторов, она протекала вплоть до 48 ч.

Каковы возможные источники аденозина, приводящего к активации упомянутых выше пуринорецепторов? Ими могут быть клетки, целостность плазматической мембраны которых нарушена в результате воспалительной реакции. Тем не менее данные, имеющиеся по этому поводу, свидетельствуют о том, что более чувствительной к воспалению и другим стрессорным воздействиям, включая механическое раздражение, является неидентифицированная система, осуществляющая выброс АТФ [28]. Молекулярные механизмы функционирования этой сравнительно недавно обнаруженной системы остаются малоизученными. Важно, однако, отметить то обстоятельство, что благодаря высокоактивным внеклеточным ферментам высвобожденный из клетки АТФ быстро деградирует до аденозина (рис.6). Важным также является и то, что активность этой системы крайне высока в легких, что проиллюстрировано на примере сравнения кинетики деградации АТФ альвеоцитами II порядка и клетками почечного эпителия (рис.7). Регуляции выброса АТФ и активности эктоферментов стероидными гормонами и β -агонистами не исследовались. Заканчивая эту часть нашего обзора, мы хотели бы, однако, отметить, что долгосрочная активация β -адренорецепторов сама по себе способна приводить к повышению внутриклеточного уровня аденозина ввиду массивного выброса цАМФ и его последующей деградации экто-фосфодиэстеразой и 5'-нуклеотидазой. Этот аспект проблемы более подробно рассматривался нами ранее [29].

Перспективы дальнейших исследований

Мы акцентировали наш краткий обзор на анализе возможных механизмов взаимодействия β -агонистов и стероидных гормонов, комбинированная ингаляция которых приносит положительные результаты при лечении астмы. Этот же анализ открывает и горизонты исследований, которые должны принести ответ на ряд сформулированных ниже вопросов.

Каков механизм бронхорасширяющего действия β -агонистов, который не затрагивает не только РКА, но и возможно другие сигнальные системы, опосредованные цАМФ?

Активация цАМФ-сигнальной системы оказывает тканеспецифическое влияние на пролиферацию и программируемую смерть клеток. В какой мере это явление участвует в коррекции ремоделинга воздухопроводящих путей при терапии агонистами β -адренорецепторов?

Связано ли противовоспалительное действие A_{1A} -рецепторов с активацией системы цАМФ? Какова роль этих рецепторов в функционировании легких? Каково относительное участие экстраклеточного цАМФ, генерируемого β -адренорецепторами, в активации A_{1A} и других пуринорецепторов?

В какой мере задействована внегеномная сигнализация стероидными гормонами в нормализации функции легких при астматическом воспалении? Влияют ли эти внегеномные пути на сигнал, генерируемый β -адренорецепторами?

Мы надеемся, что ответы, по крайней мере на некоторые из этих вопросов, будут получены в недалеком будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов С.Н., Баранова И.А., Покудин Н.И. Гладкомышечные клетки: внутриклеточные системы сигнализации и патология легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т.1: 52-67.
2. Орлов С.Н., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Внутриклеточные системы сигнализации и патология легких. I. Гладкомышечные клетки. Пульмонология 1995; 2: 73-77.
3. Anderson G.P. Interactions between corticosteroids and β -adrenergic agonists in asthma disease induction, progression, and exacerbation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: S188-S196.
4. Aranda A., Pascual A. Nuclear hormone receptors and gene expression. Physiol. Rev. 2001; 81: 1269-1304.
5. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-lasting β_2 -agonists and corticosteroids. Eur. Respir. J. 2002; 19: 182-191.
6. Barnes P.J. The role of inflammation and anti-inflammatory medication in asthma. Respir. Med. 2002; 96 (suppl. A): S9-S15.
7. Brutsche M.H., Brutsche I.C., Wood P. et al. Apoptosis signals in atopy and asthma measured with cDNA arrays. Clin. Exp. Immunol. 2001; 123: 181-187.
8. Chang H.S., Jeon K.W., Kim Y.H. et al. Role of cAMP-dependent pathway in eosinophil apoptosis and survival. Cell Immunol. 2000; 203: 29-38.
9. Chen Y.Z., Qiu J. Possible genomic consequence of nongenomic action of glucocorticoids in neural cells. News Physiol. Sci. 2002; 16: 292-296.
10. Chen Y.Z., Qiu J. Pleiotropic signaling pathways in rapid, nongenomic action of glucocorticoids in mammalian neurons. Mol. Cell. Biol. Res. Commun. 1999; 2: 145-149.

11. Coulon V., Blanchard J.-M. Flux calciques et expression genique. *Med. Sci.* 2001; 17: 969–978.
12. Cushley M.J., Tallant N., Holgate S.T. The effect of dipyridamole on histamine- and adenosine-induced bronchoconstriction in normal and asthmatic subjects. *Eur. J. Respir. Dis.* 1985; 67: 185–192.
13. Dorscheid R.R., Wojcik K.R., Sun S., Marroquin B. et al. Apoptosis of airway epithelial cells induced by corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1939–1947.
14. Feoktistov I., Biaggioni I. Role of adenosine in asthma. *Drug Dev. Res.* 1996; 39: 333–336.
15. Fredholm B.B., Abbracchio M.P., Burnstock G. et al. Nomenclature and classification of purinoceptors. *Pharmacol. Rev.* 1994; 46: 143–156.
16. Gordon J.L. Extracellular ATP: effects, sources and fate. *Biochem. J.* 1986; 233: 309–319.
17. Holgate S.T. Adenosine: a key molecule of asthma or just another mediator? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002; 282: L167–L168.
18. Holtzman M.J., Green J.M., Jayaraman S., Arch R.H. Regulation of T cell apoptosis. *Apoptosis* 2000; 5: 459–471.
19. Holtzman M.J., Morton J.D., Shornick L.P. et al. Immunity, inflammation, and remodeling in the airway epithelial barrier: epithelial-viral-allergic paradigm. *Physiol. Rev.* 2002; 82: 19–46.
20. Jun C.D., Pae H.O., Yoo J.C. et al. Cyclic adenosine monophosphate inhibits nitric oxide-induced apoptosis in human leukemic HL-60 cells. *Cell. Immunol.* 1998; 183: 13–21.
21. Kankaanranta H., Lindsay M.A., Gienbycz M.A. et al. Delayed eosinophil apoptosis in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 77–83.
22. Lee M.-R., Liou M.-L., Yang Y.-F., Lai M.-Z. cAMP analogue prevent activation-induced apoptosis of T cell hybridomas. *J. Immunol.* 1993; 151: 5208–5217.
23. Luo Y., Lai W., Xu J. Role of salbutamol in inducing apoptosis of cultured human airway smooth muscle cells. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2001; 24: 219–224.
24. McDonald T.F., Pelzer S., Trautwein W., Pelzer D.J. Regulation and modulation of calcium channels in cardiac, skeletal, and smooth muscle cells. *Physiol. Rev.* 1994; 74: 365–412.
25. Nakamura M., Sunagawa M., Kosugi T., Sperelakis N. Actin filament disruption inhibits L-type Ca^{2+} channel current in cultured vascular smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2000; 279: C480–C487.
26. Nelson H.S. Advair: combination treatment with fluticasone propionate/salmeterol in the treatment of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 398–416.
27. Nyce J.W., Metzger W.J. DNA antisense therapy for asthma in an animal model. *Nature* 1997; 385: 721–725.
28. Ohta A., Sitkovsky M. Role of G-protein-coupled adenosine receptors in downregulation of inflammation and protection from tissue damage. *Nature* 2001; 414: 916–920.
29. Orlov S.N., Maximova N.V. Efflux of cyclic adenosine monophosphate from cells: mechanisms and physiological implications. *Biochemistry (Moscow)* 1999; 64: 127–135.
30. Orlov S.N., Thorin-Trescases N., Dulin N.O. et al. Activation of cAMP signaling transiently inhibits apoptosis in vascular smooth muscle cells in a site upstream of caspase 3. *Cell Death Different.* 1999; 6: 691–672.
31. Orlov S.N., Tremblay J., Hamet P. cAMP signaling inhibits dihydropyridine-sensitive Ca^{2+} influx in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1996; 27: 774–780.
32. Orlov S.N., Tremblay J., Hamet P. Cell volume in vascular smooth muscle is regulated by bumetanide-sensitive ion transport. *Am. J. Physiol.* 1996; 270: C1388–C1397.
33. Orlov S.N., Tremblay J., Hamet P. Altered β -adrenergic regulation of Na-K-Cl cotransport in cultured smooth muscle cells from the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 739–747.
34. Palmqvist M., Aroldsson P., Beckman O. et al. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs salmeterol/fluticasone in single inhalers. *Pulm. Pharmacol.* 2001; 14: 29–34.
35. Parvathani L.K., Buescher E.S., Chacon-Cruz E., Beebe S.J. Type I cAMP-dependent protein kinase delays apoptosis in human neutrophils at a site upstream of caspase-3. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 6736–6743.
36. Piliponsky A.M., Levi-Schaffer F. Regulation of apoptosis in mast cells. *Apoptosis* 2000; 5: 435–441.
37. Sandrasagra A., Tang L., Leonard S.A. et al. RASONS: a novel antisense oligonucleotide therapeutic approach for asthma. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2001; 1: 979–983.
38. Sciorati C., Rovere P., Ferrarini M. et al. Autocrine nitric oxide modulates CD95-induced apoptosis in gamma-delta T lymphocytes. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 23211–23215.
39. Skriabin G., Orlov S.N., Masse C., Berthiaume Y. Phloretin inhibits Na^{+} and K^{+} uptake in cultured alveolar type II cells by reduction of cellular ATP content. *Exp. Lung Res.* 2000; 26: 319–333.
40. Spicuzza L., Belvisi M., Birell M.A. et al. Evidence that the anti-spasmogenic effect of the β -adrenoceptor agonist, isoprenaline, on guinea-pig trachealis is not mediated by cyclic AMP-dependent protein kinase. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 133: 1201–1212.
41. Taurin S., Ryazhski G.G., Maximova N.V. et al. Suppression of programmed cell death by intracellular cAMP is not mediated by expression of genes encoding an inhibitor of apoptosis. *Biochemistry (Moscow)* 2002; 67: 303–310.
42. Thorin-Trescases N., Orlov S.N., Taurin S. et al. Antiproliferative effect of brief exposure to cholera toxin in vascular smooth muscle cells: role of cAMP and protein kinase A. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2001; 79: 471–480.
43. Vignola A.M., Chiappara G., Gagliardo R. et al. Apoptosis and airway inflammation in asthma. *Apoptosis* 2000; 5: 473–485.
44. Walsh G.M. Eosinophil apoptosis: mechanisms and clinical relevance in asthmatic and allergic inflammation. *Br. J. Haematol.* 2000; 111: 61–67.

Поступила 17.07.02

А.В.Емельянов, Т.Е.Елизарова

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова

AN ASSESSMENT OF EFFICACY AND SAFETY OF COMBINED INHALED THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

A.V.Yemelyanov, T.E.Yelizarova

Summary

The aim was to study efficacy and safety of combined drug formoterol/budesonide (Simbicort Turbuhaler) in various doses in bronchial asthma patients.

Fifteen patients (7 females and 8 males) with controlled exacerbation of moderate atopic asthma aged 43 to 66 (51.1 in average) were observed. The first 2 weeks the patients used short-acting β_2 -agonists if needed. Then they received Simbicort Turbuhaler 2 inhaled doses twice a day for 4 weeks and 1 inhaled dose twice a day for the following 8 weeks. Clinical signs, quality of life (the AQLAQ questionnaire), lung function parameters (peakflowmetry, FEV₁) were assessed during the treatment period. Hydrogen peroxide (H₂O₂) concentration at the exhaled breath condensate was measured spectrophotometrically to evaluate the airway inflammation activity. The plasma cortisol concentration was determined with an immunoenzyme assay.

A reliable growth of the peak expiratory flow volume was noted at the 1st day of the treatment in 3 min after the inhalation of 2 doses of Simbicort Turbuhaler and kept for 12 h. During the further treatment with various doses of this drug a positive dynamics in the clinical signs and the quality of life was noted. A significant increase in the lung function values was observed at the 14th day of the treatment. A considerable reduction in the H₂O₂ concentration at the exhaled breath condensate was found at the end of the 3rd month of the treatment which is probably due to the anti-inflammatory activity of the drug. The plasma cortisol level did not change.

The data obtained show the combination formoterol/budesonide (Simbicort Turbuhaler) to demonstrate a rapid action. It can be used to achieve and maintain an individual control for moderate asthma. The positive effect was distinctly reached to the end of the 3rd month of the treatment that confirms the need of long-term application of the combined drugs. Therapeutic doses of Simbicort Turbuhaler were well-tolerated and did not give adverse effects.

Резюме

Целью работы было изучение эффективности и безопасности различных доз фиксированной комбинации формотерол/будесонид (симбикорт турбухалер) у больных бронхиальной астмой (БА).

Под наблюдением находилось 15 пациентов (7 женщин и 8 мужчин) с atopической БА средней тяжести в возрасте от 43 до 66 лет (средний возраст 51,5 года) в фазу затихающего обострения. В течение первых 2 нед больные использовали β_2 -адреномиметики короткого действия в режиме "по требованию". Последующие 4 нед им назначался симбикорт турбухалер в дозе 2 ингаляции 2 раза в день, а затем в течение 8 нед по 1 ингаляции 2 раза в день. В процессе лечения оценивали динамику клинических симптомов, качества жизни (опросник AQLQ) и показателей бронхиальной проходимости (пикфлоуметрия, ОФВ₁). Для исследования активности воспаления дыхательных путей спектрофотометрическим методом определяли концентрацию пероксида водорода (H₂O₂) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Концентрация кортизола в плазме крови определялась иммуноферментным методом.

После ингаляции 2 доз симбикорта турбухалера в 1-й день приема достоверный прирост пиковой объемной скорости выдоха отмечался уже через 3 мин и сохранялся в течение 12 ч. В процессе последующего лечения различными дозами этого препарата у пациентов отмечалась положительная динамика клинических симптомов и качества жизни. Достоверный прирост показателей бронхиальной проходимости наблюдался на 14-й день лечения. Отмечалось достоверное снижение концентрации H₂O₂

в КВВ к концу 3-го месяца лечения, что, вероятно, отражает противовоспалительную активность препарата. Не выявлено существенных изменений уровня кортизола в крови.

Полученные данные свидетельствуют о том, комбинация формотерол/будесонид (симбикорт турбухалер) обладает быстрым действием. Она может быть использована у больных для достижения и поддержания индивидуального контроля за течением астмы средней степени тяжести. Положительный эффект отчетливо представлен к концу 3-го месяца лечения, что свидетельствует о необходимости длительного применения комбинированных средств. Терапевтические дозы симбикорта турбухалера хорошо переносятся больными и не вызывают развитие у них побочных эффектов.

В настоящее время убедительно доказано, что воспаление дыхательных путей, дисфункция гладких мышц и ремоделирование бронхов являются основными патофизиологическими признаками бронхиальной астмы (БА) [4]. Ингаляционные глюкокортикоиды относятся к числу лекарственных средств, обладающих наиболее высокой противовоспалительной активностью. Исследования показали, что они уменьшают выраженность клинических симптомов заболевания и частоту обострений, улучшают бронхиальную проходимость, уменьшают гиперреактивность бронхов к аллергенам и неспецифическим раздражителям (холод, физическая нагрузка и др.), а также повышают качество жизни пациентов. Эти препараты снижают летальность и предупреждают развитие необратимых изменений (ремоделирования) дыхательных путей [3,11].

Несмотря на широкий спектр терапевтической активности, ингаляционные глюкокортикоиды имеют определенные ограничения. Во-первых, их системные побочные эффекты являются дозозависимыми. При длительном назначении этих средств больным следует использовать их минимально необходимые дозы. Во-вторых, одна из наиболее частых проблем при лечении ингаляционными стероидами обусловлена низкой дисциплиной пациентов [10]. Эти недостатки служат предпосылками для использования при БА комбинированной терапии.

Наиболее изученным вариантом такого лечения является применение ингаляционных глюкокортикоидов и β_2 -адреномиметиков длительного действия, обладающих комплементарностью и синергизмом [2]. Одним из комбинированных лекарственных средств является симбикорт турбухалер. В одной дозе препарата содержится 160 мкг будесонида и 4,5 мкг формотерола.

Целью настоящей работы явилось исследование эффективности и безопасности различных доз симбикорта турбухалера у больных БА.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 15 пациентов с атонической БА средней тяжести (7 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 43 до 66 лет (средний возраст 51,5 года). Диагностику астмы осуществляли на основании критериев, предложенных международными согласительными документами [7] и классификации А.Д.Адо и П.К.Булатова (1969), дополненной Г.Б.Федосеевым (1984). Длительность течения заболевания

составляла от 6 до 42 лет (в среднем 18 лет). Лечение назначалось больным в фазу затихающего обострения после получения от них письменного согласия на участие в исследовании.

В течение первых 2 нед пациенты получали только β_2 -адреномиметики короткого действия (сальбутамол или беротек) в режиме "по требованию", затем в течение 12 нед — симбикорт турбухалер. Первые 4 нед пациенты использовали препарат в дозе 2 ингаляции 2 раза в день, а затем в течение 8 нед по 1 ингаляции 2 раза в день. В процессе лечения больные вели дневники самонаблюдения, в которых отмечали свои жалобы и показатели пикфлоуметрии (пиковую объемную скорость выдоха (ПОС) утром и вечером). Для оценки качества жизни больных использовалась русскоязычная версия вопросника *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)*, свободно предоставленная авторами [9].

Для оценки бронхиальной проходимости использовали объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), который измеряли методом спирографии (спирограф 2120, фирма "Vitalograph", Великобритания).

Активность воспаления дыхательных путей оценивали с помощью концентрации пероксида водорода (H₂O₂) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). КВВ у всех обследованных собирали с помощью стеклянных приемников, погруженных в тающий лед. Используемые устройства имели резервуары для сбора слюны.

После полоскания рта водой пациенты спокойно дышали через рот в течение 20 мин. Для исключения носового дыхания использовали специальные зажимы для носа. Объем КВВ, образующийся за это время, варьировал от 2 до 4 мл. Концентрацию H₂O₂ определяли спектрофотометрическим методом [6] по степени окисления 3,3', 5,5'-тетраметилбензидина в присутствии пероксидазы хрена (все реактивы фирмы "Sigma Chemicals Corp.", США) с последующим измерением экстинкции раствора при длине волны 450 нм (спектрофотометр СФ-46, ЛОМО, Санкт-Петербург, Россия). Определение осуществляли сразу же после сбора КВВ.

Концентрацию кортизола в плазме крови измеряли иммуноферментным методом. Кровь у больных собирали в одно и то же время (9–10 ч) утром.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью парного *t*-критерия Стьюдента. Достоверность различий считалась установленной при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился на компьютере "Pentium II — 400" с использованием

Динамика клинических симптомов, бронхиальной проходимости и концентрации H_2O_2 в КВВ у больных БА в процессе лечения ($M \pm m$)

Показатели	Начало вводного периода	Исходно	2 нед	4 нед	8 нед	12 нед
Количество приступов затрудненного дыхания днем	2,0±0,25	2,1±0,23	1,0±0,19*	1,0±0,33*	0,5±0,19*	0,3±0,20*
Ночные пробуждения от астмы	1,2±0,31	1,3±0,41	0,6±0,26	0,3±0,26*	0,1±0,12*	0,1±0,12*
Количество ингаляций β_2 -адрено-миметиков короткого действия, сут	2,3±0,3	2,3±0,41	0,25±0,16*	0	0	0
ОФВ ₁ , % должного	63,0±5,4	53,7±5,0	77,1±4,5*	83,3±4,4*	82,2±5,2*	87,8±5,5*
Концентрация H_2O_2 , мкмоль/л	0,19±0,03**	0,19±0,04**	—	0,068±0,008*,**	0,062±0,007*,**	0,038±0,005*

Примечание. Вводный период (2 нед) — период лечения β_2 -адреномиметиками короткого действия, * — показатели, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от исходных, — здесь и в табл.2, ** — показатели, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от нормальных, концентрация H_2O_2 в КВВ у здоровых ($n=21$) составила $0,028 \pm 0,003$ мкмоль/л.

пакета программ (MS-Office 2000, Statistica for Windows 95).

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе лечения β_2 -адреномиметиками короткого действия (сальбутамол или беротек) у больных не отмечалось достоверной динамики клинико-функционального состояния, качества жизни и концентрации H_2O_2 в КВВ (табл.1 и 2). Вероятно, это обусловлено отсутствием у них противовоспалительной активности.

После ингаляции двух доз симбикорта турбухалера в 1-й день приема достоверный прирост ПОС отмечался уже через 3 мин и сохранялся в течение 12 ч (рис.1). Быстрота действия препарата важна для повышения дисциплины пациентов и их приверженности лечению.

При использовании симбикорта турбухалера у больных отмечалась существенная регрессия частоты приступов затрудненного дыхания днем и ночью, достоверно снижалась потребность в ингаляциях β_2 -адреномиметиков короткого действия, увеличивался ОФВ₁ и улучшалось качество жизни (см. табл.1 и 2). Положительная динамика показателей сохранялась у пациентов при снижении дозы препарата через 4 нед после начала лечения. Это свидетельствует о возможности использования симбикорта турбухалера для гибкого дозирования, что достигается путем применения одного и того же дозирующего устройства.

Таблица 2
Показатели качества жизни больных бронхиальной астмой в процессе лечения ($M \pm m$)

Показатели AQLQ	Начало вводного периода	Исходно	12 нед
Симптомы	3,59±0,188	3,97±0,24	5,26±0,21*
Активность	4,06±0,21	4,2±0,25	5,15±0,23*
Эмоции	3,75±0,26	3,98±0,21	5,03±0,23*
Окружающая среда	4,03±0,35	4,0±0,36	5,0±0,27*
Суммарный показатель	3,86±0,2	3,98±0,22	5,05±0,17*

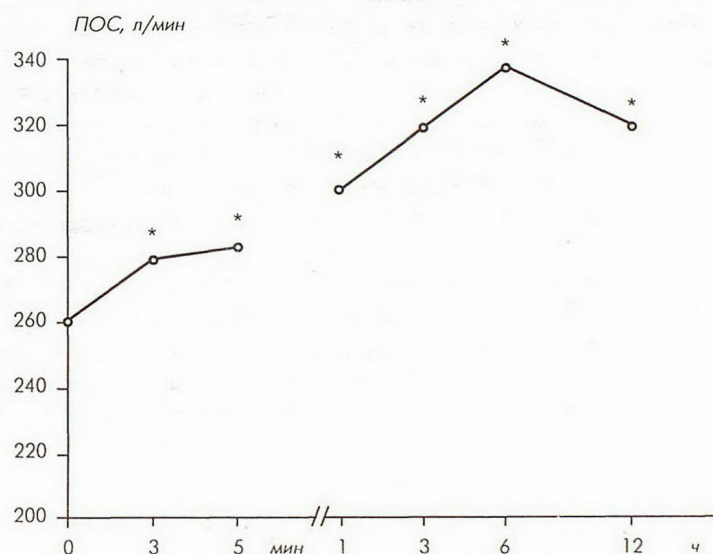


Рис.1. Динамика ПОС выдоха у больных БА после ингаляции двух доз симбикорта в первый день лечения.

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходным (здесь и на рис.2).

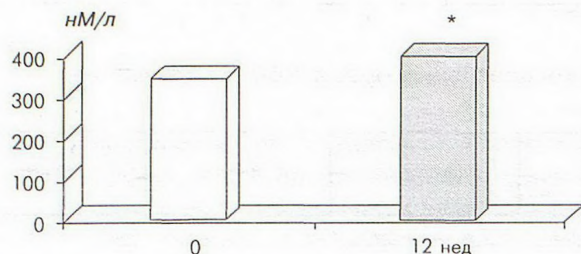


Рис.2. Концентрация кортизола в крови у больных БА в процессе лечения.

Важно отметить, что, несмотря на быстрое уменьшение выраженности симптомов и прирост ОФВ₁, концентрация H₂O₂ нормализовалась лишь к концу 3-го месяца лечения. Как известно, H₂O₂ продуцируется клетками (эозинофилами, макрофагами, нейтрофилами), принимающими участие в развитии воспалительного процесса при БА. Работы зарубежных авторов и результаты наших исследований свидетельствуют о возможности использования H₂O₂ в качестве неинвазивного маркера воспаления дыхательных путей при БА [1,5,8].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что положительная клинико-функциональная динамика у пациентов с БА по времени опережает регрессию воспаления дыхательных путей. Это подтверждает необходимость длительного назначения больным комбинированных препаратов, что отражено в соответствующих международных согласительных документах [7].

В процессе лечения у пациентов не отмечалось существенных побочных эффектов. Концентрация кортизола достоверно не изменялась по сравнению с исходным уровнем (рис.2), что свидетельствует о безопасности такой терапии.

Таким образом, комбинация формотерол/будесонид (симбикорт турбухалер) оказывает быстрое действие. Она может быть использована у больных для

достижения и поддержания индивидуального контроля за течением астмы средней тяжести. Положительный эффект отчетливо представлен к концу 3-го месяца лечения, что свидетельствует о необходимости длительного применения комбинированных средств. Терапевтические дозы симбикорта турбухалера хорошо переносятся больными и не вызывают развития у них побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antzak A., Nowak D., Shariati B. et al. Increased hydrogen peroxide and thiobarbituric acid-reactive products in expired breath condensate of asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 1997; 9 (6): 1235–1241.
2. Barnes P. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Ibid.* 2002; 19 (1): 182–191.
3. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New development. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (3, pt 2): 1S–53S.
4. Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Ibid.* 2000; 161 (5): 1720–1745.
5. Emelyanov A., Fedoseev G., Abuduani Abulimity et al. Elevated concentrations of exhaled hydrogen peroxide in asthmatic patients. *Chest* 2001; 120 (4): 1136–1139.
6. Gallati H., Pracht I. Horseradish peroxidase: kinetic studies and optimisation of peroxide activity determination using the substrates H₂O₂ and 3,3', 5,5'-tetramethylbenzidine. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1985; 23 (8): 453–460.
7. Global Initiative for asthma. — NHLB/WHO workshop report. National Heart Lung Blood Institute, Publication number 95–3659, revised 2002.
8. Horvath I., Donnelly L.E., Kiss A. et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (4): 1042–1046.
9. Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrie P.J., Criffith L.E. Measurement quality of life in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (4): 832–838.
10. McGavin J.K., Goa K.L., Jarvis B. Inhaled budesonide/ formoterol combination. *Drugs* 2001; 61 (1): 71–78.
11. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose of inhaled corticosteroids and prevention of death from asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (5): 332–336.

Поступила 27.12.02

П.А.Воробьев, И.Б.Горбунова, М.В.Авксентьева

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА (ТАВАНИК) У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

МОО "Общество фармакоэкономических исследований", Москва

CLINICAL AND ECONOMICAL ANALYSIS OF EFFICACY OF LEVOFLOXACIN (TAVANIC) IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

P.A.Vorobiev, I.B.Gorbunova, M.V.Avksentieva

Summary

This study was devoted to comparative clinical-and-economical analysis of levofloxacin and ceftriaxone/cefuroxime axetyl for treatment of community-acquired pneumonia. The study was based on results of the opened multi-center comparative randomized clinical trial of *T.M.File, J.Sergeti, R.Player et al.* (1997) which had demonstrated a statistically significant difference in the antibiotic effectiveness at the 5th to 7th days of the therapy. A sensitivity of the model to the cost range and to a potential rate variability of different administering of the drugs was also investigated.

The final analysis of the antibiotics efficacy involved 226 patients treated with levofloxacin and 230 ones received ceftriaxone/cefuroxime axetyl. The therapy was clinically sufficient to the 5th–7th day in 96% of the patients treated with levofloxacin and 90% patients received ceftriaxone/cefuroxime axetyl (the 95% confidence interval was 10.7 to 1.3%). According to our results Tavanic was more benefit compared with the Rocephin/Zinnat mode as it was more effective and less expensive.

The conclusive results regarding the economic benefit of levofloxacin requires further clinical and economical trials to compare levofloxacin with other domestic modes for the therapy of the community-acquired pneumonia.

Резюме

Настоящая работа посвящена сравнительному клинико-экономическому анализу применения левофлоксацина и цефтриаксона/цефуроксима аксетила для лечения внебольничной пневмонии. В основу работы положены данные мультицентрового открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования *T.M.File, J.Sergeti, R.Player и соавт.* (1997), где были продемонстрированы статистически значимые различия в эффективности исследуемых антибиотиков на 5–7-й день от начала лечения. Также изучалась чувствительность модели к колебаниям цен на лекарственные средства и к возможным изменениям частоты разных способов введения антибиотиков.

Окончательный анализ эффективности антибиотиков проводился на 226 пациентах, получавших левофлоксацин, и 230, получавших цефтриаксон/цефуроксим аксетил. Доля больных, лечение которых было признано клинически эффективным на 5–7-е сутки от начала лечения, составила 96% в группе леченных левофлоксацином и 90% — цефтриаксоном/цефуроксимом аксетилом (95% доверительный интервал различий от 10,7 до 1,3%). Согласно полученным результатам, назначение таваника при внебольничной пневмонии является более целесообразным, чем схемы роцефин/зиннат, поскольку он отличается более высокой эффективностью и меньшими затратами на антибиотикотерапию.

Для вынесения окончательного заключения об экономической целесообразности применения левофлоксацина необходимы дальнейшие клинико-экономические исследования, позволяющие сопоставить левофлоксацин с другими схемами, используемыми в отечественных условиях для лечения внебольничной пневмонии.

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, внебольничная пневмония по-прежнему остается одной из ведущих причин в структуре заболеваемости болезнями органов дыхания в развитых странах.

По данным *А.Г.Чучалина* [4], распространенность пневмоний среди взрослого населения России составляет 5–8 на 1000 человек. В США ежегодно регистрируется 2–3 млн случаев внебольничной пневмонии, по поводу которых совершается около 10 млн врачеб-

ных визитов в год [1]. Летальность при внебольничной терапии в среднем не превышает 1–5% [5], однако у пациентов высокой степени риска она может достигать 25%, что отчасти связано с ростом частоты резистентности основных возбудителей внебольничных пневмоний к антибактериальным препаратам [1].

В настоящий момент существует большое количество антибактериальных средств, рекомендуемых для лечения внебольничных пневмоний. Они отличаются по спектру действия, частоте побочных эффектов и стоимости. С целью оптимизации выбора антибактериальной терапии в 90-х годах был разработан ряд национальных и международных руководств по эмпирическому лечению внебольничной пневмонии. Наибольшей известностью пользуются руководства Американского и Британского торакальных обществ, Европейского респираторного общества, Американского общества по инфекционным болезням [6,8,9]. В 1998 г. Комиссией по антибиотической политике при Минздраве России были опубликованы национальные рекомендации по антибактериальной терапии пневмоний у взрослых, издан приказ Минздрава Российской Федерации со стандартами диагностики и лечения пневмоний [3].

В условиях ограниченных финансовых средств государственно регулируемой системы здравоохранения наряду с клинической эффективностью одним из критериев выбора средств диагностики и лечения является экономическая целесообразность. Для сочетанной оценки клинической и экономической эффективности медицинских технологий используется методология клинико-экономического анализа. Настоящая работа была посвящена сравнительному клинико-экономическому анализу применения левофлоксацина и цефтриаксона/цефуросим аксетила для лечения внебольничной пневмонии.

Левофлоксацин — антибиотик из группы фторхинолонов нового поколения, характеризуется широким спектром действия *in vitro* в отношении как типичных, так и атипичных возбудителей внебольничных пневмоний (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *L.pneumophila*). Левофлоксацин проявляет высокую активность в отношении *S.pneumoniae* и отличается улучшенной фармакокинетикой: терапевтическая концентрация в плазме крови сохраняется в течение 24 ч, благодаря чему он эффективен при назначении 1 раз в сутки. Высокая биодоступность при приеме внутрь позволяет проводить последовательную (ступенчатую) терапию — заменять инъекционный способ применения препарата пероральным, не прибегая к коррекции дозы. Кроме того, на сегодняшний день левофлоксацин является одним из наиболее безопасных антибиотиков фторхинолонового ряда [2].

Цефтриаксон и цефуросим аксетил — цефалоспорины с типичной для этой группы высокой активностью в отношении большинства типичных возбудителей внебольничных пневмоний. Их недостатком

является характерная для всей группы β -лактамных антибиотиков низкая активность в отношении атипичных возбудителей инфекций дыхательных путей.

Материалы и методы

Сравнительный клинико-экономический анализ левофлоксацина и цефтриаксона/цефуросим аксетила проводили путем расчета ожидаемых затрат на лечение внебольничной пневмонии в модели с построением дерева решений (см. рис.).

В связи с тем что экономические расчеты могут проводиться только для конкретных лекарственных препаратов, далее при характеристике экономических аспектов исследования наряду с международными наименованиями используются торговые названия препаратов исследуемых антибиотиков: таваник (левофлоксацин) и роцефин/зиннат (цефтриаксон/цефуросим аксетил).

Клинико-экономический анализ был сведен к сравнительному анализу затрат, поскольку в модели было определено, что ожидаемые затраты на применение таваника в среднем меньше, чем на применение схемы роцефин/зиннат. При этом в мультицентровом открытом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании *T.M.File, J.Sergeti, R.Player и соавт.* [7] были продемонстрированы статистически значимые различия в эффективности исследуемых антибиотиков на 5–7-й день от начала лечения: частота излечения составила 96% для левофлоксацина и 90% для цефтриаксона/цефуросим аксетила. При большей эффективности и меньшей стоимости левофлоксацина (таваника) исключается необходимость применения метода "затраты/эффективность".

Данные, представленные в публикации [7], послужили основой для построения модели расчета ожидаемых затрат в виде дерева решений (см. рис.).

Модель основывалась на следующих допущениях:

- 1) больной с внебольничной пневмонией получает либо таваник, либо схему роцефин/зиннат;
- 2) в группе получавших таваник 2,2% больных препарат вводили внутривенно в течение всего периода лечения (500 мг в сутки однократно); 61% — перорально (500 мг в сутки) и 36,8% — ступенчатую терапию (500 мг в сутки при внутривенном введении и пероральном приеме);
- 3) в группе получавших роцефин/зиннат 2,2% больных роцефин вводили внутривенно в течение всего периода лечения (2 г в сутки однократно); 50,4% — зиннат перорально (1 г в сутки) и 47,4% — ступенчатую терапию (2 г роцефина в сутки внутривенно с последующим переходом на зиннат 1 г в сутки);
- 4) средняя длительность применения антибактериальной терапии (исключая ступенчатую терапию) составила 11,7 дня;
- 5) средняя длительность ступенчатой терапии таваником: внутривенно 3,4 сут, затем перорально 10,6



Рис. Древо решений: модель для расчета ожидаемых затрат при применении таваника или роцефина/зинната для лечения внебольничной пневмонии.

сут; средняя длительность "ступенчатой" терапии роцефином и зиннатом: 2 г/сут роцефина внутривенно — 3,4 дня, затем зиннат 1 г/сут перорально 10,3 сут;

6) в группе получавших роцефин/зиннат 22% пациентов дополнительно принимали эритромицин 1 г 4 раза в сутки.

Источником информации о вероятности возможных событий (частота различных способов введения исследуемых препаратов и дополнительного применения эритромицина) послужили результаты клинического исследования [7]. Анализ затрат проводили с позиции системы здравоохранения, при этом в расчеты включали только затраты на антибиотикотерапию, рассчитанные на основании розничных цен московских аптек, представленных в Интернет на сайте <http://www.medlux.ru> 15.01.02 г.

Частота парентерального введения исследуемых препаратов в сутки в построенной модели была одинакова, следовательно, затраты на расходные материалы (система для внутривенных инфузий) в двух группах не различались, что позволяет исключить их из сравнительного анализа.

Анализ чувствительности построенной модели проводился по отношению к вариациям затрат на антибиотикотерапию и частоте разных способов введения антибиотиков.

Окончательный анализ эффективности антибиотиков проводился на 226 пациентах, получавших лево-

флоксацин, и 230, получавших цефтриаксон/цефуроксим аксетил [7].

Критериями включения пациентов в исследование служили наличие впервые выявленного на рентгенограмме инфильтрата в легком, типичного для пневмонии, в сочетании с двумя или более признаками инфекционного процесса в дыхательных путях (лихорадка, кашель, мокрота, хрипы, боль в грудной клетке или одышка). Из исследования исключались пациенты с пневмонией, вызванной резистентными к исследуемым антибиотикам микроорганизмами (если резистентность была выявлена до начала исследования); больные муковисцидозом, грибковой инфекцией, ВИЧ-инфекцией или внутрибольничной инфекцией; пациенты с нейтропенией, эмпиемой, тяжелым поражением почек; больные, получавшие один из исследуемых антибиотиков в течение последнего месяца, имеющие в анамнезе судороги, психическое заболевание, аллергические реакции на бета-лактамы, антибиотики или фторхинолоны; беременные и кормящие женщины.

По данным авторов, пациенты случайным образом были распределены на 2 группы: получавшие левофлоксацин или цефтриаксон/цефуроксим аксетил. Лечащие врачи определяли оптимальный способ введения антибиотиков (внутривенно или перорально), могли использовать ступенчатую терапию, если считали возможным, и назначить дополнительно эритромицин в группе больных, получавших цефтриаксон/цефуроксим аксетил.

Возбудителями пневмонии в исследуемых группах были *S.pneumoniae*, *H.influenza*, *C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *Legionella spp.*

Значимых различий в распределении по возрасту, полу, расовой принадлежности, тяжести заболевания, необходимости госпитализации между группами не было.

Эффективность лечения определялась на основании разрешения клинических симптомов и, при возможности, динамики рентгенографического исследования грудной клетки на 5–7-й и 21–28-й дни от начала лечения. Дополнительным критерием эффективности служила эрадикация возбудителя. Параллельно изучали безопасность исследуемых схем (частота и тяжесть побочных эффектов).

Доля больных, лечение которых было признано клинически эффективным на 5–7-е сутки от начала лечения, составила 96% в группе леченных левофлоксацином и 90% — цефтриаксоном/цефуроксимом аксетилем (95% доверительный интервал различий от 10,7 до 1,3%, что свидетельствует о наличии статистически значимых различий).

Результаты и обсуждение

При первичном анализе расходов на антибактериальную терапию на основании средних розничных цен московских аптек было определено, что затраты на рекомендуемую суточную дозу таваника (500 мг)

составляют 1305 руб. при внутривенном введении и 187 руб. при пероральном приеме. Применение роцефина (цефтриаксона) внутривенно требует от 715 до 2860 руб. в сутки в зависимости от дозы (1–4 г/сут). При переходе на пероральный прием зинната (цефуросима аксетила; 500 мг 2 раза в день) затраты на антибиотикотерапию в день в среднем составляют 180 руб.; добавление эритромицина (1 г 4 раза в день) увеличивает стоимость суток лечения на 42 руб. в среднем (см. таблицу).

Судя по данным клинического исследования, положенного в основу модели, две группы больных были аналогичны по условиям применения антибиотиков (соотношению амбулаторных и госпитализированных больных) и средней длительности лечения, но различались по способам введения препаратов. Согласно протоколу клинического исследования, оптимальный способ введения антибиотиков (внутривенно, перорально или с использованием схемы ступенчатой терапии) и необходимость назначения дополнительно эритромицина в группе леченных цефтриаксоном/цефуросимом аксетилом, определялись лечащими врачами исходя из конкретной клинической ситуации.

Частота внутривенного введения в обеих группах была одинакова, но при применении таваника большему числу больных врачи назначали препарат перорально на протяжении всего периода лечения (см. рис.). Поскольку затраты на сутки лечения исследуемыми антибиотиками при разных способах введения существенно различались, различная частота назначения исследуемых схем (внутривенно, перо-

рально или методом ступенчатой терапии) в двух исследуемых группах пациентов могла повлиять на общие ожидаемые затраты на ведение больных с внебольничной пневмонией.

В результате ожидаемые прямые затраты на лечение больного с внебольничной пневмонией с применением таваника составили 4032,79 руб., а схема роцефин/зиннат + эритромицин — 4721 руб. Таким образом, применение таваника требовало в среднем на 688,21 руб. меньше, чем роцефина.

В связи с тем что ожидаемые затраты при применении таваника оказались меньше, чем схема роцефин/зиннат, отпала необходимость проведения клинко-экономического анализа затраты — эффективность.

Анализ чувствительности при проведении клинко-экономического анализа позволяет определить, сохраняется ли обнаруженная закономерность при изменении исходных параметров модели. В настоящем исследовании изучалась чувствительность модели к колебаниям цен на лекарственные средства и к возможным изменениям частоты разных способов введения антибиотиков.

Анализ чувствительности к изменению частоты назначения таваника внутривенно, перорально или методом ступенчатой терапии показал, что таваник сохраняет экономическое преимущество перед применением роцефин/зиннат, если частота перорального приема составляет не менее 47,5%.

Анализ чувствительности модели к затратам на роцефин показал, что при сохранении всех остальных допущений неизменными таваник остается эко-

Таблица

Ценовые характеристики исследуемых антибактериальных средств для лечения внебольничной пневмонии

Препарат (МНН)	Упаковка	Цена упаковки, руб.			Суточная доза	Стоимость суточной дозы, руб.
		$M \pm \sigma$	Min	Max		
Таваник (левофлоксацин)	500 мг/100 мл флакон №1	1305±77	1250	1360	В/в 500 мг 1 раз в день	1305
Таваник (левофлоксацин)	Таблетки 500 мг № 5	937±106	800	1100	Внутрь 500 мг 1 раз в день	187
Роцефин (цефтриаксон)	Порошок для инъекций в/в раствора 1 г флакон	715±130	517	831	В/в 1 г 1 раз в день	715
Роцефин (цефтриаксон)	Порошок для инъекций в/в раствора 1 г флакон	715±130	517	831	В/в 2 г 1 раз в день	1430
Роцефин (цефтриаксон)	Порошок для инъекций в/в раствора 1 г флакон	715±130	517	831	В/в 2 г 2 раза в день	2860
Зиннат (цефуросим аксетил)	Таблетки 250 мг № 10	451±43	356	512	Внутрь 500 мг 2 раза в день	180
Эритромицин	Таблетки 500 мг №10	51,91±5,03	42	59,6	Внутрь 1 г 4 раза в день	42

Примечание. В/в — внутривенно.

номически выгодным при условии, что суточная доза роцефина требует расходов более 1061,8 руб. в сутки, что соответствует цене на роцефин в большей части московских аптек (если учитывать дозу 2 г/сут).

Таким образом, согласно условиям построенной модели, таваник является более целесообразным, чем схема роцефин/зиннат, поскольку отличается более высокой эффективностью и меньшими затратами на антибиотикотерапию.

Для вынесения окончательного заключения об экономической целесообразности применения левофлоксацина необходимы дальнейшие клинико-экономические исследования, позволяющие сопоставить левофлоксацин с другими схемами, используемыми в отечественных условиях для лечения внебольничной пневмонии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых: Учеб.-метод. пособие для врачей / Навашин С.М., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б. и др. М.; 1998.
2. Синопальников А.И., Дуганов В.К. Левофлоксацин: ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у взрослых. Рус. мед. журн. 2001; 15: 3–10.

3. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (Приложение к приказу № 300 Минздрава России). М.; Универсум Паблишинг; 1999.
4. Чучалин А.Г. Болезни органов дыхания. Мед. газета 2000; 43: 8–9.
5. Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., File T.M. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 811–838.
6. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Ibid. 2000; 31: 347–382.
7. File T.M., Sergeti J., Player R. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41: 1965–1972.
8. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F. et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 383–421.
9. Niederman M.S., Bass J.B., Campbell A.M. et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy: American Thoracic Society, Medical Section of the American Lung Association. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 1418–1426.

Поступила 27.12.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–036.12

С.А.Павлищук¹, Т.В.Лукошников¹, Е.Н.Туник², С.В.Плотников³

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ НА КУБАНИ

¹ Кубанская государственная медицинская академия,

² Центральная районная больница Усть-Лабинского района Краснодарского края,

³ Центральная районная больница скорой медицинской помощи

MEDICAL AND SOCIAL BURDEN OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AT KUBAN

S.A.Pavlishchuk, T.V.Lukoshnikova, E.N.Tunik, S.V.Plotnikov

Summary

Screening COPD at Kuban was performed twice in 15 yrs at the same area of active husbandry — Ust-Labinsk agriculture complex. The number of the persons examined was 1727 in 1986 and 1442 in 2002. A standard design of a screening search was used including a questionnaire, therapist's examination, a large picture frame photoroentgenography, lung function test. A differentiated diagnosis was made in bronchial obstruction cases.

The screening showed that the CORD rate at Kuban increased by 4.2% in 15 yrs. The mortality structure in COPD patients demonstrated a death prevalence of chronic respiratory failure and acute impairment of cerebral circulation compared with the equal population parameters.

Резюме

Скрининг ХОБЛ на Кубани проведен дважды с интервалом около 15 лет в одной и той же территории интенсивного земледелия — Усть-Лабинском агропромышленном комплексе. Число обследованных в 1986 г.

составило 1727, в 2002 г. — 1442 человека. Использован стандартный дизайн скринингового исследования, включавший заполнение анкеты, консультацию терапевта, крупнокадровую флюорограмму и исследование кривых поток-объем. При обнаружении синдрома обструкции бронхов проводили дифференциальную диагностику.

В результате скрининга получено, что частота выявления ХОБЛ на Кубани увеличилась за 15 лет на 4,2%. Структура смерти больных ХОБЛ характеризуется достоверным преобладанием смертей от хронической дыхательной недостаточности и острых нарушений мозгового кровообращения по отношению к популяционному показателю соответствующего пола и возраста.

Респираторный "портрет" Кубани характеризуется отчетливым преобладанием системы дыхания в структуре общей заболеваемости населения, составляя 27% и превосходя долю болезней системы пищеварения в 3 раза, мочеполовой системы в 4 раза, системы кровообращения в 7 раз.

Сопоставление среднероссийских и кубанских показателей респираторной распространенности и заболеваемости обнаруживает по данным 2001 г. превышение российских показателей по распространенности на 34% и по заболеваемости на 26%. Прогностически тяжелая форма респираторной патологии — хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) опережает среднероссийский показатель по распространенности на 28%, по заболеваемости на 17% и по смертности на 9%. В этой ситуации необходимость изучения распространенности ХОБЛ по данным сплошного обследования взрослого населения, прежде всего занятого в типичном для Кубани сельскохозяйственном производстве, совершенно очевидна.

Скрининг ХОБЛ в нашем крае проведен дважды с интервалом около 15 лет в одной и той же территории интенсивного земледелия — Усть-Лабинском агропромышленном комплексе. Число обследованных в 1986 г. составило 1727, в 2002 г. — 1442 человека.

Использован стандартный дизайн скринингового исследования, включавший заполнение анкеты с учетом паспортных, антропометрических данных, анамнеза, профессиональных и бытовых условий, интенсивности и длительности табакокурения. Кроме того, на первом этапе скрининга осуществляли консультацию терапевта, крупнокадровую флюорограмму и исследование кривых поток-объем форсированного выдоха ("Pneumoscreen" фирмы "Erich Jaeger"). Второй этап скринингового обследования осуществляли пульмонологи краевой консультативной поликлиники или специализированного отделения больницы при обнаружении синдрома обструкции бронхов с целью патогенетической дифференциальной диагностики.

Сопоставление результатов этих скрининговых исследований обнаружило увеличение частоты выявления ХОБЛ. В процессе первого обследования ХОБЛ обнаружена у 18,3% взрослого населения, занятого в сельскохозяйственном производстве и переработке пищевых продуктов. При этом легкая форма болезни диагностирована по классификации ERS у 10%, средняя — у 8,3% обследованных. Скрининг 2002 г. выявил ХОБЛ у 22,5% обследованных. При этом частота обнаружения легкой ХОБЛ существенно не

изменилась и составила 10,1%, тогда как частота ХОБЛ средней тяжести равнялась 12,4%. Таким образом, за 15 лет частота выявления ХОБЛ увеличилась за счет средней тяжести болезни на 4,2%.

Научная программа проведенных эпидемиологических исследований предусматривала определение вклада ХОБЛ в нарушение здоровья населения в 3 сериях наблюдений: 1) влияние ХОБЛ на частоту таких независимых факторов риска хронических инфекционных заболеваний и укорочения продолжительности жизни, как избыточная масса тела и системная артериальная гипертензия; 2) поиск количественных отношений между тяжестью обструкции и классификационными категориями системной артериальной гипертензии; 3) сопоставление нозологической структуры смертности за 15-летний период наблюдения в зависимости от стартового показателя бронхиальной проходимости.

Первая серия научного анализа результатов скрининга посвящена сопоставлению частот выявления ожирения в зависимости от пола и возраста в трех контингентах обследованных: практически здоровые, имеющие легочный анамнез при сохранной вентиляции легких и больные ХОБЛ с вентиляционными нарушениями. В возрасте 25–29 лет около 10% обследованных независимо от пола имели снижение индекса Тиффно до величины меньше 70% при величине ОФВ₁ больше 80% от должной. Частота ожирения среди женщин этого возраста в трех сформированных группах не различалась. Среди мужчин в возрасте 25–29 лет ожирение при наличии начальной обструкции бронхов составило 10%, среди практически здоровых — 5%, среди имеющих легочный анамнез без вентиляционных расстройств — не зафиксировано.

Возрастная группа женщин 40–45 лет имела ожирение при отсутствии легочной патологии в 12%, при наличии легочного анамнеза без обструкции — в 50%, при обструктивных нарушениях — в 52%. Среди мужчин в этой возрастной группе соотношение частоты ожирения у здоровых и страдающих ХОБЛ составило 7:20%.

Группа пациентов в возрасте 55–59 лет характеризовалась чрезвычайно высокой частотой ожирения среди женщин, составившей в сопоставляемых контингентах от 35 до 60%. Среди мужчин этой возрастной группы отмечено отчетливое нарастание частоты избытка массы тела по мере возникновения вентиляционных нарушений: среди практически здо-

ровых ожирение отмечалось у 10%, среди страдающих ХОБЛ — у 18% обследованных. Таким образом, частота ожирения у мужчин, имеющих вентиляционные расстройства, встречается на 3-м 10-летии жизни в 2 раза, на 4-м — в 1,6, на 5-м в 1,8 раза чаще, чем при сохранной легочной вентиляции.

При сопоставлении частот обнаружения системной артериальной гипертензии (САГ) в зависимости от возраста, пола и пульмонологического диагноза получены следующие данные. За САГ принимали величину АД больше 140/90 мм рт.ст. Среди здоровых мужчин 3-го 10-летия жизни САГ обнаружена у 18%, среди имеющих снижение индекса Тиффно при $ОФВ_1 \geq 80\%$ — у 25%. На 4-м 10-летии жизни соответствующие отношения составили 18:40%, т.е. САГ при наличии вентиляционных расстройств встречалась в 2,2 раза чаще, чем в их отсутствие. Мужчины на 5-м 10-летии жизни имели САГ при наличии синдрома бронхиальной обструкции в 2,3 раза чаще, чем в отсутствие вентиляционных расстройств. Следовательно, возникновение вентиляционных расстройств нарушает не только процесс дыхания, но и процессы метаболизма и кровообращения, так как сопровождается изменением их интегральных характеристик.

Вторая серия научного анализа предусматривала поиск количественных отношений между тяжестью бронхиальной обструкции, с одной стороны, и классификационными характеристиками системного АД (САД) (ВОЗ, 1999) — с другой.

Критериями включения в группу научной разработки из 676 человек явились мужской пол, зрелый возраст (46–55 лет). Критериями исключения определены: патология системы кровообращения (аритмии сердца, стенокардия и/или хроническая сердечная недостаточность), а также регулярный прием гипотензивных и/или бронходилатационных препаратов. Сначала распределение контингента обследованных осуществляли по величине пиковой скорости выдоха (ПСВ) с шагом в 10%. Определены частоты каждой из 7 классификационных категорий САД в сформированных группах и коэффициенты согласия по Пирсону. Различий в ожидаемых и фактических частотах выявления классификационных категорий САД не обнаружено. Затем произведена перегруппировка контингента обследованных с уменьшением числа степеней свободы до 2 подгрупп по величине ПСВ: $>$ и $\leq 70\%$ от должной. Результаты представлены на рис.1. При величине ПСВ $\leq 70\%$ от должной фактическая частота выявления оптимального и нормального САД была в 2 раза меньше ожидаемой, а частота САГ фактическая составила 50 человек против ожидаемого 31. В контингенте с ПСВ $> 70\%$ от должной повышенное САД фактическое также было выше "ожидаемого", но это превышение не является достоверным. Следовательно, при величине ПСВ $\leq 70\%$ от должной ожидаемые частоты выявления оптимального и нормального САД достоверно ниже, а частоты выявления повышенного САД достоверно выше "ожидаемых" величин.

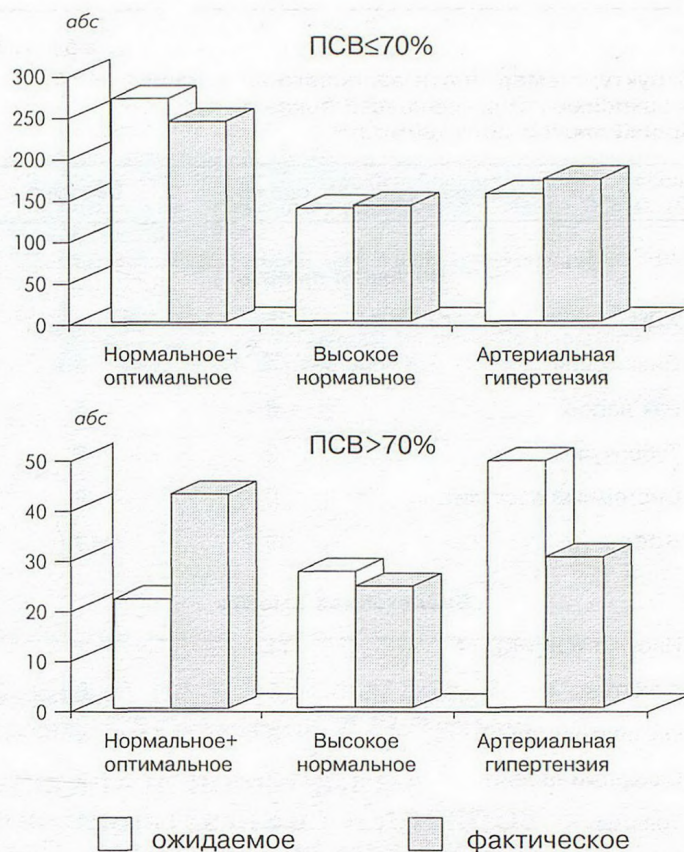


Рис.1. Частота выявления различных классификационных категорий АД в зависимости от величины ПСВ (скрининг ХОБЛ — 2002 г.).

Третья серия научного анализа касалась сопоставления нозологической структуры смертности за 15-летний срок наблюдения в зависимости от стартового показателя бронхиальной проходимости. В группу научной разработки включены 600 мужчин, из которых 300 имели на старте $ОФВ_1 < 80\%$ от должной, прошли второй этап скрининга с верификацией диагноза ХОБЛ, по терминологии 1986 г. — "хронический обструктивный бронхит". В 2002 г. проведен анализ медицинских карт и справок о смерти умерших. В контингенте со стартовым нарушением легочной вентиляции умерли 66 человек, в группе с сохранной вентиляцией легких — 39 человек. Сделать какое-либо заключение об общей смертности в сопоставляемых контингентах не представлялось возможным в связи с выраженной миграцией населения с неадекватным уменьшением числа наблюдавшихся в сравниваемых группах. Результаты по соотношению легочной и внелегочной смертей представлены на рис.2. В контингенте наблюдавшихся со стартовым нарушением легочной вентиляции респираторная патология послужила причиной смерти у 39 из 66 умерших, так как отмечалась почти в 1,5 раза чаще других причин смерти. К "легочным смертям" мы относили любые поражения системы дыхания: инфекционные процессы, онкопатологию и хроническую дыхательную недостаточность. В контингенте со стартовой нормальной вентиляцией "легочная" смерть составила треть от всех летальных исходов.

Таблица

**Структура смертности взрослого населения
в зависимости от фонового показателя
бронхиальной проходимости**

Структура смертности	ОФВ <80%	ОФВ >80%
Легочная смерть		
ХДН	25	0
Пневмония	4	3
Рак легких	8	5
Туберкулез	2	2
Системный васкулит	0	3
Всего...	39	13
Внелегочная смерть		
Инсульт (ОНМК)	11	3
Алкоголизм	5	6
Онкопатология	3	4
Сахарный диабет	2	2
Травмы	2	3
Наркотическая кома	1	2
ИБС	1	3
Прочее	2	4
Всего ...	27	27

Структура "легочной" и "внелегочной" смерти в сравниваемых контингентах обследованных приведена в таблице. Среди 66 умерших со стартовой обструкцией бронхов 25 скончались от хронической дыхательной недостаточности, 14 от других респираторных заболеваний и 27 от внелегочных процессов. Около трети внелегочных смертей в группе больных со стартовым снижением вентиляции имели в качестве причины смерти инсульт (11). Остальные скон-

чались от алкогольной комы (5), онкопатологии внелегочной локализации (3), сахарного диабета (2), дорожных травм (2), ишемической болезни сердца (1) и прочих болезней (2).

Контингент наблюдавшихся без фоновых вентиляционных нарушений характеризовался отсутствием смертей от хронической дыхательной недостаточности, а также в 4 раза меньшей частотой смертей от расстройств мозгового кровообращения. Частота остальных причин смерти в сравниваемых контингентах не различалась. Следовательно, часть больных ХОБЛ не доживает до развития фатальной хронической дыхательной недостаточности и умирает от других причин, среди которых фактическая частота смерти от инсульта достоверно превосходит "ожидаемую".

Таким образом, ХОБЛ не является изолированным поражением системы дыхания, о чем свидетельствует высокая частота метаболических и гемодинамических расстройств уже на ранних стадиях болезни. Следует иметь в виду недооценку вклада ХОБЛ в медико-статистические показатели здоровья населения не только по распространенности и заболеваемости, но и по смертности из-за не совсем корректного отнесения смерти больного ХОБЛ от инсульта в категорию смертей от сердечно-сосудистых заболеваний. Развитие венозной энцефалопатии у пациентов с ХОБЛ с хронической дыхательной недостаточностью хорошо известно клиницистам. Кроме этого, фактором риска развития сосудистых поражений головного мозга служит достоверно большая частота САГ по отношению к популяционному показателю, что обстоятельно аргументировано исследованиями последних двух десятилетий [1–11].

Выводы

1. Частота выявления ХОБЛ на Кубани в процессе скрининга увеличилась за 15 лет на 4,2% при условии повторения исследования в той же климатогеографической зоне и при аналогичном профессиональном контингенте обследованных.
2. Фактическая частота выявления у страдающих ХОБЛ таких независимых факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, как избыточная масса тела и системная артериальная гипертензия, достоверно выше "ожидаемой".
3. Структура смерти больных ХОБЛ характеризуется достоверным преобладанием смертей от хронической дыхательной недостаточности и острых нарушений мозгового кровообращения по отношению к популяционному показателю соответствующего пола и возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров В.А., Фуштейн И.М., Боброва В.И. Системная артериальная гипертензия при хронической бронхиальной обструкции: современные взгляды и новые понимания. Клин. мед. 1995; 6: 24–28.



Рис.2. Структура смертности взрослого населения за 15 лет в зависимости от состояния бронхиальной проходимости на момент начала скрининга в 1986 г.

2. Жданов В.Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией. В кн.: Актуальные проблемы пульмонологии. Л.; 1991. 116–120.
3. Кошля В.И. Состояние церебральной гемодинамики у больных хроническими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией. Клин. мед. 1992; 6: 23–25.
4. Мухарлямов Н.И. Системная артериальная гипертония и заболевания легких. Тер. арх. 1983; 1: 54–56.
5. Павлищук С.А., Кокарев Ю.С. Изменения центральной гемодинамики на ранних этапах формирования легочного сердца. Кардиология 1987; 12: 48–51.
6. Павлищук С.А., Трусов Ю.М. Патология системы внешнего дыхания по данным скрининга и общие факторы риска неинфекционных заболеваний. Тер. арх. 1988; 1: 51–53.
7. Павлищук С.А., Кокарев Ю.С., Лушпай Т.Ю. Насосная функция левого желудочка у больных с обструктивными заболеваниями легких. Кардиология 1990; 9: 64–67.
8. Солдатченко С.С. О патогенезе и коррекции некоторых гемодинамических сдвигов при бронхообструктивном синдроме. Врач. дело 1982; 5: 75–78.
9. Cutaia M., Ronds S. Hypoxicpulmonary vasoconstriction in patients with chronic obstructivepulmonary disease. Chest 1990; 77 (3): 706–718.
10. Overlack A. Hypertonie und Atemwegserkrankungen. Munch. Med. Wschr. 1989; 131 (46): 864–865.
11. Rauscher H., Popp W., Volmann A. et al. Obstructive Schalaapnoe — ein Risicofactor fur arterielle Hypertonie. Wien. Klin. Wschr. 1989; 101 (6): 200–203.

Поступила 05.12.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.246–085

Л.М.Огородова¹, О.С.Кобякова¹, Ф.И.Петровский¹, У.В.Иванова¹, Ф.М.Ханова²,
И.А.Деев¹, Н.П.Краюшкина¹, Ю.А.Петровская¹, Т.В.Сметаненко¹, Л.Ю.Реутова¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск;

² ГНЦ РФ Институт иммунологии Минздрава России, Москва

EFFICACY AND SAFETY OF DIFFERENT COMBINED THERAPEUTIC MODES IN PATIENTS WITH SEVERE UNCONTROLLABLE BRONCHIAL ASTHMA

L.M.Ogorodova, O.S.Kobiakova, F.I.Petrovsky, U.V.Ivanova, F.M.Khanova,
I.A.Deev, N.P.Kraiushkina, Yu.A.Petrovskaya, T.V.Smetanenko, L.Yu.Reutova

Summary

Comparative randomized opened study involved 50 patients with brittle phenotype of severe asthma. The purpose of study was to compare efficacy and safety of different combined therapeutic modes in patients with severe uncontrollable asthma. The research consisted of 2 stages: initial 10-week treatment (beclomethazone 1500 mcg daily) and actually investigation of different modes of combined 20-week therapy (Seretid Multidisk 250/50 2 inhaled doses daily; Flixotide 2000 mcg daily; Flixotide 1000 mcg daily + long-acting theophylline; Flixotide 1000 mcg daily + leucotrien antagonists; Seretide Multidisk 250/50 2 inhaled doses daily and minimal effective doses of prednisolone). The evaluation of the asthma control level was assessed with E.Bateman's criteria. The safety of the drugs was estimated by questions, electrocardiogram data, serum potassium and cortisol levels.

The combined therapy with Seretid Multidisk demonstrated the high efficacy and safety when compared with other investigated therapeutic modes.

Резюме

В открытом рандомизированном исследовании по изучению сравнительной эффективности и безопасности режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА (фенотип *brittle*) принимали участие 50 пациентов (37 женщин и 13 мужчин). Исследование состояло из двух этапов. Первый этап — предшествующая терапия (беклометазона дипропионат 1500 мкг/сут) в течение 10 нед. Второй этап — собственно назначение различных режимов комбинированной терапии сроком на 20 нед (серетид мультидиск 250/50 мкг дважды в сутки; фликсотид 2000 мкг/сут; фликсотид 1000 мкг/сут + теопек; фликсотид 1000 мкг/сут + аколлат; серетид мультидиск 250/50 дважды в сутки + минимально эффективная доза преднизолона). Конечными показателями эффективности терапии

служили критерии, предложенные E. Bateman и соавт. Безопасность фармакологических режимов оценивалась путем выявления неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) методом открытого стандартного вопроса, электрокардиографического обследования, определения уровня калия в сыворотке крови методом селективной ионометрии и базального уровня кортизола в сыворотке крови радиоиммунным методом.

При сравнительном анализе эффективности и безопасности различных режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА (фенотип *brittle*) установлено, что применение серетид мультидиска превосходит другие терапевтические подходы по указанным параметрам. Комбинация серетид мультидиск и системные кортикостероиды не приводит к более выраженному клиническому эффекту, уступая изолированному использованию серетид мультидиска по параметрам безопасности.

Тяжелая неконтролируемая бронхиальная астма (БА) представляет значительную фармакотерапевтическую проблему [7]. Характеристика безопасности средств базисной терапии и прежде всего ингаляционных кортикостероидов (ИКС) является сегодня центром внимания при обсуждении вопросов широкого внедрения патогенетически оправданной "агрессивной" тактики ведения этой группы пациентов (подход "step down") [2–4,6,14,17,19]. С этой точки зрения предпочтение отдается комбинированной терапии [8,18], которая признана наиболее эффективной, позволяющей добиться значительной редукции симптомов болезни на фоне использования более низких доз ИКС путем добавления пролонгированных β_2 -агонистов или других средств базисной терапии БА [1,10,12,13,15]. Однако остается открытым вопрос о безопасности длительного использования высоких доз ИКС, в том числе в составе комбинированной терапии, у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА [4].

С этой целью было спланировано клинико-фармакологическое исследование по изучению сравнительной эффективности и безопасности режимов комбинированной терапии у пациентов с *brittle*-фенотипом тяжелой неконтролируемой БА. *Brittle* (хрупкая, нестабильная)-астма, являющаяся одним из клинических вариантов неконтролируемой БА [11], характеризуется значительной вариабельностью ПСВ (более 40% в течение дня на протяжении не менее 50% времени за 5-месячный период), несмотря на применение высоких доз ИКС (1500 мкг/сут по беклометазону дипропионату).

Дизайн исследования: сравнительное рандомизированное открытое, проведенное в двух центрах (Москва, Томск). В программе принимали участие 50 пациентов: (37 женщин и 13 мужчин), соответствующие следующим критериям включения: амбулаторные больные с ранее подтвержденным данными инструментального исследования диагнозом бронхиальной астмы, фенотип *brittle*; пациенты, умеющие правильно пользоваться ингалятором, пикфлоуметром, способные адекватно оценивать свое состояние, с доказанной чувствительностью к кортикостероидной терапии (прирост ОФВ₁ >15% на фоне терапии преднизолоном в дозе 40 мг/сут *per os* в течение 14 дней) по данным анамнеза.

В исследование не включались пациенты с другими хроническими легочными и сердечно-сосудистыми

заболеваниями, респираторными инфекциями; женщины в период беременности и лактации, а также больные БА, систематически и/или эпизодически принимающие препараты, не входящие в группы фармакологического сравнения, и потенциально способные повлиять на течение заболевания и эффективность терапии в рамках данного проекта.

Исследование проводилось в 2 этапа. Первый этап — предшествующая терапия (беклометазона дипропионат 1500 мкг/сут или любой другой ИКС в эквивалентной дозе) в течение 2,5 мес с целью стандартной оценки клинико-функциональных показателей и соответствия критериям включения/исключения. Второй этап — собственно проведение экспериментального (в 1-й группе) и сравнительных (во 2, 3, 4, 5-й группах) курсов терапии у пациентов с *brittle*-фенотипом неконтролируемой БА. Общая продолжительность проекта составила 7,5 мес. На втором этапе терапии пациенты рандомизированным способом разделялись на 5 клинических групп в зависимости от фармакотерапевтического режима:

1-я — пациенты, получающие серетид мультидиск 250/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день (14 человек);

2-я — пациенты, получающие фликсотид 2000 мкг в сутки (8 человек);

3-я — пациенты, получающие фликсотид 1000 мкг в сутки + препараты пролонгированного теофиллина (теопек 300 мг — 1 таблетка 2 раза в день) — 9 человек;

4-я — пациенты, получающие фликсотид 1000 мкг в сутки + антилейкотриеновые препараты (аколат 20 мг — 1 таблетка 2 раза в день) — 8 человек;

5-я — пациенты, получающие серетид мультидиск 250/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день + минимально эффективная доза преднизолона (11 человек).

В случае ухудшения контроля над симптомами болезни применялась стандартная схема лечения обострения БА с использованием системных КС [16]. После купирования обострения пациент возвращался к прежнему фармакотерапевтическому режиму в соответствии с протоколом рандомизации.

Перед назначением экспериментального и сравнительных курсов терапии, а затем и ежемесячно оценивали эффективность терапии: определяли выраженность клинических проявлений БА за предшествующие 4 нед (число дневных и ночных симптомов, количество дней без симптомов, кратность

применения β_2 -агонистов короткого действия) с помощью стандартного дневника самонаблюдения; проводили пикфлоуметрию с определением суточной лабильности ПСВ; анализировали уровень контроля над симптомами БА по критериям, предложенным E. Bateman и соавт. [9].

Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил $32,8 \pm 6,7$ года (от 17 до 54 лет); стаж болезни — $13,6 \pm 3,9$ года. В результате обследования установлены следующие характеристики течения БА: число обострений — $4,2 \pm 0,3$ в год, из них приводящих к госпитализации $2,9 \pm 0,1$; астматические статусы в анамнезе — у 52% пациентов; число дискретных курсов системных кортикостероидов — $4,2 \pm 1,1$ в год; в анамнезе на разных этапах наблюдения диагноз "гормонозависимая" БА выставлялся 24% больным.

Эффективность различных режимов комбинированной терапии

Анализ клинико-функциональных параметров показал, что их динамика значительно различалась у пациентов, получавших экспериментальный и сравнительные курсы терапии. Исключение составил терапевтический режим 5-й группы (серетид мультидиск + преднизолон в минимально эффективной дозе), продемонстрировавший сходную клиническую эффективность с экспериментальным курсом терапии.

Отчетливая положительная динамика со стороны дневных, ночных симптомов, кратности применения β_2 -агонистов короткого действия, среднесуточных значений ПСВ, суточной лабильности бронхов у па-

циентов 1-й (экспериментальный курс) и 5-й групп была отмечена уже по окончании 4 нед терапии и сохранялась до окончания настоящего исследования (см. таблицу). Кроме того, у представителей 1-й группы в процессе лечения зафиксировано наименьшее число обострений, за исключением пациентов, получавших системные КС (5-я группа), где обострения отсутствовали (см. таблицу).

Динамика изучаемых клинико-функциональных показателей у пациентов 2, 3, 4-й групп (флютиказона пропионат — ФП в удвоенной дозе, комбинации ФП с теопеком и аколлатом) была сходная и в целом положительная (см. таблицу). Однако выраженность и скорость ответа на терапию значительно уступали таковой у пациентов, получавших серетид-мультидиск.

При анализе уровня контроля над симптомами болезни у пациентов, принимавших участие в исследовании, было установлено, что возможность достижения контроля в значительной степени зависит от выбора фармакотерапевтического режима (см. таблицу). Так, среди пациентов, получавших экспериментальный курс, установлено, что к моменту завершения исследования соответствие критериям "хорошо контролируемая астма" продемонстрировали 87%, а "золотого стандарта" — 73% пациентов.

Аналогичный уровень контроля болезни отмечен и у пациентов, получавших комбинацию серетид мультидиска и преднизолона в минимально эффективной дозе. К моменту окончания исследования удельный вес пациентов с хорошим уровнем контроля БА составил 85%, тогда как "золотого стандарта" достигли 75% пациентов группы 5 (см. таблицу).

Таблица

Достижение контроля у больных *brittle*-астмой по окончании 20 нед терапии

Критерии E. Bateman	Серетид 250/50 мкг 2 ингаляции 2 раза в сутки	ФП 1000 мкг 2 раза в сутки	ФП 1000 мкг + аколлат 2 раза в сутки	ФП 1000 мкг + теопек 2 раза в сутки	Серетид 250/50 мкг 2 ингаляции 2 раза в сутки + преднизолон	"Хороший контроль"	"Золотой стандарт"
Дневные симптомы	0,3	1,0	2,0	1,5	0,3	0–1	0
Ночные симптомы	0,06	0,5	0,8	1,0	0,06	0	0
ПСВ, %	87	72	72	63	89	>80	>85
Потребность в бронхолитиках, доз/сут	0,1	1,6	1,3	1,0	0,1	<2	0
Обострения	0,2	1,1	0,9	1,0	0	0	0
НЛР	2	2	4	2	2	0	0
Суточная лабильность бронхов, %	6	26	23	28	6	<20	<20
	87% 73%	25% 0%	8% 0%	16% 0%	85% 75%		

Примечание. НЛР — неблагоприятные реакции лекарственных средств (число случаев), числитель — % представителей группы, достигших критериев "хорошо контролируемая астма", знаменатель — % представителей групп, достигших критериев "золотой стандарт".

Значительно более низкие возможности в плане достижения контроля над симптомами БА продемонстрировали представители 2, 3, 4-й групп. Так, "золотой стандарт", согласно критериям *E.Bateman и соавт.*, не был достигнут по окончании исследования ни у одного пациента. Уровень "хорошо контролируемая астма" по окончании 20 нед терапии продемонстрировали лишь 8% пациентов, получавших комбинацию ФП и аколата (4-я группа), 16% пациентов, входивших в 3-ю группу (ФП + теопек), и 25% представителей 2-й группы (ФП в удвоенной дозе) (см. таблицу).

Таким образом, комбинированная терапия препаратом серетид мультидиск значительно превосходит по клинической эффективности и демонстрирует более высокие возможности в достижении контроля над симптомами БА в сравнении с терапией ФП в удвоенной дозе, а также другими вариантами комбинированной терапии (ФП + теопек; ФП + аколлат).

Безопасность применения различных режимов комбинированной терапии

Безопасность изучаемых препаратов исследовалась путем выявления неблагоприятных реакций лекарственных средств (НЛР) методом открытого стандартного вопроса. Кроме того, проводились ЭКГ, определение уровня калия в сыворотке крови методом селективной ионометрии и оценку базального уровня кортизола в сыворотке крови радиоиммунным методом (Томск). Однократное исследование уровня сывороточного кортизола в утренние часы является скрининговым методом выявления угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) [4].

Установлено, что наибольшее число НЛР зафиксировано при применении ФП в удвоенной дозе — 4 случая, во всех других группах зарегистрировано по 2 эпизода НЛР. Подавляющее большинство НЛР являются описанными для ИКС: явления стоматита и дисфония [2]. Указанные НЛР купировались самостоятельно в течение 5–10 дней и были связаны, вероятно, с нарушением гигиены ротовой полости на фоне приема ИКС.

При оценке безопасности изучаемых режимов комбинированной терапии особое внимание уделялось выявлению гипокалиемии как наиболее часто встречающейся НЛР при длительной терапии β_2 -агонистами [7].

ЭКГ-признаки гипокалиемии, включающие изменение продолжительности интервала PQ, комплекса QRS, к моменту окончания курса терапии не зарегистрированы ни у одного пациента. Продолжительность интервала PQ не превышала 0,20 с, интервала QT — 0,40 с, ширина комплекса QRS находилась в диапазоне 0,06 — 0,10 с. Кроме того, у участников исследования не зарегистрировано депрессии сегмента ST, а также уплощения и/или инверсии зубца T.

Данные ЭКГ-исследования были подтверждены результатами измерения уровня калия в сыворотке крови. Так, исходно значения калия в сыворотке

крови в 1-й группе составили $4,5 \pm 0,2$ ммоль; во 2-й группе — $4,8 \pm 0,1$ ммоль; в 3-й группе — $4,7 \pm 0,1$ ммоль; в 4-й группе — $4,7 \pm 0,3$ ммоль; в 5-й группе — $3,9 \pm 0,2$ ммоль. К моменту окончания лечения уровень калия во всех группах достоверно не отличался от исходного (рис.1).

В ходе настоящего исследования для оценки функционального состояния ГГНС проводилось измерение сывороточного кортизола дважды: через месяц от начала терапии и по окончании лечения. Такая схема обследования обусловлена дизайном программы. В 5-й группе пациенты получали в качестве стартовой терапии комбинацию серетид мультидиска и преднизолона 30 мг *per os* с последующим снижением дозы последнего до минимально эффективной. В этой связи максимум ингибирующего воздействия преднизолона на ГГНС следовало ожидать через месяц от начала лечения. Результаты оценки содержания кортизола в сыворотке крови показали, что спустя месяц после старта терапии данный показатель находился в пределах нормы (190–750 нмоль/л) у представителей всех групп, за исключением пациентов 5-й группы, где уровень кортизола составил $186 \pm 18,6$ нмоль/л (рис.2). К моменту окончания исследования уровень кортизола в 1–4-й группах оставался в рамках нормальных значений, статистически значимых изменений исходных значений не произошло. У пациентов 5-й группы (серетид мультидиск + преднизолон в минимально эффективной дозе) отмечался достоверный прирост ($p < 0,05$) значений данного показателя ($392 \pm 33,8$ нмоль/л).

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали отсутствие снижения уровня кортизола



Рис.1. Динамика уровня калия в сыворотке крови у больных *brittle*-астмой.

Здесь и на рис.2: группа 1 — серетид мультидиск 250/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день, группа 2 — фликсотид 2000 мкг в сутки, группа 3 — фликсотид 1000 мкг в сутки + препараты пролонгированного теофиллина (теопек — 300 мг 1 таблетка 2 раза в день), группа 4 — фликсотид 1000 мкг в сутки + антилейкотриеновые препараты (аколлат 20 мг — 1 таблетка 2 раза в день), группа 5 — серетид-мультидиск 250/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день + минимально эффективная доза преднизолона.

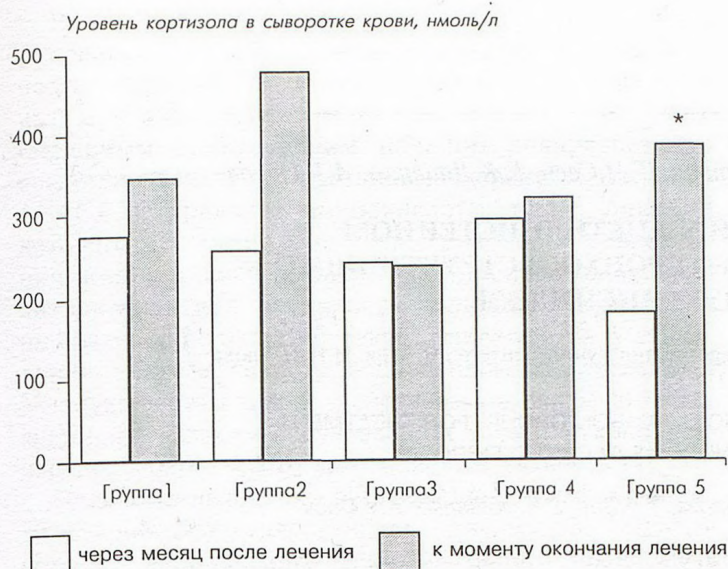


Рис.2. Динамика уровня сывороточного кортизола у больных *brittle*-астмой. * — $p < 0,05$.

у представителей 1–4-й групп по окончании 20-недельного курса комбинированной терапии. На основании этих данных в рамках настоящей работы можно сделать вывод о безопасности длительного использования высоких доз ИКС, в том числе в комбинации с другими средствами усиления базисной терапии, у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА. Особо внимания заслуживают результаты, полученные у представителей 5-й группы. Низкий уровень кортизола сыворотки крови после 4-недельного курса системных КС отражает снижение синтеза эндогенного кортизола под влиянием указанных препаратов [2,3,5]. Гораздо больший интерес представляют значения данного показателя к моменту окончания исследования. Так, достоверный прирост уровня кортизола на фоне постепенной отмены системных КС означает, что угнетение ГНС в рамках такой продолжительности курса системных КС является обратимым.

В целом следует отметить, что в ходе данного исследования не зарегистрировано серьезных НЛР, а также тяжелых НЛР, повлекших за собой исключение пациентов из программы.

Заключение

По результатам сравнительного анализа эффективности и безопасности различных режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА (фенотип *brittle*) установлено, что применение серетид-мультидиска превосходит другие режимы фармакотерапии (ФП в удвоенной дозе, сочетание ФП с пролонгированными теофиллинами и с антилейкотриеновыми препаратами) по указанным параметрам. Следует отметить, что комбинация

серетид-мультидиска и системных КС не приводит, вопреки ожиданиям, к более выраженному клиническому эффекту, уступая изолированному использованию серетида мультидиска с позиций безопасности применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. и др. Global asthma control: возможно ли достижение целей терапии? (результаты исследования в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой). Аллергология 2001; 1: 15–21.
2. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Кобякова О.С. Клиническая фармакология ингаляционных кортикостероидов: Пособие для врачей. Томск; 2001.
3. Петров В.И., Смоленов И.В., Смирнов Н.А. Безопасность и побочные эффекты ингаляционных кортикостероидов у детей с бронхиальной астмой. Пульмонология 1998; 3: 88–95.
4. Смоленов И.В. Безопасность ингаляционных кортикостероидов: новые ответы на старые вопросы. Атмосфера. Пульмонология и аллергол. 2002; 3: 10–15.
5. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Глюкокортикоидные препараты: Пособие для врачей. Смоленск; 1997.
6. Цой А.Н. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов. Пульмонология 1996; 2: 85–90.
7. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 2000; 8 (12): 482–486.
8. Baraniuk J., Murray J.J., Nathan R.A. Fluticasone alone or in combination with salmeterol vs triamcinolone acetonide in asthma. Chest 1999; 116: 625.
9. Bateman E. D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. Eur. Respir. J. 2001; 17: 589–595.
10. Busse W.W., Nelson J., Wolfe J. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103: 1075.
11. Difficult/therapy-resistant asthma. ERS Task Force on Difficult/therapy-resistant asthma. Eur. Respir. J. 1999; 13: 1198.
12. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. No. 95–3659. National Institutes of Health. 1995.
13. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Lancet 1994; 344: 219.
14. Kamada A.K., Szeffler S.J., Martin R.J. et al. and the Asthma Clinical Research Network. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 1739–1748.
15. Markham A., Adkins J.C. Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination. A pharmacoeconomic review of use in the management of asthma. Pharmacoeconomics 2000; 105: 162.
16. National asthma education and prevention program. Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Publ. № 97–4051. Bethesda, MD; 1997.
17. Nielsen L.P., Dahl R. Therapeutic ratio of inhaled corticosteroids in adult asthma. A dose-range comparison between fluticasone propionate and budesonide, measuring their effect on bronchial hyperresponsiveness and adrenal cortex function. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162 (6): 2053–2057.
18. Shewsbury S., Pyke S., Britton M. A meta-analysis of increasing inhaled steroid or adding salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). Br. Med. J. 2000; 320: 1368.
19. Staresinic A.G., Sorkness C.A. Fluticasone propionate: a potent inhaled corticosteroid for the treatment of asthma. Expert Opin. Pharmacother. 2000; 1 (6): 1227–1244.

Поступила 03.12.02

Т.Е.Гембицкая, Л.А.Желенина, М.Е.Фаустова, Т.П.Сесь, Е.К.Доценко, А.В.Орлов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ (ФЛУИМУЦИЛ, "ZAMBON GROUP") БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

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

EFFICACY OF N-ACETYLCYSTEINE (FLIUMUCIL, ZAMBON GROUP) FOR TREATMENT
OF BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME IN CYSTIC FIBROSIS

T.E.Gembitskaya, L.A.Zhelenina, M.E.Faustova, T.P.Ses, E.K.Dotsenko, A.V.Orlov

Summary

This article demonstrates high clinical efficacy of long-term treatment of bronchial obstructive syndrome in cystic fibrosis (CF) patients with N-acetylcysteine (Fluimucil, Zambon Group). Lung function parameters, oxygen saturation, sputum viscosity, biochemical parameters of inflammation activity in sputum (elastase, sialic acid and α_1 -antitrypsin concentrations) were evaluated. Oral Fliumucil was combined with inhaled N-acetyl-L-cysteine. The therapy resulted in reduction of the sputum viscosity, recovering of the mucociliary clearance, improvement in the lung function, antiinflammatory and antioxidative effects of Fliumucil. This allows to recommend the drug for the long-term basic therapy of bronchoobstructive syndrome in CF patients.

Резюме

В статье показана высокая эффективность длительной терапии N-ацетилцистеином (флуимуцил, "Zambon Group") при лечении бронхообструктивного синдрома у больных муковисцидозом. Оценивались функциональное состояние легких, сатурация кислорода, вязкоэластические свойства мокроты; биохимические показатели активности воспалительного процесса в бронхиальном секрете (концентрация эластазы, сиаловых кислот, α_1 -антитрипсина). Прием флуимуцила внутрь сочетали с назначением ингаляций N-ацетил-L-цистеина. Показана нормализация вязкоэластических свойств мокроты, восстановление мукоцилиарного клиренса, улучшение дыхательной функции, противовоспалительное и антиоксидантное действие флуимуцила, что позволяет рекомендовать препарат для длительной базисной терапии бронхообструктивного синдрома у больных муковисцидозом.

Лечение больных хронической обструктивной болезнью легких является достаточно трудной задачей. Отметим, что в последней редакции программы GOLD (*Global initiative for chronic obstructive lung disease*) специально отмечается целесообразность применения муколитических препаратов, нормализующих мукоцилиарный клиренс. Одним из заболеваний, где синдром бронхиальной обструкции формируется рано и определяется как генетическими факторами, ассоциированными с изменениями реологических свойств мокроты, так и крайне агрессивными бактериальными агентами, вызывающими хроническое воспаление и требует проведения постоянной базисной муколитической терапии, является муковисцидоз. Последнее делает это заболевание очень удобной моделью для изучения эффективности действия муколитических и мукорегулирующих препаратов.

Муковисцидоз — одно из наиболее частых генетических заболеваний человека, передающееся аутомно-рецессивным путем и характеризующееся по-

лиорганном поражением, при котором в первую очередь страдают органы и системы, в которых максимально представлены экзокринные железы, в частности респираторный и желудочно-кишечный тракты. Генетически детерминированная экзокринопатия приводит к синтезу вязких секретов в желудочно-кишечном и респираторном трактах. Вязкий бронхиальный секрет резко нарушает нормальное функционирование мукоцилиарного клиренса и приводит к раннему инфицированию бронхиального содержимого, что обуславливает обструктивные нарушения у больных муковисцидозом. В комплексе лечебных воздействий у этих больных восстановление нормального бронхиального дренажа занимает главное место. Терапевтические мероприятия при лечении больных муковисцидозом в первую очередь направлены на улучшение реологических свойств мокроты, ликвидацию бронхоконстрикции и воспалительного отека бронхов, что в конечном итоге должно привести к восстановлению дренажной функции бронхов (улучшение функции мукоцилиарного и кашлевого клиренса).

В лечении бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе традиционно применяется муколитическая терапия [7]. Распространенным и эффективным муколитическим средством является флуимуцил. Основным действующим началом лекарственного средства является N-ацетиловый дериват L-цистеина (NAC) натуральной аминокислоты, к достоинствам которого относятся отсутствие опасности повреждения живых тканей, а также противоинфекционная и антиоксидантная активность. Влияние флуимуцила на трахеобронхиальный секрет заключается в стимуляции синтеза секрета бокаловидными клетками и его муколитическим воздействием на слизь, выражающимся в разрыве дисульфидных связей мукополисахаридов мокроты, что уменьшает ее вязкость [4].

Целью исследования явилась оценка эффективности лечения N-ацетилцистеином (флуимуцил, "Zambon Group") хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом.

Материалы и методы

В клиническое исследование были включены больные муковисцидозом, наблюдавшиеся в НИИ пульмонологии СПбГМУ с 1998 по 2001 г. Диагноз ставили на основании клинических и лабораторных данных: хроническая респираторная патология в сочетании с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы и высокий уровень хлоридов пота (в среднем $84,3 \pm 6,7$ ммоль/л). Основную группу составили 36 больных со смешанной формой муковисцидоза, чей возраст на момент исследования равнялся 12–18 годам ($14,6 \pm 0,9$ года). Легкое течение было у 4 (11,1%) больных, среднетяжелое наблюдалось у 25 (69,4%), тяжелое — у 7 (19,5%).

Исследование функционального состояния легких (ЖЕЛ и ОФВ₁) проводили на спирографе "Master Screen" ("E. Jaeger").

Сатурация кислорода (SatO₂) определялась с помощью пульсоксиметра фирмы "Nonin 8500 M" (США).

Для объективизации динамики вязкоэластических свойств мокроты проводили исследование времени релаксации нити мокроты на отечественном приборе "Реотестер" [3]. В процессе предварительных исследо-

ваний были установлены оптимальные параметры вязкоэластических свойств мокроты у больных муковисцидозом, при которых ее эвакуация производится наиболее эффективно: время релаксации нити мокроты колебалось от 0,02 до 0,04 с, что соответствует 50–150 sP [5,9]. Для оценки степени активности местного воспалительного процесса проводили исследование ряда биохимических показателей бронхиального секрета: уровень эластазы определяли спектрофотометрическим методом [6], концентрацию сиаловых кислот определяли по методу Гесса фотометрическим способом [8]; для определения α_1 -антитрипсина использовали метод ракетного электрофореза; белок определяли по методу Лоури [1].

Результаты и обсуждение

В проведенном исследовании для лечения бронхообструктивного синдрома у больных муковисцидозом использовали флуимуцил в дозировке 10–30 мг на 1 кг массы у детей и до 1200 мг/сут у взрослых. Прием препарата осуществлялся в 3–4 приема. Необходимо подчеркнуть, что у всех пациентов, включенных в исследование, отмечалось вялотекущее обострение хронического бронхолегочного процесса, и в течение всего срока наблюдения они не получали антибактериальные препараты.

Клинико-лабораторные исследования проводили в динамике лечения больных флуимуцилом через 2 нед, затем через 1 и 3 мес после начала его приема. Препарат хорошо переносился пациентами и только в одном случае временно был прекращен прием флуимуцила из-за эпизодов кровохарканья; других побочных эффектов нами не отмечено.

Определение вязкости мокроты в процессе лечения является ключевым моментом в оценке эффективности терапевтического действия муколитического препарата. Использование флуимуцила приводило к положительной динамике ряда объективных параметров, характеризующих патологический процесс в легких (уменьшение кашля, улучшение отхождения мокроты, уменьшение количества хрипов в легких), нормализации вязкости мокроты, что свидетельствовало о восстановлении эффективного мукоцилиарного клиренса у больных муковисцидозом (табл.1).

Таблица 1

Динамика клинико-лабораторных данных на фоне лечения флуимуцилом

Показатель	Кашель	Время релаксации, с	ЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , %
До лечения	Непродуктивный	$0,19 \pm 0,1$	$70,8 \pm 4,8$	$69,8 \pm 6,4$
2 нед (n=36)	Малопродуктивный	$0,08 \pm 0,016$	$72,5 \pm 5,0$	$70,4 \pm 3,0$
1 мес (n=36)	Продуктивный	$0,058 \pm 0,012$	$75,3 \pm 4,1$	$72,5 \pm 2,1$
3 мес (n=26)	Продуктивный	$0,045 \pm 0,013$	$76,4 \pm 3,2$	$75,8 \pm 4,7$

В результате анализа полученных данных прослеживается четкий положительный эффект клинко-лабораторных показателей при лечении больных флуимуцилом в зависимости от длительности приема препарата. Так, время релаксации нити мокроты уменьшалось в 2 раза уже после первых 2 нед приема препарата ($p < 0,01$) и в 4, достигая "оптимума" через 1 мес от начала лечения ($p < 0,001$). Практически у всех больных на фоне лечения флуимуцилом улучшились показатели бронхиальной проходимости (см. табл.1).

Несмотря на то что практически невозможно добиться полной элиминации патогенных возбудителей из бронхиального секрета больных муковисцидозом, на фоне длительного лечения флуимуцилом (3 мес) у 2/3 больных было отмечено снижение титров КОЕ бактерий (*Ps.aeruginosa*, *Staph. aureus*) с 10^8 до 10^5 даже при отсутствии антибактериальной терапии. По всей вероятности, улучшенные реологические свойства мокроты, вследствие длительной муколитической терапии, позволяют сделать эффективным мукоцилиарный клиренс и добиться снижения концентрации патогенных микроорганизмов в бронхиальном дереве. Так, даже через 3 мес от начала лечения продолжало отмечаться улучшение основных показателей функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ОФВ₁) у большинства пациентов (26 больных). Необходимо отметить, что через 1–1,5 мес от начала наблюдения 10 пациентов были исключены из дальнейшего исследования, так как у них развилось обострение хронического бронхолегочного процесса, потребовавшее назначения антибактериальной терапии.

Во время обострения бронхолегочного процесса прием флуимуцила внутрь сочетали с назначением ингаляций N-ацетил-L-цистеина с использованием ультразвуковых ингаляторов и компрессорных небулайзеров. Больные получали ингаляции флуимуцила 3 раза в сутки по 3 мл (5% раствора) в течение 10 мин. Клинико-лабораторные показатели сравнивались в динамике в 1-й группе больных, получавших ингаляционную терапию в добавление к приему флуимуцила внутрь, и во 2-й группе пациентов, не лечившихся ингаляционными муколитиками. У больных было среднетяжелое течение заболевания, и в период обострения бронхолегочного процесса они

получали антибактериальную терапию с учетом чувствительности выделенной микрофлоры (табл.2).

Несмотря на примерно одинаковые стартовые показатели ФВД у больных в обеих группах, уже через 2 нед от начала терапии у пациентов 1-й группы показатели ЖЕЛ и ОФВ₁ были несколько выше, чем во 2-й группе (см. табл.2). Эта же тенденция динамики ЖЕЛ и ОФВ₁ сохранялась и к концу 1-го месяца от начала лечения, хотя нам не удалось получить статистически достоверных различий. Подобная динамика прослеживалась и при анализе уровня сатурации кислорода в крови (SatO₂). При приблизительно одинаковой SatO₂ на высоте обострения у больных 1-й и 2-й групп (в среднем $89 \pm 1,2$ и $91 \pm 0,9\%$ соответственно) уже через 2 нед в 1-й группе SatO₂ увеличивалась до $95 \pm 1,01\%$, а во 2-й достигала $93 \pm 0,98\%$, а через месяц — $98 \pm 1,6$ и $96 \pm 0,9\%$ соответственно. Таким образом, при комбинированной терапии флуимуцилом обострения бронхолегочного процесса нормализация таких функциональных показателей, как ЖЕЛ и ОФВ₁, а также уровня кислорода в крови, происходит быстрее, нежели при приеме флуимуцила внутрь, несмотря на одинаковые условия проводимой антибактериальной терапии. Логично предположить, что высокая эффективность флуимуцила обусловлена наряду с муколитическими свойствами препарата его местным противовоспалительным и антиоксидантным действием, которое было продемонстрировано рядом зарубежных и отечественных исследователей [2,4].

Для уточнения влияния флуимуцила (НАС) на течение местного воспалительного процесса у 8 человек было проведено исследование содержания в бронхиальном секрете белка, сиаловых кислот, эластазы и α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) (табл.3).

Биохимическое исследование бронхиального секрета в динамике лечения флуимуцилом позволило установить снижение уровня таких маркеров местного воспаления, как белок, эластаза, сиаловые кислоты (см. табл.3). Кроме того, улучшалось соотношение между уровнями α_1 -АТ и эластазы в мокроте, которое практически равнялось 1:1 в начале лечения и составляло 1:2 в конце месяца терапии флуимуцилом, что свидетельствовало о снижении активности местного воспаления и восстановлении баланса между протеазами и их ингибиторами.

Таблица 2

Динамика показателей функции внешнего дыхания (ФВД) у больных с различными вариантами терапии флуимуцилом обострения хронического бронхолегочного процесса

Группа больных	Показатели ФВД					
	до лечения		через 2 нед		через 1 мес	
	ЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , %	ЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , %	ЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , %
1-я (n=10)	69,5±6,3	60,2±5,0	76,5±3,0	67,5±4,7	80,5±5,0	72,5±5,0
2-я (n=12)	70,5±4,1	62,7±3,0	71,5±5,9	62,4±3,0	76,5±5,0	68,5±5,0

Биохимический анализ бронхиального содержимого у больных муковисцидозом на фоне лечения флуимуцилом

Показатель	Белок, г/л	Эластаза, нмоль/мл·мин	α_1 -АТ, мг/л	Сиаловые кислоты, усл.ед.
Первое исследование	8,60±0,02	95,9±5,4	101,7±10,05	93,7±12,7
Через 1 мес	6,27±0,01	27,7±6,0	57,9±8,48	66,2±11,4
"Оптимальные" показатели для эффективного кашля	6,50±0,03	Нет данных	Нет данных	60±10,01

Таким образом, нормализация вязкоэластических свойств мокроты, восстановление мукоцилиарного клиренса приводят к улучшению дыхательной функции у больных муковисцидозом, а выраженное противовоспалительное и антиоксидантное действие флуимуцила позволяет быстрее справиться с обострением хронического бронхолегочного процесса, ликвидировать глубокий дисбаланс, происходящий в системе протеаза — ингибитор. При манифестных обострениях хронического бронхолегочного процесса прием препарата внутрь необходимо усиливать ингаляционной терапией для достижения наиболее быстрого терапевтического эффекта. Полученные данные позволяют рекомендовать использование флуимуцила для длительной базисной терапии бронхообструктивного синдрома у больных муковисцидозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксельсен Н., Крелль И., Вееке Б. Руководство по количественному иммуноэлектрофорезу. М.: Мир; 1977.
2. Аммосова С.П., Чучалин А.Г., Черняев А.Л. и др. Эффективность терапии N-ацетилцистеином в лечении ликвидаторов аварии на ЧАЭС, больных хроническим бронхитом. Пульмонология 1998; № 1: 14–17.
3. Базилевский А.В., Рожков А.Н., Фаустова М.Е. Реологический контроль муколитической терапии у больных неспецифическими заболеваниями легких. Там же 1992; № 4: 17–20.
4. Волков И.К. Применение флуимуцила (N-ацетилцистеина) при заболеваниях легких. Там же 2002; № 1: 116–121.
5. Желенина Л.А., Фаустова М.Е., Доценко Е.К. и др. Механизмы формирования бронхиальной обструкции у больных муковисцидозом. Там же 1998; № 4: 27–31.
6. Каминская Г.О., Жукова Н.А., Степанян И.Э. Сравнение двух методов и оценки полученных результатов при исследовании эластической активности мокроты. Лаб. дело 1984; № 2: 110–113.
7. Капранов Н.И., Волков И.К., Зоиров Р. Исследование вязкости мокроты для оценки эффективности муколитической терапии детей, больных муковисцидозом. Вопр. охр. мат. 1985; № 2: 12–15.
8. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. Минск: Беларусь; 1976.
9. Страшнина О.А. Вязкость мокроты и ее биохимические свойства у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Тер. арх. 1984; 3: 63–64.

Поступила 17.01.03

© БЕЛТЮКОВ Е.К., 2003

УДК 616.248 085

Е.К.Бельтюков

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНОЙ ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ

Свердловская областная клиническая больница № 1, Центральная медико-санитарная часть № 91

CLINICAL-AND-ECONOMICAL ANALYSIS OF MODERN BRONCHIAL ASTHMA MANAGEMENT
UNDER A LOCAL ANTI-ASTHMATIC PROGRAMME

Е.К. Beltyukov

Summary

The aim of this study was to define full cost of therapy of adult bronchial asthma (BA) taking into account BA spread in Lesnoy and to evaluate economical benefit of modern BA management using the cost-benefit and cost-effectiveness analyses.

The investigation was performed in Lesnoy town of Sverdlovsk region having 46,500 adult residents and BA spread 5.7% (the patients' age was 18 to 74 yrs). Three hundred and fifty three BA patients were registered in 1999 and 636 were in 2002 when seeking the aid. A list of antiasthmatic medications was determined including domestic drugs: Benacort, Salben, Saltos, Salgim. Sixty four per cent of the BA patients registered received the basic therapy with the domestic medications. The clinical-and-economical investigation used methods detecting full cost of the disease and cost-benefit and cost-effectiveness analysis.

The results allowed to define the full cost of BA in Lesnoy which was 625,672 USD, or 13 USD for every resident of the town and 237 USD for every BA patient annually. The structural analysis of the BA cost showed a prevalence of direct (59%) expenses compared with the indirect ones (41%). Among the direct expenses the inpatient treatment (63%) and medication (27%) costs predominated. Manufacture waste (45%) prevailed in the indirect expenses. This analysis demonstrated a significant decrease (in near 2 times) in the direct and indirect expenses resulted from application of the modern methods of the BA management with the domestic medications. An economic efficiency of the domestic drug Benacort was showed which decreased the cost-benefit ratio in 6 times.

The application of the modern management of the registered BA patients diminished the cost-effectiveness ratio in more than 2 times.

So, the clinical-and-economical study of the modern BA management efficiency under the local antiasthmatic programme analyzed the full cost of the disease, the cost-benefit and the cost-effectiveness ratio and allowed to determine the BA expenditure in Lesnoy; it showed the economical effect of the domestic antiasthmatic medications and of the new approach to the cost-effectiveness of the modern BA management.

Резюме

Цель работы — определить полную стоимость лечения бронхиальной астмы (БА) у взрослых с учетом данных распространенности БА в Лесном и оценить экономическую эффективность современной технологии ведения больных БА методами анализа затраты-полезность и затраты-эффективность.

Исследование проводилось в Лесном Свердловской обл. со взрослым населением 46 500 человек и распространенностью БА (возраст больных 18–74 года) 5,7%. По обращаемости было зарегистрировано в 1999 г. — 353, в 2002 г. — 636 больных БА. Был определен перечень противоастматических лекарственных средств с включением отечественных препаратов: бенакорт, сальбен, сальтос, сальгим. 64% зарегистрированных больных БА получали базисную терапию, основу которой составили отечественные препараты. Клинико-экономический анализ проводился методами определения полной стоимости болезни, анализа затраты-полезность и затраты-эффективность.

Анализ полученных данных позволил определить полную стоимость БА для Лесного, которая составила 625 672 долл. В пересчете на 1 жителя города стоимость БА составила 13 долл., а на 1 больного БА — 237 долл. в год. Анализ структуры стоимости БА показывает преобладание прямых (59%) затрат над косвенными (41%). В структуре прямых затрат преобладают затраты на стационарное лечение (63%) и лекарственную терапию (27%), в структуре косвенных — потери производства (45%). Анализ прямых и косвенных затрат показывает их существенное снижение (примерно в 2 раза) в результате внедрения современной технологии ведения больных БА с применением отечественных препаратов. Показана экономическая эффективность препарата "Бенакорт", внедрение которого привело к снижению соотношения затраты-полезность в 6 раз.

Внедрение современной технологии ведения группы всех зарегистрированных больных БА привело к снижению соотношения затраты-эффективность более чем в 2 раза.

Клинико-экономический анализ эффективности современной технологии ведения больных БА, проведенный в условиях внедрения локальной противоастматической программы методами определения полной стоимости болезни, анализа затраты-полезность и затраты-эффективность позволил определить стоимость БА для Лесного в пересчете на 1 жителя и 1 больного БА; показал экономическую эффективность отечественных противоастматических препаратов и новый подход к определению затратной эффективности современной технологии ведения больных БА.

Согласно современным представлениям об организации помощи больным бронхиальной астмой (БА) [1,2], успех в лечении этого заболевания во многом зависит от того, как адаптированы руководства по ведению больных БА к условиям местного здравоохранения.

В соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики БА [1,2] в Лесном Свердловской обл. в связи с неблагоприятной ситуацией по БА в 2000 г. по заказу администрации Центральной медико-санитарной части № 91 (ЦМСЧ) была разработана и вне-

дрена локальная программа (ЛП) помощи больным БА, предусматривающая проведение эпидемиологических и фармакоэкономических исследований.

Ядром ЛП явилась современная технология ведения больных БА (технология) [1,2], включавшая:

- обучение больных астмой,
- оценку и мониторинг тяжести БА,
- устранение воздействия факторов риска астмы,
- разработку индивидуальных планов длительной медикаментозной терапии,

- разработку планов лечения обострения,
- обеспечение регулярного наблюдения.

По данным литературы [1–4], эффективность внедрения данной технологии оценивалась по числу вызовов скорой медицинской помощи (СМП) и госпитализаций по поводу БА, первичной инвалидизации, заболеваемости и смертности, а также с помощью методов фармакоэкономического анализа. Так, например, в исследованиях *В.С.Ермакова* [5] использовался анализ прямых затрат; в работах *Б.Л.Медникова* [6] изучалась стоимость БА с определением прямых и непрямых затрат; в исследованиях *Е.В.Просековой* [7] применялся анализ стоимость–эффективность и стоимость–польза для доказательства эффективности базисной фармакотерапии и иммунотропной терапии при БА у детей.

В связи с этим целью настоящего исследования явились определение полной стоимости лечения БА у взрослых с учетом данных распространенности БА в Лесном и оценка экономической эффективности современной технологии ведения больных БА методами затраты–полезность и затраты–эффективность в условиях внедрения ЛП.

Материалы и методы

Исследование проводилось в Лесном с численностью взрослого населения 46 500 человек.

По данным проведенных в 2000 г. эпидемиологических исследований, распространенность БА в Лесном составила в возрастной группе 20–59 лет 5,4%; в группе 18–74 лет 5,7%.

Медицинская помощь больным БА оказывалась в единственном лечебном учреждении — ЦМСЧ. Амбулаторный прием вели участковые, цеховые терапевты и пульмонолог заводской поликлиники. Неотложная помощь оказывается бригадами СМП, а также в приемном отделении и терапевтическом стационаре.

Перед внедрением ЛП, в 1999 г. в городе было зарегистрировано 353 больных БА, во второй половине 2002 г. — 636 больных астмой.

Отпуск противоастматических лекарственных средств (ПАЛС) больным БА производится по бесплатным рецептам в центральной аптеке. ПАЛС, отпущенные по бесплатным рецептам, оплачиваются администрацией города без задержек. Перечень ПАЛС составляется администрацией ЦМСЧ с учетом мнения экспертов и утверждается городской администрацией. Ежегодно данный перечень пересматривается. В 2000 г. в перечень были включены отечественные ПАЛС: бенакорт, сальбен, сальтос, сальгим. В 2002 г. 64% больных БА получали базисную ингаляционную терапию, основу которой составили отечественные препараты. Согласно плану материально-технического обеспечения ЛП, финансовая нагрузка была распределена между бюджетом города (бесплатное лекарственное обеспечение), ЦМСЧ (закупка спирографов, пикфлоуметров, спейсеров, небулайзе-

ров, противоаллергенных чехлов и воздухоочистителей для поликлиники и стационара) и больными БА, которые имели возможность приобрести через аптечную сеть недорогие индивидуальные средства профилактики, диагностики (пикфлоуметры "Пульмотест") и доставки лекарств (универсальный спейсер, небулайзер "Вояж").

В соответствии с методологией фармакоэкономического анализа [8] расчет полной стоимости болезни производится по формуле:

$$COI = DC + IC,$$

где COI — показатель стоимости болезни, DC — прямые затраты, IC — косвенные (непрямые) затраты.

В прямые затраты в данном исследовании были включены:

1. Амбулаторная помощь:
 - обследование больных БА в соответствии со стандартами оказания помощи больным неспецифическими заболеваниями легких (приказ Минздрава РФ № 300, 1998 г.) — общий анализ крови, мокроты и мочи, рентгенография легких, исследование функции внешнего дыхания, кожные пробы с аллергенами;
 - физиотерапевтические мероприятия;
 - визит к врачу.
2. Амбулаторная лекарственная терапия по поводу БА.
3. Стационарное обследование и лечение в терапевтическом отделении 4-го уровня.
4. Вызовы бригады СМП.

В не прямые затраты были включены:

1. Выплаты по больничным листам в связи с временной нетрудоспособностью.
2. Выплаты пенсий по инвалидности в связи со стойкой утратой трудоспособности по поводу БА.
3. Потери производства в связи с временной и стойкой утратой трудоспособности.
4. Неуплата налогов.

При определении полной стоимости астмы, максимально приближенной к действительности, необходимо учитывать распространенность заболевания и структуру выявленных при эпидемиологических исследованиях больных по тяжести течения БА и социальному статусу, так как эти факторы могут существенно влиять на стоимость БА.

Поэтому при отборе больных для изучения стоимости астмы были использованы данные, полученные в результате проведенных в Лесном эпидемиологических исследований по распространенности БА среди населения в возрасте 18–74 лет.

Была определена структура выявленных при этом больных БА по степени тяжести, социальному статусу, полу и возрасту (табл.1).

В соответствии со структурой больных БА, выявленных при эпидемиологических исследованиях, была подобрана практически идентичная по данным признакам группа больных для изучения стоимости астмы: группа-модель 1.

Таблица 1

Распределение больных БА, выявленных при эпидемиологических исследованиях по степени тяжести и социальному статусу (средний возраст — 44,5 года; женщин — 41; мужчин — 19; n=60)

Степень тяжести	Абс.	Отн.	Социальный статус	Абс.	Отн.
Легкое интермиттирующее	27	45%	Работающие	42	70%
Легкое персистирующее	14	23%	Пенсионеры	8	13%
Средней тяжести	12	20%	Инвалиды	6	10%
Тяжелое	7	12%	Учащиеся	3	5%
			Безработные	1	2%

Отобранные больные наблюдались в течение 1 года (в период с 2000 по 2002 г.) специалистом по БА в среднем 1 раз в 3 мес.

Во время первичной и последующих контрольных консультаций проводилось индивидуальное обучение современной технологии лечения и профилактики БА, назначение и коррекция базисной терапии по ступенчатому принципу, фиксировались текущие прямые и не прямые затраты, одновременно собиралась информация по прямым и непрямым затратам за год, предшествующий началу обучения, элиминационным мероприятиям и базисной терапии.

Анализ стоимость–полезность проводился для экономического обоснования включения отечественного препарата "Бенакорт" в перечень ПАЛС, отпускаемых по бесплатным рецептам.

В группу исследования методом случайной выборки из 80 больных персистирующей БА, получавших базисную терапию импортными ингаляционными и/или системными глюкокортикостероидами (ГКС), были включены 20 больных.

Больные этой группы характеризовались низким уровнем обученности, отсутствием навыков техники ингаляции через спейсер, у 10% больных имелись признаки кандидоза ротоглотки.

Распределение больных по степени тяжести БА в исследуемой группе: легкая персистирующая у 6

больных, средней тяжести у 7 больных, тяжелая персистирующая у 7 больных.

Для оценки качества жизни использовали краткий международный специализированный опросник по БА — AQ20, переведенный на русский язык [9].

Расчет затраты–полезность проводился по формуле:

$$CUA = \frac{DC+1}{CUt},$$

где CUA — соотношение затраты/полезность, Ut — утилитарность (полезность) [8].

Для доказательства эффективности применяемой технологии лечения и профилактики БА, в первую очередь для заказчика — администрации ЦМСЧ, был применен анализ затраты–эффективность. При данном типе анализа в качестве единиц эффективности обычно используют годы сохраненной жизни или предотвращенные случаи смерти [8], или дни без симптомов болезни. Нами предложен в качестве единицы эффективности переход на ступень терапии БА. Методологически это решается балльной оценкой каждой ступени терапии БА.

Учитывая идеальный результат терапии — переход на I ступень (это возможно в случае эффективных элиминационных мероприятий), данный уровень оценивается 4 баллами, далее II ступень — 3 балла, III ступень — 2 балла, IV ступень — 1 балл.

Таблица 2

Непрямые затраты на 1 больного БА в год до и после внедрения технологии (Лесной, 2000–2001 г.), долл. США

Степень тяжести	Временная нетрудоспособность		Стойкая нетрудоспособность		Потери производства		Неуплата налогов		Итого	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
Легкая интермиттирующая	16,8	0,4	0	0	19,9	0,4	10,2	0,2	46,9	1,0
Легкая персистирующая	36,1	0	0	0	39,5	0	17,1	0	92,7	0
Средней тяжести	66,2	17,3	0	0	64,9	18,4	33,4	9,5	164,5	45,2
Тяжелая	5,5	0	44,4	44,3	116,8	123,4	60,1	63,5	226,8	231
В среднем ...	31	4	11	11	60	36	30	18	132	69

Поддерживающая (амбулаторная) лекарственная терапия БА на 1 больного БА в год (долл.)

Степень тяжести	В.С.Ермаков, 1996		Л.С.Федосеева, 1999 (отечественные препараты)	Е.К.Бельтюков, 2000 (отечественные препараты)
	импортные препараты	отечественные препараты		
Легкая	150	42	37,5	Интермиттирующая — 8,4 Персистирующая — 49,3
Средней тяжести	173	62	43,5	66,8
Тяжелая	292	126	86	146,3
В среднем ...	205	77	56	68

В группе больных БА в соответствии с распределением больных по ступеням терапии и умножением на определенное для каждой ступени количество баллов определяется сумма баллов (единиц эффективности).

После внедрения технологии в данной группе изменяется соотношение ступеней терапии. Это изменение отражается на сумме баллов, которая также изменяется.

Анализ затраты–эффективность предполагает расчет затрат на единицу эффективности [8] по следующей формуле:

$$CEA = \frac{DC+1C}{Ef},$$

где CEA — соотношение затраты/эффективность, Ef — эффективность, в данном случае — переход на ступень терапии.

Результаты и обсуждение

В результате анализа полученных данных в исследуемой группе-модели 1 ($n=60$) прямые затраты до внедрения технологии составили 8110 долл., не прямые — 6126 долл. Таким образом, полная стоимость БА в группе-модели 1 за год составила 14 236 долл.

Предполагаемое количество больных БА в Лесном с учетом распространенности 5,67% и численности взрослого населения 46 500 человек составляет 2637 человек.

Экстраполируя стоимость БА 14 236 долл. США для 60 больных на предполагаемое количество больных астмой в городе 2637 человек, можно определить полную стоимость БА для Лесного, которая составила 625 672 долл. При расчете на 1 жителя города стоимость БА составляет 13 долл., а на 1 больного астмой приходится 237 долл.

В результате внедрения технологии у 60 больных группы-модели 1 экономические показатели существенно изменились: суммарная стоимость болезни уменьшилась до 6531 долл.

Анализ структуры стоимости БА показывает преобладание прямых затрат (59%) над непрямыми (41%), что соответствует данным литературы [1,6]. В структуре прямых затрат преобладают затраты на стационарное лечение (63%) и лекарственную терапию (27%), в структуре не прямых — потери производства (45%), временная нетрудоспособность (24%) и связанная с ней неуплата налогов (23%). Анализ структуры не прямых затрат в расчете на 1 больного в год показывает, что внедрение технологии приводит к их существенному снижению (табл.2).

Прямые затраты на 1 больного БА в год (долл.)

Степень тяжести	В.С.Ермаков, 1997		Е.К.Бельтюков, 2000 (преимущественно отечественные препараты)
	импортные препараты	отечественные препараты	
Легкая	412	54	22,1 интермиттирующая 55,1 персистирующая
Средней тяжести	1095	141	111,5
Тяжелая	2514	369	234
В среднем ...	1340	188	106

Определение суммы единиц эффективности до и после внедрения технологии

Степень терапии	Баллы	До внедрения технологии		После внедрения технологии	
		количество больных	сумма баллов	количество больных	сумма баллов
IV	1	7	7	5	5
III	2	12	24	9	18
II	3	5	15	7	21
I	4	6	24	9	36
Итого...			70		80

Затраты на амбулаторную лекарственную терапию с использованием отечественных противоастматических препаратов (бенакорт, сальбен, сальтос), по данным В.С.Ермакова [5], Л.С.Федосеевой [11] и Е.К.Бельтюкова, оказались меньше по сравнению с затратами на терапию с импортными препаратами (табл.3).

Стоимость стационарного лечения 1 больного в год, затраты на вызовы СМП также оказалась ниже в случае применения современной технологии лечения с использованием отечественных препаратов, что в целом привело к снижению прямых затрат (табл.4).

Оценка структуры затрат на лечение БА, безусловно, дает представление об эффективности применяемых технологий. Однако с точки зрения доказательной медицины этого недостаточно. Поэтому для доказательства эффективности отечественного препарата "Бенакорт", который использовали для базисной терапии большинство зарегистрированных по обращаемости и внесенных в регистр больных с персистирующей БА, был применен анализ затраты-полезность.

При подсчете ответов по опроснику AQ20 у 20 больных БА утилитарность $Ut1$ (до лечения бенакортом) составила 3,65; $Ut2$ — после лечения бенакортом в течение 1 года — 13,25.

Далее, определив прямые и не прямые затраты на больных БА данной группы ($n=20$) до и после лечения бенакортом, были рассчитаны затраты за 1 год качественной жизни, которые снизились в результате применения технологии с бенакортом с 2349 до 367,5 долл. (в 6 раз).

Для оценки эффективности технологии за 2,5 года на уровне всех зарегистрированных в Лесном по обращаемости и внесенных в регистр больных БА была сформирована группа-модель 2 ($n=30$).

Перед внедрением программы в Лесном по данным обращаемости в городе было зарегистрировано 353 больных БА и при осмотре этих больных специалистом по БА была выявлена следующая структура по степеням терапии: I степень — 65 (18,4%); II

степень — 64 (18,2%); III степень — 137 (38,8%); IV степень — 87 (24,6%).

Через 2,5 года (2002 г.) реализации программы количество зарегистрированных больных БА возросло до 636 человек: I степень — 191 (30%); II степень — 156 (24,5%); III степень — 187 (29,5%); IV степень — 102 (16%).

В соответствии со структурой степеней терапии до внедрения программы были подобраны 30 больных БА (группа-модель 2), структура степеней терапии которых через 2,5 года изменилась аналогично структуре 636 больных БА, зарегистрированных во второй половине 2002 г.: I, II, III и IV степени терапии до внедрения технологии — 6 (18,4%), 5 (18,2%), 12 (38,8%), 7 (24,6%) соответственно; в результате внедрения — 9 (30%), 7 (24,5%), 9 (29,5%), 5 (16%) соответственно. При этом распределение больных БА в группе-модели 2 по полу, возрасту и социальному статусу соответствовало таковому в группе больных по регистру.

Таким образом, применяя методику балльной оценки эффективности — переход на степень терапии, была определена сумма единиц эффективности до и после внедрения технологии, которая составила 70 и 80 ед. соответственно (табл.5).

Далее, определив прямые и не прямые затраты на больных БА группы-модели 2 ($n=30$) до и после внедрения технологии, были рассчитаны затраты на единицу эффективности (переход на степень терапии), которые составили до внедрения технологии 154 долл., после внедрения технологии 71 долл.

Таким образом, сравнение затрат на единицу эффективности (переход на степень терапии) при старой схеме терапии и новой технологии показывает более высокую эффективность, т.е. более чем в 2 раза меньшие затраты на единицу эффективности при использовании новой технологии лечения и профилактики БА.

Учитывая практически полную сопоставимость группы-модели 2 и группы больных БА, зарегистрированных по обращаемости, можно экстраполировать полученные данные по анализу затраты — эф-

фективность на всех больных БА, внесенных в регистр, в Лесном.

Полученные данные соответствуют результатам исследований зарубежных авторов [2], согласно которым соотношение стоимость — эффективность составляет от 1:2,5 до 1:7.

Необходимо отметить, что положительные экономические результаты внедрения технологии сопровождались улучшением таких показателей, как первичная инвалидизация, которая уменьшилась в 2 раза, и снижение смертности до нуля в первый же год реализации ЛП.

Заключение

Клинико-экономический анализ эффективности современной технологии ведения больных БА был проведен в условиях локальной противоастматической программы с учетом результатов эпидемиологических исследований и данных регистра больных БА.

Была определена полная стоимость БА для Лесного, а также на 1 жителя города и 1 больного БА.

Была обоснована экономическая целесообразность применения отечественных препаратов, в частности бенакорта, методом затраты — полезность с использованием краткого специализированного опросника по качеству жизни больных БА — AQ20.

При анализе затраты—эффективность в качестве единицы эффективности был предложен переход на ступень терапии и показана экономическая эффективность современной технологии ведения всей группы больных БА, зарегистрированных в Лесном с 1999 по 2002 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / Аксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б. и др. М.: Ньюдиамед; 2000.
2. Бримкулов Н.Н., Jones P. W., Калиева А.Д. Валидизация русской версии краткого опросника AQ20 для исследования качества жизни у больных астмой. Пульмонология 1993; 3: 14–20.
3. Ермаков В.С., Соколов А.С., Корчагин В.П. Фармакоэкономическая эффективность применения отечественных противоастматических препаратов в лечении больных бронхиальной астмой: Метод. рекомендации / Под ред. А.Г.Чучалина. М.; 1997.
4. Медников Б.Л. Экономические аспекты в пульмонологии. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т.1: гл. 14. 501–509.
5. Огородова Л.М., Ленская Л.Г., Абазова Ф.И. и др. Оптимизация лечения больных как результат реализации антиастматической программы в Томской области. Вестн. межрегион. ассоц. "Здравоохран. Сибири" 2001; 2: 14–16.
6. Просекова Е.В. Иммунотропная терапия при бронхиальной астме у детей и ее фармакоэкономическая оценка: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2000.
7. Пунин А.А., Старовойтов В.И., Ковалева С.В. и др. Итоги реализации положений GINA в практическое здравоохранение. Пульмонология 2001; 3: 69–72.
8. Федосеева Л.С. Медико-экономическая эффективность оказания лечебной помощи больным бронхиальной астмой в амбулаторно-поликлинических условиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2001.
9. Чучалин А.Г., Пыжева Е.С., Колганова Н.А. Социально-экономическая значимость заболеваемости бронхиальной астмой и ее стоимостное определение. Экономика здравоохран. 1997; 4: 29–37.
10. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2002.
11. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Publ. N 45-3659. Washington: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health; 1995.

Поступила 09.12.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–002.17–073.75:681.3

А.Г.Чучалин, П.М.Котляров, С.Г.Георгиади

РЕНТГЕНОГРАФИЯ И КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Научно-исследовательский институт пульмонологии Минздрава РФ; кафедра рентгенологии и ультразвуковой диагностики Института повышения квалификации ФУМБиЭП Минздрава РФ

RADIOGRAPHY AND COMPUTED TOMOGRAPHY IN DETECTION OF VARIOUS TYPES OF IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIA

A.G.Chuchalin, P.M.Kotlyarov, S.G.Georghiadi

Summary

Results of radiography and computed tomography (KT) of 38 patients with various morphological types of idiopathic interstitial pneumonia were analyzed. Differentiated diagnosis of various types of the idiopathic interstitial pneumonia at the initial stage of the disease was found to be difficult but test therapy and CT monitoring

make possible to reject or confirm the idiopathic interstitial fibrosis which is one of the most frequent and hardly treated types of the pneumonia. At the advanced stage, when significant destructive lesions of the lung parenchyma take place, the CT was quite specific and sensitive to specify the disease's nature that allowed to avoid the lung tissue biopsy.

Резюме

Проанализированы данные рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) 38 больных с идиопатическими интерстициальными пневмониями различной морфологической формы. Установлено, что в начальной фазе развития болезни проведение дифференциальной диагностики различных видов идиопатических интерстициальных пневмоний затруднительно, однако пробное лечение и динамический КТ-мониторинг дают возможность исключить или подтвердить идиопатический интерстициальный фиброз — один из наиболее частых и трудных для лечения видов пневмонии. В стадии разгара, значительных деструктивных изменений легочной паренхимы КТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в уточнении природы болезни, что позволяет избежать биопсии легкого.

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) — группа заболеваний, относящихся к диффузным заболеваниям паренхимы легких известной и неизвестной этиологии, характеризующиеся прогрессирующим фиброзом в интерстициальной ткани легкого, альвеолитом. Частота возникновения болезни в популяции составляет 5–7 пациентов на 100 000 населения. Традиционная рентгенодиагностика ИИП и различных ее форм затруднена [1–3]. Рентгенологические изменения на рентгенограммах легких трактуются как синдром Хаммена–Рича, т.е. идиопатический фиброзирующий альвеолит. Однако, как показали последние морфологические исследования, синдром представляет неоднородную группу заболеваний с различным прогнозом выздоровления. ИИП на основании гистоморфологических данных подразделяют на обычную интерстициальную пневмонию (ОбИП) — синонимы: идиопатический фиброз легкого, идиопатический фиброзирующий альвеолит; десквамативную (ДИП), острую (ОсИП), неспецифическую (НИП) интерстициальные пневмонии; облитерирующий бронхиолит с организующей пневмонией (ОБОП) — синоним: криптогенная организующая пневмония; интерстициальная болезнь легких, болезнь респираторных бронхиол (БРБ). ОбИП — наиболее часто встречающаяся в клинической практике, на долю которой приходится 70–90% всех интерстициальных пневмоний [5–9]. Только 10–15% больных “отвечают” на терапию, остальные умирают в ближайшие 5 лет, что сопоставимо со смертностью от рака легкого. Прогноз других видов ИИП более благоприятный, однако смертность при некоторых достигает 10–15%. Клиника ИИП сходна с целым рядом других заболеваний и не отличается специфичностью — субфебрилитет, непродуктивный кашель, одышка, потеря массы тела. Ввиду относительной редкости ИИП, отсутствия специфических симптомов, настороженности клиницистов заболевание распознается на поздних стадиях развития.

Целью работы был поиск рентгенологических дифференциально-диагностических признаков различных видов ИИП.

Проведен ретроспективный анализ данных рентгенологического исследования 38 больных с ИИП. У

14 больных наблюдалась ОбИП, у 3 пациентов — НИП, у 4 — ОБОП, у 3 больных — ДИП, у 5 — ОсИП, у 9 — БРБ. Диагноз верифицирован при биопсии легкого (34), на секции (4).

Рентгенологические исследования состояли из обзорной рентгенографии легких по стандартной методике, рентгенокомпьютерной томографии органов грудной клетки, дополнявшейся алгоритмом высокого разрешения (КТВР) [4]. В программу исследования входило изучение по показаниям региональной вентиляции легких — КТ зоны интереса на вдохе и на выдохе.

Как показал анализ обзорных рентгенограмм, общим для всех видов ИИП было двустороннее усиление легочного рисунка в нижних долях обеих легких (рис.1).

Для ОбИП была характерна локализация изменений в нижнебазальных отделах, крупнопетлистая,

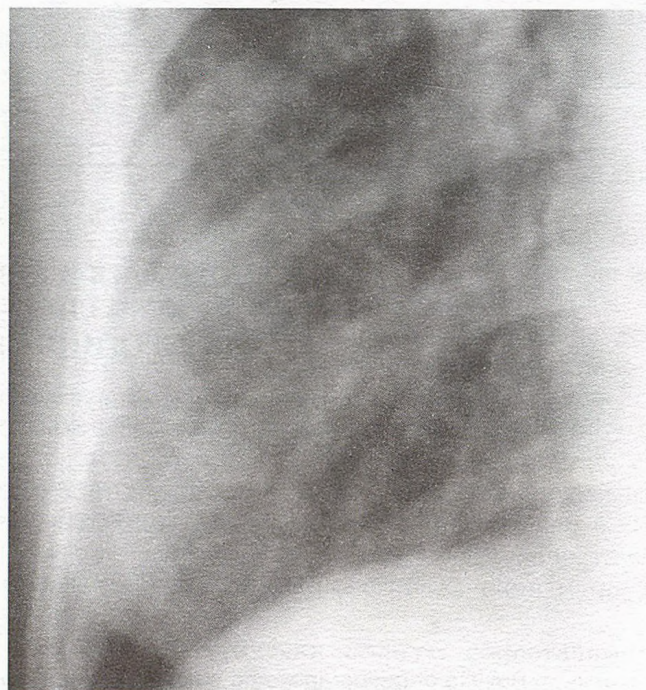


Рис.1. Прицельная рентгенограмма правого легкого. Усиление, деформация легочного рисунка в нижней доле у больного ОсИП.



Рис. 2. ОБИП — усиление, деформация легочного рисунка в нижних долях, кистозные изменения, "обрубленность", расширение легочных стволочков, гипервентиляция верхних долей.

тяжистая деформация легочного рисунка. При необратимых фиброзных изменениях наблюдались увеличение плотности корней легких, "обрубленность" стволочков легочных артерий, исчезновение мелких разветвлений, визуализация крупных "кист" в периферических отделах, уменьшение в объеме нижних долей, подчеркнутость междолевых щелей, утолщение листочков плевры. Диагностический мониторинг в течение 1–3 лет 13 больных выявил отрицательную динамику процесса. В периферических отделах исчезал сосудистый рисунок, структура корней не прослеживалась, расширялись и становились "обрубленными" стволочки легочных артерий, нижние доли легких уменьшались в объеме, возникала гипервентиляция верхних долей (рис. 2).

ОБОП отличался появлением на фоне усиленного легочного рисунка инфильтративных изменений, которые локализовались субплеврально, в реберно-диафрагмальных углах. Корни легких прослеживались неотчетливо, сосудистый рисунок сохранялся. Уменьшение нижних долей легких не наблюдалось (рис. 3, а, б).

У 3 больных отмечалась подчеркнутость междолевых щелей. Макроструктура легких восстанавливалась после проведенного лечения. У 2 больных наблюдался рецидив заболевания в течение ближайших 1–3 лет.

У больных с ОсИП, ДИП, НИП на рентгенограммах выявлялось различной степени усиление легочного рисунка, на фоне которого прослеживались мелкоочаговые (2–3 мм) тени, усиление плотности корней. У 1 больного с ОсИП рентгенологическая картина напоминала ОБОП — имелись тени инфильтратов. В процессе лечения определялась положительная динамика, иногда полное восстановление макроструктуры легкого (см. рис. 3, б).

Характерна рентгенологическая картина болезни респираторных бронхиол. На фоне перибронхиаль-

ных муфт, утолщения стенок бронхов выявлялось диффузно-очаговое усиление легочного рисунка по мелко-, крупнопетлистому типу, участки эмфиземы (рис. 4). У части пациентов наблюдалось уплотнение корней, уменьшение в объеме нижних долей, что указывало на фиброз легких, нередко сопровождавшийся панацинарной эмфиземой.

После прекращения курения, лечения кортикостероидами макроструктура легких может восстановиться полностью или частично. Редукция артериального русла, уменьшение долей, нарушение макроструктуры корней определялись при неблагоприятном развитии болезни (6 больных).

Распознать вид ИИП по данным первичного рентгенологического исследования затруднительно. Отсутствие положительной динамики после терапии кортикостероидами указывает, как правило, на интерстициальную пневмонию, положительная динамика предполагает другие виды ИИП. Аналогичную

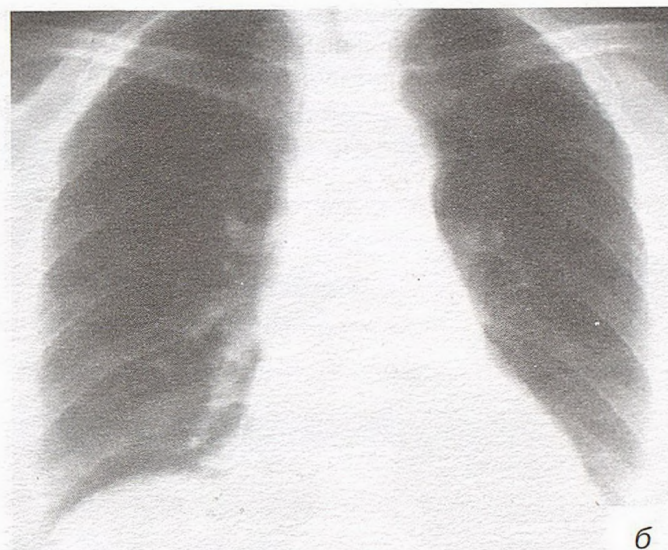
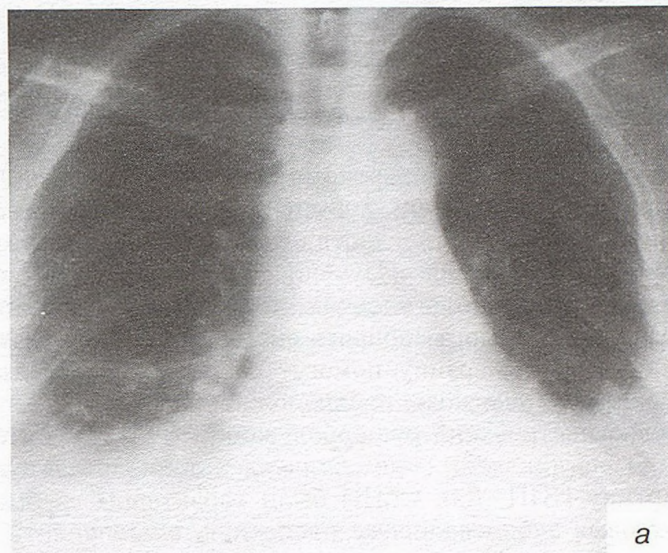


Рис. 3. ОБОП — на фоне усиленного легочного рисунка двусторонние инфильтративные изменения, визуализация междолевой щели слева (а), б — после лечения — восстановление макроструктуры легкого.

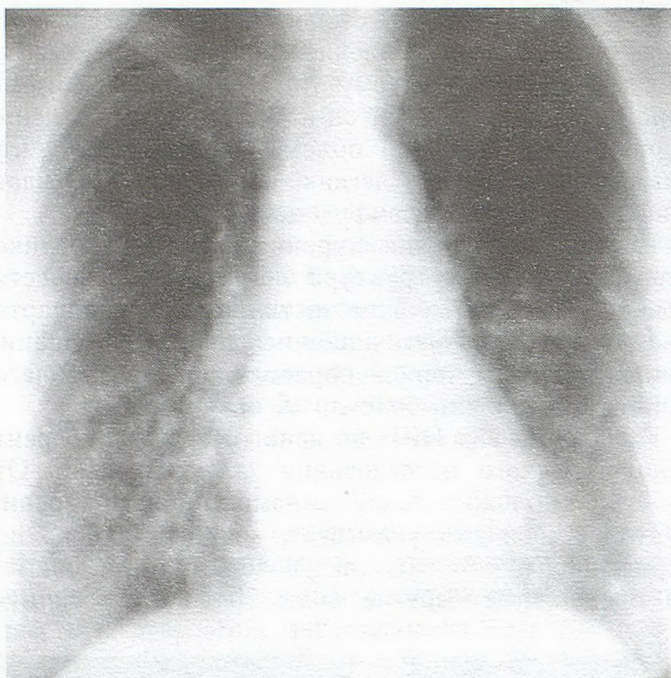


Рис.4. БРБ — деформация легочного рисунка, уплотнение корней, эмфизема, мелкоочаговые тени, утолщение стенок бронхов, уменьшение числа сосудов.

рентгенологическую картину могут давать васкулиты различной этиологии, легочная форма саркоидоза, прием некоторых лекарств, ревматоидный артрит, другие заболевания. Изучение данных предшествовавших рентгенологических исследований, умение врача-рентгенолога собирать анамнез, анализировать клиническую картину помогут сориентироваться в правильном диагнозе, предположить дифференциально-диагностический ряд заболеваний.

КТ легких дает более тонкую, детализированную картину ИИП. Для ОБИП были характерны грубые, очаговые субплевральные наслоения, очаги уплотнения легочной ткани, кисты, расположенные в наружных отделах легких (0,4–3,5 см и более), интерстициальный, перибронхиальный фиброз (рис.5).



Рис.5. КТ больного с ОБИП (срез 10 мм) — интерстициальный, перибронхиальный фиброз, субплевральные уплотнения легочной ткани, кисты, редукция сосудистого рисунка.

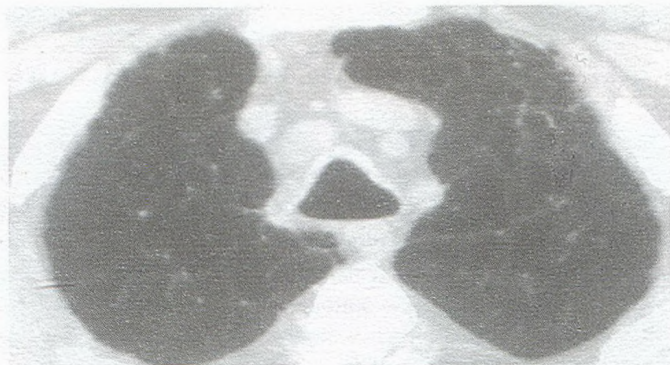


Рис.6. КТВР (срез 1 мм) — третья стадия развития ОБИП — "сотовое" легкое.

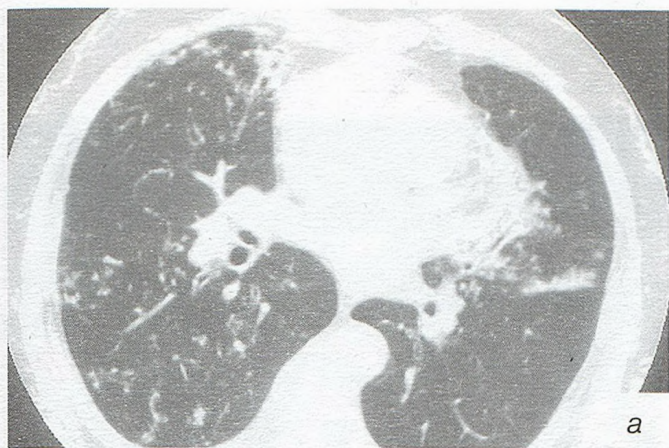
У 2 пациентов были поражены как нижние, так и верхние доли. На начальных этапах развития болезни у 8 больных визуализировались очаги "матового стекла", которые в последующем увеличивались, постепенно замещаясь фиброзом, кистами. Изменения легочной ткани были необратимы, нарастали, формировалось "сотовое" легкое. ОБИП протекает преимущественно в фазе организации — возникающие экссудативные изменения быстро переходят в необратимые фиброзные.

В развитии болезни можно выделить 3 стадии. Первая характеризуется появлением очажков размером 2–3 мм, зон "матового стекла"; вторая стадия отличается возникновением в периферических отделах легкого разнокалиберных кист (до 3–4 см и более), тракционных бронхоэктазов (4–5 мм и более), усилением легочного рисунка за счет интерстициального перибронхиального фиброза, нарастанием субплевральных напластований, мелкоочаговых уплотнений легочной ткани. В третьей стадии на фоне фиброза происходят замещение легочной ткани кистами, уменьшение нижних долей, эмфиземой или переходом процесса на верхнюю долю (рис.6).

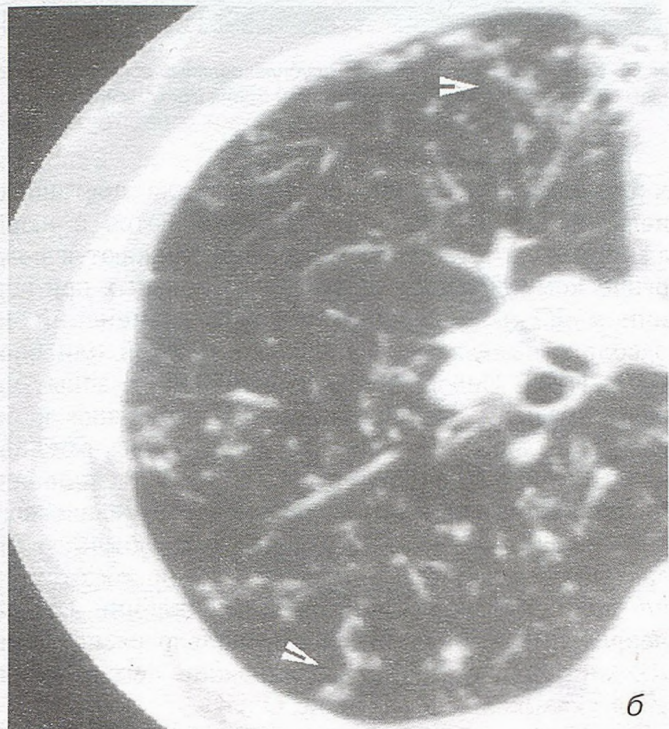
Первую стадию ОБИП трудно отдифференцировать от других видов ИИП, вторая и третья довольно характерны в КТ-изображении. Во второй и третьей стадиях на КТ определялись лимфоузлы средостения (паратрахеальной, бронхопульмональной групп) размером 0,9–2,5 см. По мере нарастания деструктивных изменений легочной ткани исчезало изображение периферических сосудов.

БРБ проявлялась усилением легочного рисунка, утолщением стенок мелких, средних и крупных бронхов. Визуализировались эмфизематозно-вздутые участки (воздушные ловушки), поля "матового стекла", центроlobулярные плотные очажки размером до 1 см, отображающие воспалительные изменения в респираторных бронхиолах, альвеолярных ходах. Изменения локализовались в периферических отделах легкого (рис.7,а,б,в). Прогрессирование болезни приводит к разрушению межальвеолярных перегородок, формированию фиброза, эмфиземы, уменьшению нижних долей.

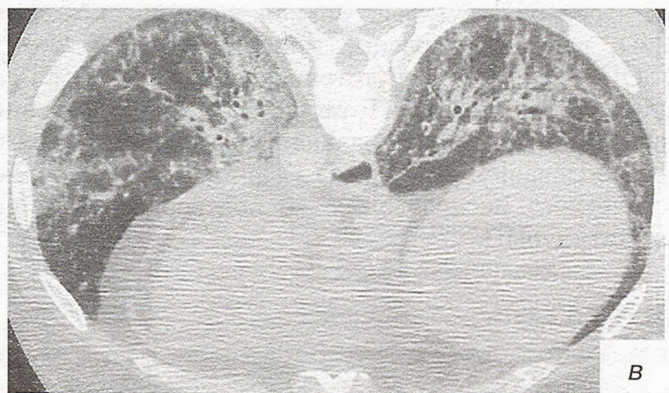
КТ-семиотика БРБ довольно характерна, однако окончательное заключение следует давать по данным



а



б



в

Рис.7. Болезнь респираторных бронхиол. а — КТВР: признаки бронхиолита — визуализация мелких бронхиол, мелкоочаговые центрилобулярные уплотнения; б — крупный план (стрелки); в — КТВР — перибронхиальный, интерстициальный фиброз, бронхиолит.

динамического мониторинга — уменьшении изменений после прекращения курения, лечения. Необходимо помнить о других видах бронхиолитов, проводить дифференциальную диагностику.

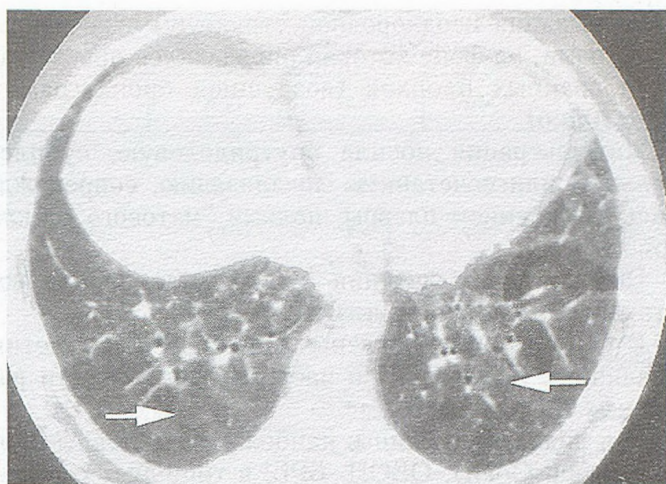


Рис.8. КТВР (срез 1 мм). ДИП — зоны "матового стекла", соответствующие воспалительным изменениям в альвеолах (стрелки).

При ДИП в базальных отделах формировались очаги "матового стекла", линейно-сетчатое усиление легочного рисунка, единичные мелкие кисты периферических отделов (рис.8).

НИП выявлена у 3 больных. КТ выявила двусторонние зоны "матового стекла", усиление легочного рисунка за счет перибронхиального, интерстициального компонента, инфильтративные изменения в субплевральных отделах легкого. После лечения наблюдалась положительная динамика: рассасывание интерстициальных, перибронхиальных, инфильтративных изменений. Лимфаденопатии, дезорганизации сосудистого рисунка при НИП, ДИП не наблюдалось.

ОСИП (5 больных) отличалась кистозно-фиброзными деструктивными изменениями на фоне зон "матового стекла", инфильтрации альвеолярной ткани (рис.9).

У 1 больного, несмотря на проводимое лечение, появились тракционные бронхоэктазы, субплевральные кисты, необратимые изменения в интерстициальной ткани. В отличие от ОБИП эти нарушения носили ограниченный характер, сочетались с зонами "матового стекла".

ОБОП возникает при распространении воспалительного процесса с респираторного тракта на альвеолы. В базальных отделах легких наблюдалась

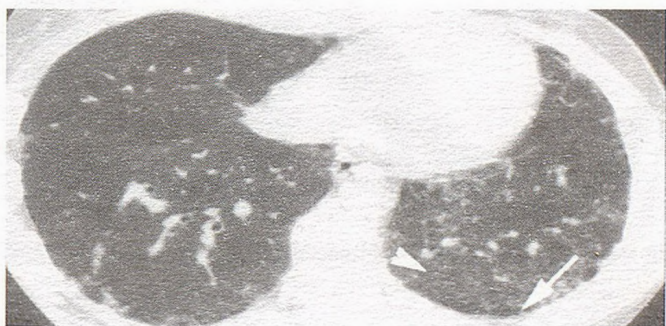


Рис.9. КТВР (срез 1 мм). ОСИП — поля "матового стекла", единичные кисты, утолщение межалвеолярных перегородок, инфильтрация альвеолярной ткани.

инфильтрация неоднородной структуры с нечеткими контурами, на фоне которой определялся просвет дилатированных бронхов (воздушная бронхограмма) (рис.10,а,б).

Инфильтрация носила внутридолевую, субплевральную или сочетанную локализацию, сопровождалась утолщением плевры, полями "матового стекла" (рис.11).

Под влиянием лечения происходило полное восстановление макроструктуры легкого.

В таблице представлены типичная КТ-семиотика различных видов ИИП и частота выявляемости различных признаков.

Как видно из таблицы, наиболее характерны изменения при ОБИП, ОБОП, БРБ: в типичных ситуаци-

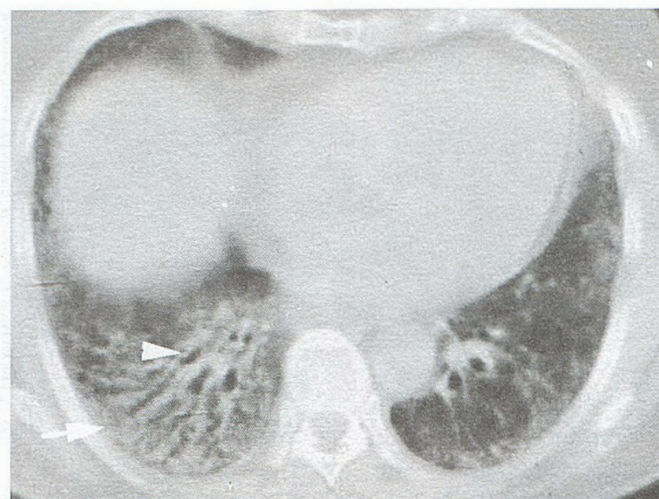
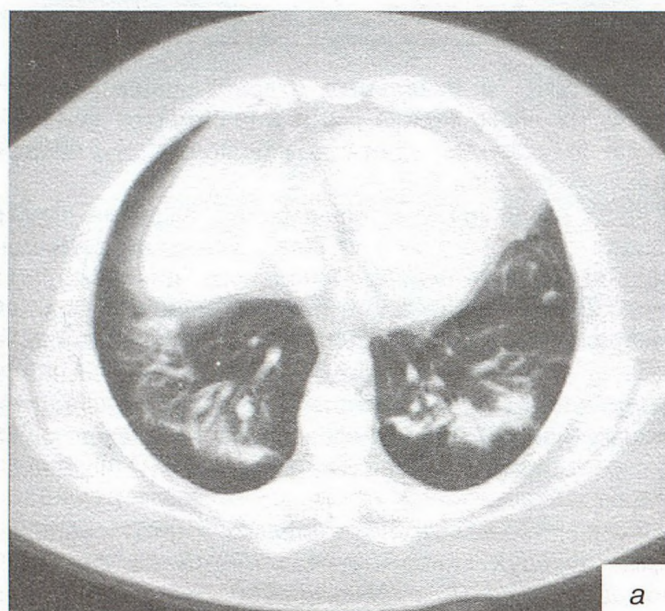


Рис.11. КТВР (срез 1 мм). ОБОП — субплевральные зоны инфильтративных изменений, симптом "воздушной бронхограммы" (стрелки).



а



б

Рис.10. КТ (срез 10 мм). ОБОП. а — инфильтративные изменения в нижних отделах легких, на фоне инфильтрата прослеживается просвет бронха; б — восстановление макроструктуры после лечения.

ях результаты КТ дают основания для постановки диагноза. ОсИП, ДИП, НИП различаются в нюансах, умение учитывать которые приближают к нозологическому диагнозу. У 16 (42%) больных при первичном КТ-исследовании картина изменений не позволяла высказаться определенно о той или иной форме ИИП. Симметричность изменений, зоны "матового стекла", усиление легочного рисунка в базальных отделах не являлись специфическими признаками определенного вида ИИП. Исчезновение или положительная динамика после специфического лечения дает возможность исключить обычную интерстициальную пневмонию. В то же время отсутствие положительной динамики, появление грубых плевральных наслоений, субплеврально расположенных кист, нарастание дезорганизации легочного рисунка указывали на развитие ОБИП.

Таким образом, проведенное исследование показало, что в 52% КТ дает возможность предположить ИИП, главным образом, типичные случаи ОБИП, ОБОП, БРБ. При отсутствии специфической КТ-семиотики вариант ИИП уточняется после лечения, проводится дифференциальная диагностика с другими заболеваниями. Одна из главных задач рентгенологического исследования — подтвердить или исключить ОБИП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева О.Е., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. Рус. мед. журн. 1998; 6 (4): 228–241.
2. Дмитриева Л.И., Шмелев Е.И., Степанян И.Э., Апаев А.Т. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких. Вестн. рентгенол. 2000; 2: 9–17.
3. Китаев В.В., Репик В.И., Власова И.С. Компьютерная томография при идиопатическом фиброзирующем альвеолите (болезни Хаммена-Рича). Там же 1989; 1: 82–84.
4. Тюрин И.Е. КТ высокого разрешения в диагностике заболеваний органов дыхания. Мед. визуализация 1999; 3: 36–44.
5. Харченко В.П., Котляров П.М., Глаголев Н.А. Методики компьютерно-томографических исследований в клинической практике. М.: 2000.

КТ-признаки различных видов ИИП

Структура	Признаки	ОБИП	ОСИП	ДИП	НИП	ОБОП	БРБ
Интерстиций	Усиление рисунка	+	++++	++++	++++	+++	+++
	Очаги	++	++	+++	++	++	+++
	Фиброз	+++++	++	+	+	—	+
Альвеолы	"Матовое стекло"	++	+++++	+++++	+++++	++	+
	Эмфизема	—	—	—	—	—	+++
	Инфильтрация	—	++++	—	++	+++++	—
	Кисты	+++	+++	++	+	—	—
	"Сотовое" легкое	+++++	+	+	+	—	—
Бронхи, терминальные отделы респираторного тракта	Перибронхиальная инфильтрация	—	++++	++	+++	+++++	++
	Бронхиолит	—	—	—	—	+++	+++++
	Дилатация	—	+	—	—	++	—
	Центрилобулярные очажки	—	++	—	—	—	++++
	Перибронхиальный фиброз	+++++	+	—	—	—	+
	Бронхоэктазы	+++	++	—	—	—	++
Плевра	Локальные напластования	+++++	—	—	—	—	—
	Утолщение равномерное	—	++++	++	+	+++++	—
Дезорганизация ангиоархитектоники	По периферии	++++	++++	—	—	—	—
	Периферия + центральные отделы	+++	++	++	+++	—	+++++
Аденопатия лимфоузлов средостения		++++	+	—	—	—	—
Локализация изменений	Субплеврально	+++++	+++	—	—	+++++	+++
	Центральное	—	++++	+++	+++	—	—
	Диффузное	++	++++	++	++	—	+++++
	Диффузно-очаговое	+	+++	++	++	++	+
Динамика	Излечение	—	+++	+++	+++	+++++	++++
	Положительная	+	++	++	++	—	++
	Отсутствует	+++++	+	—	—	—	+

Примечание. +++++ 80–100% больных, ++++ 60–80% больных, +++ 40–60% больных, ++ 20–40% больных, + менее 20% больных, — отсутствует.

- Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Абович Ю.А., Романова Е.А. Лучевая диагностика инфильтративных заболеваний легких (обзор). Радиология—практика 2000; окт.: 10–17.
- Hartman T.E., Swensen S.J., Hansell D.M. et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. Radiology 2000; 217 (3): 701–705.

- Muller N.L., Colby T.V. Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. Radio Graphics 1997; 17 (4): 1016–1022.
- Nishiyama O., Kondon Y., Taniguchi H. et al. Serial high resolution CT findings in nonspecific interstitial pneumonia (fibrosis). J. Comput. Assist. Tomogr. 2000; 24 (1): 41–46.

Поступила 16.04.02

О.А.Суховская, М.М.Илькович, В.А.Игнатъев

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Термин "качество жизни" (КЖ) впервые появился в 1920 г., однако вскоре был забыт и вновь стал использоваться в 60-х годах XX века после того, как ВОЗ расширила определение здоровья как состояния физического, психологического и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней (*"Health is not only the absence of infirmity and disease but also a state of physical, mental and social well-being"*) [36].

Результаты изучения КЖ позволяют сравнивать эффективность различных методов лечения и различных реабилитационных программ. КЖ — основной критерий оценки эффективности терапии в тех случаях, когда не выявлены существенные различия в клинико-лабораторных показателях между группами больных, включенных в протокол многоцентрового рандомизированного исследования. КЖ широко используется в эпидемиологических исследованиях для оценки состояния здоровья [13,36].

Оценки КЖ данные врачом и пациентом во многих случаях не совпадают. Однако, как оказалось, именно величина КЖ, измеренная с помощью заполненного больным опросника, коррелирует с выживаемостью онкологических больных [14,29]. Так, в частности, при немелкоклеточном раке легкого выявлена корреляционная связь между показателями КЖ и выживаемостью. Выживаемость выше у больных с хорошими показателями КЖ, если они не ухудшаются в первые 6 нед лечения [26].

Во многих развитых странах исследование КЖ является обязательным при апробации новых лекарственных средств, так как создание новых методов лечения и новых препаратов направлено в конечном итоге на продление жизни и улучшение КЖ больного [32].

Например, при обследовании больных раком легких, получающих эритропоэтин, было выявлено, что у большинства больных отмечалось повышение гемоглобина на 2 г/дл и более в течение 4 мес терапии. Параллельно с повышением гемоглобина повышались показатели КЖ, особенно в период повышения

гемоглобина с 8 до 12 г/дл [16]. Так как дальнейшего повышения показателей КЖ практически не происходило, было высказано предположение, что достижение уровня гемоглобина 12 г/дл и поддержание его на этом уровне является оптимальным. До проведения этих исследований врачи корректировали уровень гемоглобина только при его снижении до 8 г/дл, если признаки сердечной и легочной патологии не нарастали раньше [21,28].

Данные о КЖ могут помочь врачу более глубоко понять влияние заболевания на жизнь пациента, определить его индивидуальную реакцию на болезнь. Эта информация открывает новые возможности в преодолении больным нежелательных переживаний, выработке позитивного отношения к лечению [22].

В настоящее время общепринятым является изучение КЖ с помощью специальных анкет (опросников). Существуют общие опросники, которые могут быть использованы для оценки КЖ здоровых и больных при различных заболеваниях, специальные опросники — для определенного заболевания и частные, оценивающие влияние болезни и лечения на отдельные сферы жизни человека, например *Disability Assessment Scale* в *ISD-10*. В настоящее время зарегистрировано более 800 общих и специальных опросников, большинство из которых созданы в США, Канаде и Великобритании.

В нашей стране наибольшей популярностью пользуется *MOS 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36), содержащий всего 36 вопросов и прошедший адаптацию и валидацию в России. Он разработан в рамках международного проекта изучения КЖ. Официально зарегистрирован и рекомендован к применению в России ВОЗЛЖ-100 опросник (WHO-QOL), созданный ВОЗ с участием специалистов нашей страны, *MOS 12-Item Short-Form Health Survey* (SF-12), *Sickness Impact Profile* (SIP). В других странах широко применяются также *General Health Questionnaire* (GHQ), *Quality of Well-Being* (QWB) *Index*, *Nottingham Health Profile* (NHP), *Quality of Life Index* (QLI), *EuroQoL Index*, *MOS*

Functioning and Well-Being Profile (MOS-FWBP). Воспроизводимость и валидность этих опросников были проверены при различных заболеваниях.

SF-36 был создан на основе других опросников по изучению КЖ [35,36]. Одно из основных его достоинств — краткость. Он создавался в первую очередь для проведения эпидемиологических исследований и изучения достаточно представительных групп больных. В разных странах он применялся у больных сахарным диабетом, ишемической болезнью, инфарктом миокарда, панкреатитом, онкологическими заболеваниями и хроническими обструктивными заболеваниями легких — ХОЗЛ [15,16,30].

Опросник состоит из 8 шкал: ролевого физического функционирования, физического функционирования, боли, общего здоровья (эти шкалы объединяются в общую шкалу физического здоровья), шкал ролевого эмоционального функционирования, жизнеспособности, психологического здоровья и социального функционирования (суммарная шкала психологического здоровья). Каждое измерение высчитывается в соответствии со шкалой 0–100, при этом чем ниже балл, тем хуже КЖ.

В настоящее время проанализированы результаты исследования КЖ по SF-36 и опубликованы нормы в разных странах, а также значения показателей шкал у больных сахарным диабетом, гипертонической болезнью, почечной недостаточностью, инфарктом миокарда и депрессивными расстройствами [10,16,30].

Считается, что недостатком SF-36, как, впрочем, и любого общего опросника, является не высокая чувствительность к изменениям состояния здоровья в течение короткого периода времени (например, при оценке влияния какого-либо препарата, курс лечения которого составляет 2–4 нед). Поэтому общие опросники рекомендуют применять для оценки длительного эффекта от проводимой терапии, при проведении эпидемиологических исследований или в случае сравнения разных групп больных. Однако проведенные исследования SF-36 при оценке КЖ больных бронхиальной астмой (БА) показали, что это положение может быть опровергнуто. *J.Bousquet и соавт.* (1994) сравнили ОФВ₁, клинические характеристики и КЖ у 252 пациентов с астмой. Имелась значительная положительная корреляция между всеми шкалами качества жизни SF-36 и динамикой клинического течения болезни. 8 шкал опросника были сопоставлены с величиной ОФВ₁. Было показано, что чем выше шкалы SF-36, тем больше значения ОФВ₁. Имелись различия в КЖ больных БА разной тяжести, группами больных, принимающих и не принимающих кортикостероиды, пациентов с недавней госпитализацией и без нее.

Исследование больных БА, проведенное в НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, показало достаточную чувствительность этого инструмента [5]. Для больных БА было характерно снижение физического функционирования ($59,58 \pm 4,77$), шкалы жизнеспособности ($43,50 \pm 4,22$), социального

функционирования ($55,17 \pm 5,60$), психологического здоровья ($50,92 \pm 6,10$). Наиболее резко были снижены значения шкал ролевого физического функционирования и ролевого эмоционального функционирования. После проведенного лечения значения шкал достоверно повышались [5].

Больше всего анкет создано для изучения КЖ при онкологических заболеваниях, и около половины всех исследований по КЖ проведены у этой категории больных. На конференции Американского общества клинической онкологии и Национального института рака в 1990 г. было отмечено, что КЖ является вторым (после выживаемости) по значимости критерием оценки результатов лечения [31].

На русский язык переведен, адаптирован и разрешен к применению *EORTC QLQ-C30*. Этот опросник разработан группой изучения КЖ при Европейской организации исследования и лечения рака (*EORTC Quality of Life Study Group*) и широко применяется в разных странах в онкологической практике и, в частности, у пациентов с раком легкого. Многочисленные исследования показали, что *EORTC QLQ-C30* может использоваться независимо от типа онкологического заболевания [8,11]. Опросник содержит 30 вопросов и состоит из 5 шкал: физического, ролевого, эмоционального, когнитивного и социального благополучия, 3 шкал общей симптоматики (слабость, тошнота-рвота, боль), общей шкалы и 6 параметров.

Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) является также общим для онкологических заболеваний опросником, созданным в США. Этот опросник имеет основную анкету (27 вопросов) и специальные модули — дополнительные вопросы, которые отражают специфичные для конкретного онкологического заболевания процессы. КЖ по *FACT-G* рассчитывается по шкалам физического, эмоционального и социального благополучия в повседневной жизни. Существует русская версия *FACT-G* и модуля для больных раком легкого.

Для исследования больных БА создано около 20 опросников. Наиболее распространенными являются *Attitudes Asthma Questionnaire (AAQ)*, *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)*, *Childhood Asthma Questionnaires*, *Health Outcomes Institute Type scales: Asthma LIFE-A*. Переведен на русский язык опросник *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)* для взрослых и детей. *AQLQ* имеет 32 вопроса, которые оценивают КЖ взрослых пациентов с астмой в повседневной жизни. Он имеет 4 шкалы: симптомы (12 вопросов), шкала активности (11 вопросов), шкала эмоционального функционирования (5 вопросов), шкала окружения (4 вопроса). Проведенное исследование показало, что он достаточно чувствителен к состоянию больных с астмой и может применяться для оценки КЖ, связанного с обострением заболевания, а также для оценки эффективности проводимого лечения [25]. Исследование связи между КЖ (*AQLQ*), бронхиальной обст-

рукцией и неспецифической реактивностью бронхов было проведено и с помощью русской версии опросника AQLQ [2]. Показано, что большая часть показателей КЖ достоверно связано с ОФВ₁ и неспецифической реактивностью бронхов, что позволяет рекомендовать русскую версию для изучения КЖ у больных БА.

В 1999 г. проведена валидация русской версии краткого опросника AQLQ — AQ20 для исследования КЖ при БА. Показатели AQ20 сравнивались с показателями КЖ, полученными с помощью общего опросника SF-36 и специфического опросника AQLQ *E. Juniper*, а также данными вентиляционной способности легких [1,2]. Исследование корреляционных связей показало, что значения опросника AQ20 достаточно тесно коррелировали со всеми пунктами опросника AQLQ и 6 шкалами опросника SF-36: *PF* ($r=0,62$), *RF* ($r=-0,38$), *GH* ($r=-0,44$), *VT* ($r=-0,38$), *RE* ($r=0,45$), *MH* ($r=-0,40$). Выявлялась также достоверная умеренная связь значений AQ20 с показателями ОФВ₁ ($r=-0,35$) и MCB ($r=-0,42$). Показано, что опросник AQ20 четко выявил улучшение КЖ под влиянием лечения тайледом. Кроме того, опросник AQ20 хорошо коррелирует с известными опросниками SF-36 и AQLQ [1].

Для исследования КЖ при хронических респираторных заболеваниях созданы такие опросники, как *AOMS Survey forms* (AOMS), *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ), *Health Outcomes Institute Type scales*, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (HOI-Type-COPD), *Respiratory Illness Quality of Life Questionnaire* (RIQLQ) и др.

Опросник *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) успешно применяется и в России у больных с ХОЗЛ [7]. Это заболевание обращает на себя внимание прежде всего хроническим, прогрессирующим течением, постепенной потерей трудоспособности и высокой инвалидизацией. При оценке эффективности проведенного лечения больного ХОЗЛ опираются на результаты исследования функции внешнего дыхания, рентгенологических данных, клинического анализа крови. Однако при длительном заболевании эти критерии меняются очень незначительно [31]. В этих случаях результаты исследования КЖ могут быть дополнительным и очень важным критерием оценки эффективности лечения [19]. Проведенное исследование корреляционной зависимости между данными функции внешнего дыхания и КЖ показало, что ни один из спирометрических параметров не влиял как на суммарную оценку, так и на шкалу, оценивающую физические возможности пациента. Исследование было проведено с помощью двух инструментов — SF-36 и SQOL у 513 больных ХОЗЛ [11]. Это подчеркивает, что КЖ оценивает не тяжесть течения процесса, не является дополнительным критерием диагностики, а показывает как пациент относится к своему заболеванию, какие трудности он испытывает и какая сфера его жизнедеятельности более всего затронута болезнью.

Значительные успехи в лечении муковисцидоза (МВ) привели к тому, что в течение последних лет возросло число больных МВ, достигших совершеннолетия. В связи с этим возникает вопрос об их психосоциальной адаптации к условиям взрослого общества [4,27].

В нашей стране исследование КЖ больных МВ было проведено с помощью опросника SF-36 [4]. Проведенное исследование выявило достоверное снижение КЖ в группе больных МВ по шкалам: физическое функционирование, общее здоровье, жизнеспособность и психическое здоровье. Женщины, больные МВ, имели достоверно большее снижение уровня жизнеспособности, чем мужчины. Обнаружены более высокие уровни социальной активности и психологического здоровья у больных МВ, которым проводилась домашняя внутривенная антибактериальная терапия. Интересно отметить, что при сопоставлении результатов исследования КЖ больных МВ и БА авторы [4] выявили достоверно более высокий уровень всех показателей КЖ (кроме боли и физического функционирования) больных МВ по сравнению с БА.

В США для изучения влияния болезни на повседневную жизнь больных МВ используется специальный опросник — *Cystic Fibrosis Questionnaire* (CFQ) для детей, подростков и взрослых [20]. Сопоставление CFQ с такими общими опросниками, как *Quality of Well-Being Scale*, *Nottingham Health Profile*, показало, что последние инструменты имеют серьезные ограничения и не позволяют оценивать изменения в ходе лечения, а также в полной мере понять жизненные проблемы, связанные с болезнью [23]. Это подтвердили и исследования, проведенные в Великобритании, по развитию и валидации специального опросника для взрослых и подростков [20].

При интерстициальных заболеваниях легких, таких как идиопатический фиброзирующий альвеолит, саркоидоз, пневмокониоз, используются SF-36, *Quality of Well-Being Scale* (QWB), *Chronic Respiratory Questionnaire* (SGRQ). При сопоставлении этих инструментов было показано, что SF-36, QWB, SGRQ коррелируют с ОФВ₁ и диффузионной способностью легких. Наиболее чувствительными авторы считают SF-36 и SGRQ [12].

Долгое время не уделялось достаточного внимания изучению КЖ при саркоидозе [17]. В настоящее время наиболее распространенным опросником для определения влияния саркоидоза на жизнь больного является WHOQOL. Главное, что характеризует состояние пациента, — быстрая утомляемость. Проведенные исследования показали, что WHOQOL-100 является чувствительным инструментом для измерения утомляемости и усталости — одного из наиболее общих симптомов при саркоидозе, который невозможно оценить другими способами [35]. Интересно отметить, что не наблюдалось корреляции шкалы (фасеты) усталость/утомляемость и шкалы (сферы) психического здоровья [35]. Имеются различия в понимании влияния болезни (саркоидоза) у

мужчин и женщин главным образом в сфере физического и психического здоровья [18].

Важное место занимает КЖ в оценке качества медицинской помощи (КМП). Под КМП понимается оценка взаимодействия врача и пациента, способность снижать риск прогрессирования имеющегося у пациента заболевания и возникновения нового патологического процесса, оптимально использовать ресурсы медицины и обеспечивать удовлетворенность пациента от его взаимодействия с медицинской подсистемой [6]. При таком подходе оценка КЖ является непременным условием его обеспечения. ВОЗ рекомендует введение системы обеспечения КМП [3], которая заключается в том, что "каждый пациент должен получить такой комплекс диагностической и лечебной помощи, который привел бы к оптимальным для здоровья этого пациента результатам в соответствии с уровнем медицинской науки и такими биологическими факторами, как его возраст, заболевание, соответствующий вторичный диагноз, реакция на выбранное лечение; при этом для достижения такого результата должны быть привлечены минимальные средства; риск дополнительного травмирования или нетрудоспособности должен быть минимальным; пациент должен получать максимальное удовлетворение от процесса оказываемой медицинской помощи, максимальными должны быть и взаимодействие пациента с системой медицинской помощи, а также полученные результаты".

В настоящее время наиболее актуальной задачей исследования КЖ в пульмонологии представляется освоение опыта создания и применения обширного инструментария, разработанного специалистами стран Европы и США, в том числе перевод, адаптация и валидация как общих, так и специальных опросников, определение их чувствительности и эффективности для изучения КЖ пациентов при различных заболеваниях органов дыхания в России, выбор опросника для оценки КМП больным с заболеванием органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бримкулов Н.Н., Jones P.W., Калиева А.Д. Валидизация русской версии краткого опросника AQ20 для исследования качества жизни у больных астмой. Пульмонология 1999; 3: 14-21.
2. Бримкулов Н.Н., Дуйсенова Ж., Калиева А.Д. Качество жизни у больных бронхиальной астмой: влияние недокромила натрия (тайледа). Там же 45-51.
3. Принципы обеспечения качества. Отчет о совещании ВОЗ в Барселоне. (Сост. отчета W.F.Jessee). М.: Медицина; 1991.
4. Сенкевич Н.Ю., Амелина Е.Л. Качество жизни взрослых больных муковисцидозом: факты и гипотезы. Пульмонология 1999; 3: 51-57.
5. Суховская О.А., Горбенко И.А. Сравнительное исследование качества жизни здоровых и больных бронхиальной астмой. В кн.: Исследование качества жизни в медицине. СПб.: ВМА: 2000. 131-133.
6. Чавпецов В.Ф., Гришин В.В., Семенов В.Ю., Глущенко П.П. (ред.) Медицинское страхование. Экспертиза качества медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования. (Проблемы, задачи и подходы к их решению): Метод. пособие. М.: Знание; 1995.
7. Шмелев Е.И., Беда М.В., Jones P.W. и др. Качество жизни больных хроническими obstructивными заболеваниями легких. Пульмонология 1998; 3: 79-81.
8. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. J. Natl. Cancer Inst. 1993; 85 (5): 365-375.
9. Bousquet J., Knani J., Dhivert H. et al. Quality of life in asthma. Internal consistency and validity of the SF-36 questionnaire. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 371-375.
10. Bullinger M., Alonso J., Apolone G. et al. Jr. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. International quality of life assessment. J. Clin. Epidemiol. 1998; 51: 913-23.
11. Cella D.F. Methods and problems in measuring quality of life. Support. Care Cancer 1995; 3: 11-22.
12. Chang J.A., Curtis J.R., Patrick D.L., Raghu G. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. Chest 1999; 116 (5): 1175.
13. Cleary P.D., Greenfield S., McNeil B.J. Assessing quality of life after surgery. Control Clin. Trials 1991; 12: 189-203.
14. Coates A., Gebski V., Signorini D. et al. Prognostic value of quality of life scores during chemotherapy for advanced breast cancer. J. Clin. Oncol. 1992; 10: 1833-1838.
15. Corcoran W.E., Durham C.F. Quality of life as an outcome-based evaluation of coronary artery bypass graft critical paths using the SF-36. Qual. Manag. Hlth Care 2000; 8 (2): 72-81.
16. Dempster M., Donelley M. Measuring the health related quality of life of people with ischaemic heart disease. Heart 2000; 83 (6): 641-644.
17. De Vries J., Drent M., Van Heck G.L., Wouters E.F. Quality of life in sarcoidosis: a comparison between members of a patient organization and a random sample. Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis. 1998; 15 (2): 183-188.
18. De Vries J., Van Heck G.L., Drent M. Gender differences in sarcoidosis: symptoms, quality of life, and medical consumption. Women Hlth 1999; 30 (2): 99-114.
19. Ferrer M., Alonso J., Prieto L. et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. Eur. Respir. J. 1996; 9 (6): 1160-1166.
20. Gee L., Abbott J., Conway S.P. et al. Development of a disease specific health related quality of life measure for adult and adolescent with cystic fibrosis. Thorax 2000; 55 (11): 946-954.
21. Glaspy J., Bukowsky R., Steinberg D. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit study group. J. Clin. Oncol. 1997; 15: 1218-1234.
22. Jackson-Triche M.E., Greee Sullivan J., Wells K.B. et al. Depression and health-related quality of life in ethnic minorities seeking care in general medical settings. J. Affect. Disord. 2000; 58 (2): 89-97.
23. Johnson J.A., Connolly M., Zuberbuhler P., Brown N.E. Health-related quality of life for adult with cystic fibrosis: a regression approach to assessing the impact of recombinant human DNase. Pharmacotherapy 2000; 20 (10): 1167-1174.
24. Jones P.W. Quality of life measurement: the value of standardization. J. Eur. Respir. Rev. 1997; 7 (42): 46-52.
25. Juniper E.F., Guyatt G.H., Epstein R.S. et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. Thorax 1992; 47: 76-83.
26. Kaasa S., Mastekaasa A., Lund E. Prognostic factors for patients with inoperable non-small lung cancer, limited disease. Radiother. Oncol. 1989; 15L: 235-242.
27. Quittner A.L. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. Curr. Opin. Pulm. Med. 1998; 4 (6): 326-331.
28. Salek M.S., Luscombe D.K. Health-related quality of life: a review. J. Drug Dev. 1992; 5 (3): 137-153.
29. Sedman A.D., Porteney R., Yao T.J. et al. Quality of life in Phase II Trials: a study of methodology and predictive value in

patients with advance breast cancer treated with Paclitaxel plus granulocyte colony stimulating factor. J. Natl. Cancer Inst. 1995; 87: 1316–1322.

30. Soran A., Chelluri L., Lee K.K., Tisherman S.A. Outcome and Quality of Life of Patients with Acute Pancreatitis Requiring Intensive Care. J. Surg. Res. 2000; 91 (1): 89–94.
31. Spilker B., ed. Quality of life assessments in clinical trials. New York: Raven Press Ltd; 1990.
32. Spilker B. Quality of life pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.

33. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short form health survey (SF-36): 1. Conceptual framework and item selection. Med. Care 1992; 30: 473–483.
34. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M. SF-36 health survey: manual and interpretation guide. Boston; 1993.
35. Wimsberger R.M., de Vries J., Breteler M.H. et al. Evaluation of quality of life in sarcoidosis patients. Respir. Med. 1998; 92 (5): 750–756.
36. World Health Organization. Basic documents. 26th ed. Geneva: WHO; 1976; vol.1.

Поступила 17.05.01

© АБРОСИМОВ В.Н., ШУТОВ А.В., 2003

УДК 616.24–008.47–085.2

В.Н.Абросимов, А.В.Шутов

О ВЛИЯНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОДЫШКУ

Кафедра терапии факультета последиplomного образования
Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Ощущение недостаточности дыхания (одышка) является одним из самых тягостных симптомов клинической патологии и одной из самых частых жалоб при заболеваниях легких [1–4]. Одышка является субъективным ощущением человека и невозможно дать ее однозначное определение. Одно из наиболее полных определений приводят Б.Е.Вотчал и Н.А.Магазаник [5]: "Одышка — это прежде всего жалобы больного на тягостное и непреодолимое чувство, которое заставляет больного ограничить физическое напряжение. Если ненормальный характер дыхания не сочетается с ощущением одышки, то следует просто говорить о затрудненном, учащенном, усиленном, поверхностном и аритмичном дыхании, не пользуясь термином "одышка". И наоборот, субъективное страдание больного от одышки не становится менее реальным, если при объективном исследовании не находят изменений дыхания". В дополнение к этому можно привести слова Comroe на симпозиуме в Оксфорде [6]: "Одышка включает в себя ... восприятие ощущения, а также реакцию на это ощущение".

За последние годы значительно возрос во всем мире интерес к изучению качества жизни при заболеваниях легких. В первую очередь это объясняется тем, что данные заболевания сопровождаются дыхательным дискомфортом, эмоциональная значимость которого порой превышает болевой синдром [7]. У людей с заболеваниями легких среди факторов, определяющих качество жизни, одышка занимает первое место [8] (рис.1); ее величина тесно связана со смертностью таких пациентов от внелегочных причин [9].

С учетом значимости ощущения одышки во внутренней картине болезни большой интерес вызывает возможность влияния на нее лекарственных препаратов. R.Stark [10] выделяет 2 возможных пути воздей-

ствия на одышку. Первый из них состоит в уменьшении вентиляции легких и как результат пропорциональному уменьшению одышки. Второй заключается в изменении взаимоотношения одышки и вентиляции таким образом, что при уменьшении одышки вентиляция остается неизменной (рис.2).



Рис.1. Возможные пути влияния одышки на качество жизни (Siafakas и соавт., 1997).

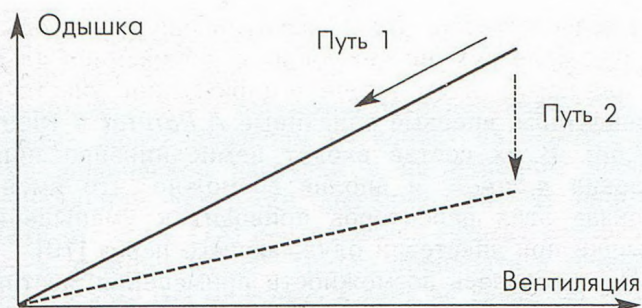


Рис. 2. Пути воздействия лекарственных препаратов на одышку.

Путь 1 — одышка и вентиляция уменьшаются в равной степени и соотношение между ними не меняется. Путь 2 — одышка уменьшается при постоянном уровне вентиляции (Stark, 1988).

Наиболее распространенными на сегодняшний день препаратами, влияющими на одышку, являются бронхорасширяющие средства. К ним относятся 3 основные группы: β_2 -агонисты, холинолитики и препараты группы теофиллина. Патологическое обоснование их действия состоит в том, что у здоровых людей выраженность одышки прогрессивно увеличивается с увеличением внешней дыхательной нагрузки [11]. У больных бронхиальной астмой величина одышки связана со степенью бронхиальной обструкции [12]. Это объясняется увеличением усилия, необходимого дыхательным мышцам для достижения соответствующего уровня вентиляции. Назначение бронходилататоров приводит к снижению бронхиального сопротивления и таким образом к уменьшению одышки. R.Stark и соавт. [13] показали, что у больных бронхиальной астмой ингаляция сальбутамола уменьшает одышку при неизменном уровне вентиляции во время физической нагрузки; при применении у здоровых добровольцев не отмечалось влияния ни на вентиляцию, ни на одышку [14].

Однако эффективность бронхолитиков нельзя отнести только за счет их бронхорасширяющего действия. В большинстве случаев наблюдается плохая корреляция между изменением ОФВ₁ и уменьшением одышки после применения бронходилататоров у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [15–19]. Отмечено, что изменение толерантности к физической нагрузке у больных ХОБЛ слабо связано с динамикой ОФВ₁ [20–25].

A.Nosedá [26] исследовал субъективное ощущение одышки при применении тербуталина у больных астмой и ХОБЛ. Согласно полученным им данным, у больных астмой и части больных ХОБЛ (хотя и в меньшей степени) существует достоверная связь между изменением ОФВ₁ и уменьшением одышки. Примерно у трети больных ХОБЛ такой взаимосвязи отмечено не было. Исходя из этого, он сделал вывод, что больные ХОБЛ менее чувствительны к бронходилатации, и у них не всегда ощущение одышки отражает величину нарушения функции внешнего дыхания. Несколько иные данные получили B.Kral и соавт. [27] при исследовании восприятия одышки у больных бронхиальной астмой: 18,4%

больных не отмечают одышки даже при значительно выраженной бронхиальной обструкции, 23,2% ощущают значительную одышку, в то время как ОФВ₁ у них более 85% от должной величины; после назначения бронхолитиков лишь 39,5% адекватно ощущают уменьшение степени бронхообструкции.

В ряде работ отмечено, что уменьшение степени динамической гипервоздушности при применении бронхолитиков ассоциируется с интенсивностью одышки у больных ХОБЛ [28–32] и сочетается со значимым увеличением уровня трансдиафрагмального давления и положительного внутриротового давления в конце выдоха [33,34]. При изучении действия сальбутамола у больных ХОБЛ E.Boni и соавт. [35] пришли к выводу, что уменьшение одышки происходит в основном в связи с увеличением объема вдоха. S.Teramoto и соавт. [36] отметили значимую корреляцию между ощущением одышки на фоне физической нагрузки и максимальным давлением на вдохе (P_{I,max}) и соотношением остаточного объема и общей емкости легких (ОО/ОЕЛ). Эти результаты позволили им предположить, что уменьшение объема легких дает возможность диафрагме создавать большее давление при постоянном уровне нервной стимуляции и проявляется уменьшением одышки при физической нагрузке у больных ХОБЛ.

В некоторых работах отмечено, что применение ингаляционных бронхолитиков приводит к увеличению порога одышки у больных с выраженной обструкцией [37,38].

В последние годы проводились многочисленные исследования с целью сравнения эффективности различных бронходилатирующих препаратов в уменьшении одышки. Результаты этих исследований зачастую противоречивы. Ряд исследователей [39–42] показали, что при ингаляционном применении альбутерола, сальметерола и ипратропиума бромида наблюдаются сходные, одинаковые по величине эффекты воздействия на одышку, толерантность к физической нагрузке и SaO₂ у больных ХОБЛ. При назначении пирбутерола существенно возрастала вентиляция и артериальное давление, парциального давления кислорода, а рост ОФВ₁ имел отрицательную корреляцию с падением р_aO₂. При назначении ипратропиума подобного эффекта не наблюдалось, отмечалось уменьшение объема потребления кислорода (VO₂) и рост фракции мертвого пространства (Vd/Vt) [43]. При сравнении эффектов длительного (85 дней) назначения альбутерола и ипратропиума бромида у больных ХОБЛ было отмечено практически одинаковое увеличение ОФВ₁ (36 и 33% соответственно). Клиническое улучшение было больше у пациентов, получавших ипратропиума бромид. Оценка качества жизни у них также была выше [44].

Известно, что препараты группы теофиллина обладают многосторонними эффектами, в том числе они оказывают положительный инотропный эффект на диафрагму и улучшают ее работу у больных ХОБЛ [45]. До настоящего времени не существует

однозначного мнения относительно эффекта теофиллинов на толерантность к физической нагрузке и на одышку. В ранее проведенных исследованиях *M.Alexander и соавт.* [46], *M.Eaton и соавт.* [47] получили данные, что у больных ХОБЛ при приеме теофиллина одышка не меняется хотя величина ОФВ₁ возрастает на 10–15%. В противоположность этому *D.Mahler и соавт.* [48] отмечали уменьшение одышки у больных ХОБЛ при отсутствии значимых изменений ОФВ₁. Позднее *N.Anthonisen и соавт.* [50] доложили результаты двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования эффекта длительного перорального применения теофиллина у 85 больных ХОБЛ (ОФВ₁ 0,99 л). После 4 нед лечения наблюдался прирост ОФВ₁ на 10%. Толерантность к физической нагрузке, измеренная путем велоэргометрии и 12-минутного теста на бегущей дорожке, не изменилась, в то время как величина одышки уменьшилась. Сходные данные были получены *D.Murciano и соавт.* [49], больные ХОБЛ (ОФВ₁ 32% от должной) через 2 мес от начала лечения теофиллином *per os* отмечали уменьшение степени одышки во время ежедневной физической активности. Также было отмечено, что на фоне проводимого лечения увеличивалось максимальное плевральное давление и уменьшение отношения плевального давления спокойного вдоха к максимальному плевальному давлению, которое отражает улучшение сократительной деятельности дыхательных мышц. Они предположили, что уменьшение одышки — результат улучшения работы дыхательных мышц. Проблемой использования этих препаратов остается частое развитие побочных эффектов.

Изучалось действие нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) на ощущение одышки. По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования индометацин в дозе 50 мг достоверно не влиял на минутную вентиляцию и паттерн дыхания, вызывая незначительное статистически достоверное уменьшение одышки [51]. В другом подобном исследовании, проводившемся у пациентов с диффузными интерстициальными заболеваниями легких, тот же автор не отметил влияния препарата ни на соотношение одышка/вентиляция, ни на результат 6-минутного теста на бегущей дорожке [52]. Появились данные об эффективности нового противовоспалительного препарата фенспирида. При применении в течение 2 нед он приводил к уменьшению одышки у больных хроническим бронхитом, однако механизм действия препарата на одышку не детализируется [54].

При изучении действия местноанестезирующих препаратов было отмечено, что у здоровых людей блокада блуждающего нерва позволяет увеличить время произвольной задержки дыхания без неприятных ощущений, но не влияет на паттерн дыхания в покое [54,55]. У большинства пациентов блокада вагуса либо путем местной анестезии, либо путем его пересечения уменьшает ощущение одышки [56].

Предполагается, что в развитии ощущения одышки при болезнях, протекающих с поражением альвеол или нарушением легочной циркуляции, участвуют J-рецепторы, впервые описанные *A.Paintal* в 1969 г. [57,58]. В их состав входят немиелинизированные волокна *p.vagus*; и вполне возможно, что именно блокада этих рецепторов приводит к уменьшению одышки при анестезии блуждающего нерва [10].

Исследовалась возможность применения местных анестетиков аэрозольным путем пациентам с различными легочными заболеваниями, включая ХОБЛ. Отмечалось уменьшение кашля, но выраженность одышки не изменялась [59]. При применении 5% раствора лидокаина с помощью небулайзера у больных с диффузными интерстициальными заболеваниями легких и ХОБЛ не было отмечено значимого уменьшения одышки или увеличения толерантности к физической нагрузке, хотя интерпретация полученных результатов осложнялась некоторым снижением ОФВ₁. Таким образом, не было достоверно доказано положительной роли местных анестетиков при их аэрозольном применении с целью уменьшения одышки [10,56,60–62].

Большое внимание уделялось изучению эффективности препаратов центрального действия и в первую очередь опиоидов. При использовании кодеина в разовой дозе 60 мг у взрослых наблюдался лишь небольшой эффект, состоявший в одновременном уменьшении как одышки, так и вентиляции. Кодеин не повышает порога резистивной чувствительности, но повышает толерантность к накоплению углекислоты в крови и позволяет увеличить время произвольной задержки дыхания [63]. *A.Woodcock и соавт.* [64] при исследовании действия дигидрокодеина предположили, что опиоиды могут уменьшить одышку путем снижения потребления кислорода без прямой связи с вентиляцией легких. Хотя однократное назначение дигидрокодеина уменьшало одышку в среднем на 20%, длительное его применение, как и других препаратов этой группы, не давало таких однозначных результатов и приводило к развитию серьезных побочных эффектов [65,66]. Давно известен хороший эффект морфина при левожелудочковой сердечной недостаточности, хотя механизм действия до сих пор остается неясным. Сопутствующее уменьшение минутной вентиляции у пациентов со сниженными функциональными возможностями легких может дать серьезные осложнения и поэтому применение опиатов не может быть рекомендовано для больных ХОБЛ [67,68].

Применение морфина через небулайзер [69] или подкожно [70] является эффективным способом уменьшения одышки у пациентов с раком легких.

Помимо рассмотренных выше препаратов в группу с центральным действием можно отнести и некоторые другие. Хотя они относятся к различным фармакологическим группам, их объединяет тот факт, что они практически не влияют на вентиляцию легких. По данным *P.Mitchel-Hess и соавт.* [71], при дли-

тельном назначении диазепама в дозе 25 мг/сут у больных с эмфизематозным типом ХОБЛ отмечалось уменьшение одышки. Однако эти выводы не были подтверждены в последующих исследованиях [72]. У здоровых людей диазепам не влияет на одышку во время физической нагрузки и не изменяет время произвольной задержки дыхания [10]. В работе *G. Man и соавт.* [73] исследовался эффект альпразолама в лечении ХОБЛ. Прием препарата в течение недели в дозе 0,5 мг 2 раза в день не давал значимого эффекта на толерантность к физической нагрузке и выраженность одышки. Небольшое, но статистически значимое уменьшение одышки при применении прометазина было отмечено у больных с эмфизематозным типом ХОБЛ [72]. У здоровых людей достоверного эффекта достигнуто не было [74]. Другой препарат этого ряда хлорпромазин уменьшал соотношение между одышкой и вентиляцией [74]. Одышка в среднем уменьшалась на 20% при неизменном уровне вентиляции, причем на этом фоне не отмечалось седативного эффекта. Этот эффект хлорпромазина был более выражен у здоровых добровольцев и по величине соответствовал подобному при приеме сальбутамола у пациентов с астмой.

При изучении влияния алкоголя на ощущение одышки при заболеваниях легких однозначных данных не получено [65,75,76]. Отмечалось, что на фоне алкогольной интоксикации существует значимая связь между повышением уровня β -эндорфинов в плазме крови и уменьшением одышки [65].

Окончательного понимания всех физиологических и психологических факторов, формирующих ощущение одышки в настоящее время, еще не достигнуто. Для уменьшения одышки предлагается большое количество методов, направленных на понижение сопротивления дыхательных путей, увеличение силы дыхательных мышц, подавление активности дыхательного центра, снижение специфической чувствительности. Однако полученные на сегодня фактические данные зачастую неоднозначны и не всегда могут быть использованы в практической работе врача. Подход к управлению этим важным, зачастую мучительным симптомом остается чисто эмпирическим. Поэтому проблема изучения действия лекарственных препаратов на ощущение одышки является актуальной и на сегодняшний день.

ЛИТЕРАТУРА

- O'Driscoll M., Corner J., Bailey C. The experience of breathlessness in lung cancer. *Eur. J. Cancer Care* 1999; 8 (1): 37-43.
- Anto J. M., Vermeire P., Sunyer J. Chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory epidemiology in Europe*. *Eur. Respir. Monograph* 2000; 5: 1-23.
- Lynn J., Ely E.W., Zhong Z. et al. Living and dying with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48 (5, suppl.): 91-100.
- Luce J.M., Luce J.A. Perspectives on care at the close of life. Management of dyspnea in patients with far-advanced lung disease: "once I lose it, it's kind of hard to catch it...". *J.A.M.A.* 2001; 285 (10): 1331-1337.
- Вотчал Б. Е., Магазаник Н. А. Современные представления об одышке. *Клин. мед.* 1966; 3: 15-17.
- Comroe J.H. Some theories of the mechanism of dyspnea. In: Howell J.B.L., Campbell E.J.M., eds. *Breathlessness*. Philadelphia: FA Davis, 1966. 1-7.
- Сенкевич Н.Ю. Качество жизни при хронической обструктивной болезни легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) *Хронические обструктивные болезни легких*. М.: ЗАО Изд-во "Бином"; 1998. 171-189.
- Siafakas N. M., Schiza S., Xirouhaki N., Bouros D. Is dyspnoea the main determinant of quality of life in the failing lung? A review. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7 (42): 53-56.
- Knuiman M.W., James A.L., Divitini M.L. et al. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. *Ann. Epidemiol.* 1999; 9 (5): 297-306.
- Stark R.D. Dyspnoea: assessment and pharmacological manipulation. *Eur. Respir. Rev.* 1988; 1: 280-287.
- Jones G.L., Killian K.J., Summers E. et al. Inspiratory muscle forces and endurance in maximum resistive loading. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58: 1608-1615.
- Burdon J.G.W., Juniper E.F., Killian K.J. et al. The perception of breathlessness in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 825-828.
- Stark R.D., Gambles S.A., Chatterjee S.S. An exercise test to assess clinical dyspnoea; estimation of reproducibility and sensitivity. *Br. J. Dis. Chest* 1982; 76: 269-278.
- Stark R.D., Gambles S.A. Effects of salbutamol, ipratropium bromide and disodium cromoglycate on breathlessness induced by exercise in normal subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1981; 12: 497-501.
- Wolkove N., Dajczman E., Colacone A., Kreisman H. The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest* 1989; 96: 1247-1251.
- Misuri G., Mancini M., Iandelli I. et al. Respiratory muscle overloading and dyspnoea during bronchoconstriction in asthma: protective effects of fenoterol. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1997; 10 (5-6): 299-304.
- Poole P.J., Brodie S.M., Stewart J.M., Black P.N. The effects of nebulised isotonic saline and terbutaline on breathlessness in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Aust. N. Z. J. Med.* 1998; 28 (3): 322-326.
- Taube C., Lehnigk B., Paasch K. et al. Factor analysis of changes in dyspnea and lung function parameters after bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 216-220.
- Weiner P., Magadle R., Berar-Yanay N. et al. The cumulative effect of long-acting bronchodilators, exercise, and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with advanced COPD. *Chest* 2000; 118 (3): 672-678.
- Dullinger D., Kronenberg R., Niewoehner D.E. Efficacy of inhaled metaproterenol and orally administered theophylline in patients with chronic airflow obstruction. *Ibid.* 1986; 89: 171-173.
- Papiris S., Galavotti V., Sturani C. Effects of beta-agonists on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1986; 49: 101-108.
- Guyatt G.H., Townsend M., Pugsley S.O. et al. Bronchodilators in chronic airflow limitation: effects on airway function, exercise capacity and quality of life. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1069-1074.
- Calverley P.M.A. Pharmacotherapy and quality of life. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 42: 96-99.
- Rennard S.I. Anticholinergics and β -agonists: efficacy, safety and combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease. In: Barns P.J., Buist A.S., eds. *The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease chronic asthma*. 1997. 137-144.
- Шварц Г.Я., Цой А.Н. Антихолинергические средства в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) *Хроническая обструктивная болезнь легких*. М.; 1998. 234-249.

26. Nosedá A., Carpiáux J.P., Schmerber J. et al. How do patients with either asthma and COPD perceive acute bronchodilatation? *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 636–644.
27. Kral B., Parakova Z., Tilser P. Perception of dyspnea in asthmatics-long-term study. *Vnitř-Lek.* 1995; 41 (12): 810–815.
28. Hay J.G., Stone P., Carter J. et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 659–664.
29. Calverley P.M.A. Pharmacology of bronchodilators used in obstructive airways disease. In: Barns P.J., Buist A.S., eds. *The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease chronic asthma.* 1997; 72–90.
30. O'Donnell A.E., Lam M., Webb K.A. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1557–1565.
31. O'Donnell A.E., Lam M., Webb K.A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ibid.* 1999; 160: 542–549.
32. O'Donnell A.E., Webb K.A. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1351–1357.
33. Aldrich T.K., Hendler J.M., Vizioli L.D. et al. Intrinsic positive end-expiratory pressure in ambulatory patients with airways obstruction. *Ibid.* 147: 845–849.
34. Hatipoglu U., Laghi F., Tobin M.J. Does inhaled albuterol improve diaphragmatic contractility in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1916–1921.
35. Boni E., Corda L., Damiani G. P. et al. Volume effect and exertional dyspnea after bronchodilator in COPD patients with and without expiratory flow limitation. In: *European Respiratory Society. Annual congress.* Geneva; 1998. N P1079.
36. Teramoto S., Suzuki M., Matsuse T. et al. [The effect of inhaled anticholinergic drug on dyspnea and on the physiologic function of respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1997; 35 (11): 1209–1214.
37. Burdon J.G.W., Pain M.C.F., Rubinfeld A.R., Nana A. Chronic lung disease and the perception of breathlessness: a clinical perspective. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1342–1349.
38. Абросимов В.Н., Бяловский Ю.Ю. Способ использования Ипратропиум бромид с целью повышения устойчивости к дополнительному респираторному сопротивлению. Описание изобретения к патенту Российской Федерации RU 2108091 C1. 10. 04. 98.
39. Blosser S.A., Maxwell S.L., Reeves-Hoche M.K. et al. Is an anticholinergic agent superior to a beta 2-agonist in improving dyspnea and exercise limitation in COPD? *Chest* 1995; 108 (3): 730–735.
40. Patakas D., Andreadis D., Mavrofridis E., Argyropoulou P. Comparison of the effects of salmeterol and ipratropium bromide on exercise performance and breathlessness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 1998; 92 (9): 1116–1121.
41. Ramirez-Venegas A., Ward J., Lentine T., Mahler D.A. Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. *Chest* 1997; 112 (2): 336–340.
42. Mahler D.A., Donohue J.F., Barbee R.A. et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Ibid.* 1999; 116 (4): 1137–1138.
43. Ashutosh K., Dev G., Steele D. Nonbronchodilator effects of pirbuterol and ipratropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Ibid.* 1995; 107 (1): 173–178.
44. Colice G.L. Nebulized bronchodilators for outpatient management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1996; 100 (1A): 11–18.
45. Murciano D., Aubier M., Lecocguic Y., Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 349–353.
46. Alexander M.R., Dull W.L., Kasik J.E. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease with orally administered theophylline. *J.A.M.A.* 1980; 244: 2286–2290.
47. Eaton M.L., McDonald F.M., Church T.R., Niewoehner D.E. Effects of theophylline on breathlessness in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1982; 82: 538–542.
48. Mahler D.A., Matthay R.A., Snyder P.E. et al. Sustained-release theophylline reduces dyspnea in non-reversible obstructive airway disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 22–25.
49. Murciano D., Auclair M.-H., Pariente R., Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 1521–1525.
50. Anthonisen N.R., Benn V., Glenn F. et al. Trial of theophylline therapy in stable COPD. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: A446.
51. O'Neill P.A., Stark R.D., Morton P.B. Do prostaglandins have a role in breathlessness? *Ibid.* 1985; 132: 22–24.
52. O'Neill P.A., Stretton T.B., Stark R.D., Ellis S.H. The effect of indomethacin on breathlessness in patients with diffuse parenchymal disease of the lung. *Br. J. Dis. Chest* 1986; 80: 72–79.
53. Волкова Л.И., Букреева Е.Б., Боярко В.В., Польща Н.Г. Опыт применения фенспирида при обострении хронического бронхита. *Клин. фармакол. и тер.* 2000; 9 (5): 10–12.
54. Guz A. Effects of blocking the vagus nerves in man. In: Howell J.B.L., Campbell E.J.M., eds. *Breathlessness.* Oxford: Blackwell; 1966. 35–40.
55. Noble M.I.M., Eisele J.H., Trenchard D., Guz A. Effect of selective peripheral nerve blocks on respiratory sensations. In: Porter R., ed. *Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium.* London: Churchill; 1970. 233–246.
56. Stark R.D., O'Neill P.A., Russell N.J.W. et al. Effects of small-particle aerosols of local anaesthetic on dyspnoea in patients with respiratory disease. *Clin. Sci.* 1985; 69: 29–36.
57. Paintal A.C. Mechanisms of stimulation of type J pulmonary receptors. *J. Physiol. (Lond.)* 1969; 203: 511–532.
58. Paintal A.C. Thoracic receptors connected with sensation. *Br. Med. Bull.* 1977; 33: 169–174.
59. Howard P., Cayton R.M., Brennan S.R., Anderson P.B. Lignocaine aerosol and persistent cough. *Br. J. Dis. Chest* 1977; 71: 19–24.
60. Guz A., Noble M.I.M., Eisele J.H., Trenchard D. Experimental results of vagal block in cardiopulmonary disease. In: Porter R., ed. *Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium.* London: Churchill; 1970. 315–328.
61. Guz A., Hamilton R.D., Winning A.J. The effects of local anaesthetic aerosols of different particle size on the response to CO₂ rebreathing in man. *J. Physiol. (Lond.)* 1985; 358: 94.
62. Hamilton R.D., Winning A.J., Guz A. Maximal exercise in normal man — effect of inhaled local anaesthetic aerosol depositing at alveolar level. *Clin. Sci.* 1985; 68: 46.
63. Stark R.D., Gambles S.A., Morton P.B., Sharman P. The effects of codeine on respiratory sensations during exercise in healthy subjects. *Ibid.* 1982; 63: 53.
64. Robin E.D., Burk C.M. Single-patient randomized clinical trial: opiates for intractable dyspnea. *Chest* 1986; 90: 888–892.
65. Woodcock A.A., Gross E.R., Gellert A. et al. Effects of dihydrocodeine, alcohol and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 1611–1616.
66. Rise K.L. Treatment of dyspnea with psychotropic agents. *Chest* 1986; 90 (6): 789–790.
67. Light R.W., Muro J.R., Sato R.I. et al. Effects of oral morphine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 126–133.
68. Altose M.D. Management of breathlessness. In: Jones L.M., Killian J.K., eds. *Breathlessness. The Campbell Symposium.* Ontario; 1992. 161–169.
69. Tanaka K., Shima Y., Kakinuma R. et al. Effect of nebulized morphine in cancer patients with dyspnea: a pilot study. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1999; 29 (12): 600–603.

70. Mazzocato C., Buclin T., Rapin C.H. The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: a randomized double-blind controlled trial. *Ann. Oncol.* 1999; 10 (12): 1511–1514.
71. Mitchell-Heggs P., Murphy K., Minty K. et al. Diazepam in the treatment of dyspnea in the "pink puffer" syndrome. *Quart. J. Med.* 1980; 193: 9–20.
72. Woodcock A.A., Gross E.R., Geddes D.M. Drug treatment of breathlessness: contrasting effects of diazepam and promethazine in pink puffers. *Br. Med. J. (Clin. Res.)* 1981; 282: 343–346.
73. Man G.C.W., Hsu K., Sproule B. Effect of alprazolam on exercise and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1986; 90: 832–836.
74. O'Neill P.A., Morton P.B., Stark R.D. Chlorpromazine — a specific effect on breathlessness? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1985; 19: 793–797.
75. Woodcock A.A., Johnson M.A., Geddes D.M. Breathlessness, alcohol and opiates. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 1363–1364.
76. Burki N.K. Dyspnea. *Lung* 1987; 165: 269–277.

Поступила 15.06.01

© ПУЗЫРЕВ В.П., САВЮК В.Я., 2003

УДК [616–008.831:577.152.3]–008.64

В.П. Пузырев, В.Я. Савюк

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ α_1 -АНТИТРИПСИНА

НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН

Недостаточность α_1 -антитрипсина — распространенное наследственное заболевание, обусловленное сниженной концентрацией α_1 -антитрипсина в сыворотке крови вследствие различных мутаций в гене *Pi*, проявляющееся чаще всего в виде хронических неспецифических заболеваний легких с развитием эмфиземы, а также поражением печени и сосудов [5].

α_1 -Антитрипсин представляет собой гликопротеин, синтезирующийся главным образом в печени и в меньших количествах в мононуклеарных фагоцитах, нейтрофилах, клетках кишечного эпителия, паренхимы почек. Главной его функцией является инактивация разнообразных протеаз, высвобождающихся из лейкоцитов при реакциях неспецифической защиты организма. Название "гликопротеин" — не совсем точно: хотя α_1 -антитрипсин и оказывает слабое ингибирующее действие на трипсин, основным его субстратом является эластаза нейтрофилов [16,52]. Доказательством этого является быстрая потеря эластических свойств легочной ткани и развитие эмфиземы при недостаточности α_1 -антитрипсина. Он также относится к маркерам острофазового воспаления и его уровень в плазме крови может возрастать в 3 раза.

α_1 -Антитрипсин относится к семейству сериновых протеаз — серпинам (*serpin* — *serin protease inhibitors*). Серпины отличаются сложной структурой и свойствами, обуславливающими быстрое изменение конформации молекулы и формирование захлопывающейся "ловушки" при встрече с эластазой или другой протеазой. Серпины являются главными антипротеазами человеческой плазмы. Яркими представителями семейства, помимо α_1 -антитрипсина, являются антитромбин, контролирующий свертывание крови, С1-ингибитор, регулирующий реакции каскада систе-

мы комплемента, различные ингибиторы плазминогена, активация которых ингибирует процесс фибринолиза [16].

Патологические состояния, связанные с α_1 -антитрипсином и его дефицитом, наследуются рецессивно, в ряде случаев — кодоминантно. Однако биологические фенотипы, определяемые при изоэлектрическом фокусировании белка в агарозном геле, обычно представлены одним бэндом у гомозигот и двумя бэндами у гетерозигот. В то же время, если один из аллелей является нулевым, тогда биохимическая диагностика гомозиготности и гетерозиготности с аллелем *null* невозможна. Следовательно, биологический фенотип практически всегда наследуется кодоминантно. Поэтому в отношении аллелей α_1 -антитрипсина допустимо употребление как термина генотип, если полагать, что для диагностики использовались методы молекулярной генетики, так и фенотип, если использовалось изоэлектрическое фокусирование белка плазмы, которое на сегодняшний день является самым популярным методом диагностики аллельных состояний α_1 -антитрипсина у человека. С этих позиций понятия фенотипа и генотипа совпадают.

Ген *Pi*

Ген α_1 -антитрипсина — *Pi* картирован на длинном плече хромосомы 14. Известна его полная нуклеотидная последовательность [13]. Многочисленные аллели гена можно подразделить на нормальные, дефицитные, нулевые и аллели с измененными свойствами. Ген имеет 5 экзонов (рис.1), причем экзон I подразделяется на Ia, Ib и Ic. Экзоны Ia и Ib содержат фрагменты, ответственные за транскрипцию в макрофагах, а экзон Ic имеет промоторную область,

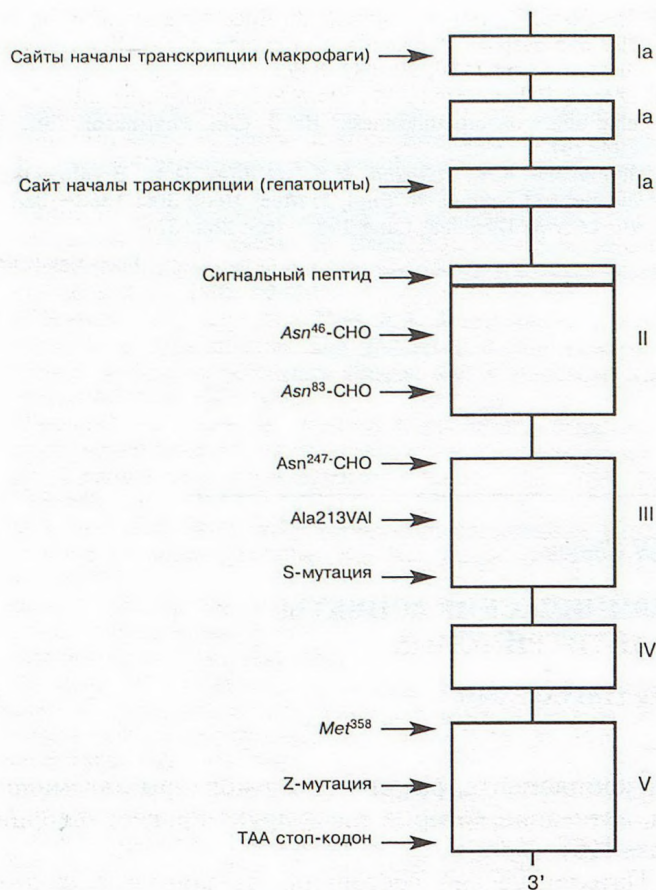


Рис. 1. Структура гена ингибитора протеаз *Pi-protease inhibitor*.

необходимую для транскрипции в гепатоцитах. Кодирующая область гена распространяется на 4 экзона (II–V). Старт-кодон для 24-аминокислотного сигнального пептида и 2 из 3 сайтов гликозилирования белковой молекулы локализованы в экзоне II. В экзоне III имеется последний из 3 сайтов гликозилирования и наиболее полиморфный сайт в кодирующей области Val213Ala. Экзон V — это месторасположение наиболее частой мутации, связанной с α_1 -антитрипсиновой недостаточностью (Z-вариант), активного сайта M358, стоп-кодона TAA и сайта полиаденилирования (ATAA) [8]. Вследствие трансляции мРНК α_1 -антитрипсина образуется 418-аминокислотный белок, включающий сигнальный пептид. Внутри эндоплазматического ретикулума сигнальный пептид отсекается от белковой молекулы, начинается гликозилирование олигосахаридами. В это же время белок начинает принимать свойственную пространственную структуру в присутствии шаперонов. Затем молекула подвергается процессингу в комплексе Гольджи и полученный гликопротеин секретируется в кровь. Весь процесс от трансляции до секреции занимает менее 90 мин [8].

Номенклатура аллелей гена Pi

Номенклатура аллелей гена Pi основана на электрофоретической подвижности продуктов этих аллелей. Варианты α_1 -антитрипсина,двигающиеся наибо-

лее быстро к аноду, названы первыми буквами латинского алфавита. Нормальные аллели обычно продвигаются к середине геля и попадают в M-область, поэтому называются чаще всего M-аллелями. Наиболее частый дефицитный вариант — Z-аллель — движется медленно и расположен очень близко к катоду, в Z-области [7].

Насчитывается более 75 вариантов гена, продукты которого обладают нормальной функцией и представлены в сыворотке крови в нормальных концентрациях. Наиболее часто встречающиеся варианты нормальных аллелей отображены в табл.1. Основой всего разнообразия аллелей гена Pi являются 2 варианта аллеля M1, определяющиеся аминокислотами аланин или валин в 213-м положении. M2, M3 произошли от M1V вследствие замены одного основания в различных участках гена. Аллель M2, произошедший от M3, имеет то же отличие в первичной структуре белка, которые отличают M3 от M1V, однако в нем наблюдается еще одна добавочная мутация в 110-м положении. Четыре основных аллеля M1ala, M1val, M3 и M2 — это основа, от которой произошли все остальные нормальные и аномальные варианты гена. M4 является редким нормальным аллелем (рис.2) [17,18,26,36].

Дефицитными называют аллели, наличие которых обуславливает снижение концентрации α_1 -антитрипсина в сыворотке крови. Многие из этих аллелей в гомозиготном или в гетерозиготном с Z-аллелем состоянии приводят к развитию хронических неспецифических заболеваний легких. Часть дефицитных аллелей вследствие полимеризации в гепатоцитах вызывают повреждение паренхимы печени — PiZ, Pi M (Malton).

Наиболее частым аллелем гена Pi, обуславливающим дефицит α_1 -антитрипсина в крови, является

Таблица 1		
Нормальные аллели гена Pi		
Аллель	Генетическая основа	Локализация мутации, экзон
Pi M1A		Ala213(GCG), 3
Pi M1V		Val213(GTG), 3
Pi M2	M3	Arg(CGT)101His(CAT), 2
Pi M3	M1V	Glu(GAA)376Asp(GAC), 5
Pi M4	M1V	Arg(CGT)101His(CAT), 2
Pi B		Asp-Lys, неизвестно
Pi F	M1V	Arg(CGT)223Cys(TGT), 3
Pi P (St.Albans)	M1V	Asp(GAC)341Asn(AAC), 5 Asp(GAT)256Asp(GAC), 3
Pi X	M1V	Glu(GAG)204Lys(AAG), 3
Pi Christchurch		Glu(GAG)363Lys(AAG), 5

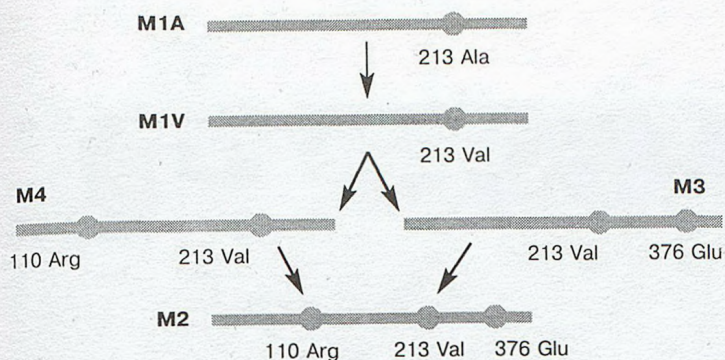


Рис.2. Эволюция базисных нормальных аллелей гена Pi.

PiZ. Он встречается в гомозиготном состоянии у 95% пациентов с недостаточностью α_1 -антитрипсина. Как правило, Z-аллель встречается только у европеоидов и исключительно редко среди негров и монголоидов. Замена глутаминовой кислоты (GAG) на лизин (AAG), обусловившая наличие PiZ-аллеля, произошла около 6000 лет назад на севере Европы. Он встречается с частотой 5% в Скандинавии, 4,5% в Латвии, 4% в Британии, 1–3% в Южной Европе и среди европеоидов США [18]. В связи со значительной корреляцией PiZZ- и других Pi*Z-фенотипов с эмфиземой, заболеваниями печени и сосудов, ведется интенсивное изучение этого аллеля и его продукта.

PiS-аллель более распространен в европеоидных популяциях. С частотой до 10% он встречается в Южной Европе и 5% — в Северной. Большая часть продукта этого аллеля полностью деградирует в гепатоцитах, но не накапливается в них, что объясняет среднепопуляционные показатели заболеваемости печени у гомо- и гетерозигот по S-аллелю. Остаточное, недеградировавшее количество α_1 -антитрипсина, которое покидает гепатоциты, обладает достаточным антипротеазным эффектом, чтобы защитить от эмфиземы даже гомозигот. Однако гомозиготы-курильщики могут все же иметь несколько повышенный риск заболеваний легких. Ощутимое патологическое действие аллель оказывает лишь в гетерозиготном состоянии с PiZ- или *null*-аллелями.

В среднем каждый десятый житель Европы является гетерозиготным по PiZ- или PiS-аллелю. Предполагается, что одним из преимуществ распространенных дефицитных аллелей гена Pi является повышенная частота многоплодных беременностей и высокая фертильная способность матерей — гетерозиготных носительниц [3,12].

Нулевыми называются аллели, продукты которых невозможно определить в сыворотке крови. Общая концентрация α_1 -антитрипсина при этом значительно снижена у гетерозигот или равна нулю в гомозиготном состоянии. Причинами такой неполноценности гена могут быть однонуклеотидные мутации, формирующие преждевременный стоп-кодон, инсерции и делеции одного или нескольких нуклеотидов (вплоть до целых экзонов или всей кодирующей об-

ласти гена), сдвигающие рамку считывания. При этом не наблюдается накопления патологических продуктов аллелей в гепатоцитах и, как правило, риск заболеваний печени не повышается. В табл.2 приведены наиболее часто встречающиеся дефицитные и нулевые аллели гена Pi.

Pi (*Pittsburg* (Met[ATG]358Arg[AGG], экзон 5) относится к группе аллелей с особыми свойствами. Указанная мутация в гене Pi изменяет его функцию таким образом, что продукт гена приобретает свойства антитромбина (другого представителя серпина), что ведет к манифестации геморрагических нарушений. α_1 -Антитрипсин (MIM 107400) и антитромбин III (MIM 107300) имеют похожую структуру, что объясняется родственным происхождением белков около 500 млн лет назад. Оба являются ингибиторами протеолитических энзимов, но имеют свои особенности. В то время как концентрация α_1 -антитрипсина изменяется под воздействием экзогенных факторов, таких как инфекция, травма, концентрация антитромбина остается постоянной. В ответ на травму происходит усиленный синтез продукта Pi (*Pittsburg*), обладающего антитромбиновыми свойствами. У таких пациентов утяжеляются проявления геморрагического шока, повышается риск смерти при нетяжелом травматизме. Pi (*Pittsburg*) сохраняет свои антиэластазные свойства и поэтому у пациентов нет повышенного риска развития эмфиземы.

Другим интересным аллелем является Pi (*Kalshaker-Poller*) с мутацией в 3'-фланкирующей регуляторной области гена. Эта мутация никак не влияет на базальную экспрессию Pi-гена и концентрация

Таблица 2

Наиболее часто встречающиеся дефицитные и нулевые аллели гена Pi

Аллель	Генетическая основа	Локализация мутации, экзон
Pi Z	M1A	Glu(GAG)342Lys(AAG), 5
Pi M (<i>Malton</i>)	M2	Phe(TTC)51(или 52)del, 2
Pi S	M1V	Glu(GAA)264Val(GTA), 3
Pi I	M1V	Arg(CGC)39Cys(TGC), 2
Pi V (<i>Munich</i>)	M1V	Asp(GAT)2Ala(GCT), 2
Pi W (<i>Bethesda</i>)	M1A	Ala(GCT)336Thr(CTT), 5
Pi S (<i>Iiyama</i>)		Ser(TCC)53Phe(TTC), 2
Null (<i>Cardiff</i>)	M1V	Asp(GAT)256Val(GTT), 3
Null (<i>Bellingham</i>)	M1V	Lys(AAG)217Ter(TAG)
Null (<i>Mattawa</i>)	M1V	Leu1bp ^{ins} 353Phe — 376ter, 5
Null (<i>Procida</i>)		17-kb del, экзоны 2-5
Null (<i>Hong Kong</i>)		2bp ^{del} 318 — 334(TAA)ter, 4
Null (<i>Riedenburg</i>)		Pi, del

Частота (в %) наиболее распространенных аллелей P_i в разных регионах мира

Регион	M1	M2	M3	S	Z
Испания [11]		87,6		9,99	1,97
Венесуэла [24]	80,5	7,0	6,2	5,0	0,9
Польша [29]	72	16	9,6	0,94	0,67
Киргизия [3] ¹	70	21	5	0,4	2,5
Западный Памир [3]	79	9	10	0,4	0,8
Дания [8]	72,8	13,6	8,2	2,2	2,3
Нидерланды [8]	67,9	14,7	12,9	2,9	1,3
Португалия [8]	51	26	5,3	15	0,9
США (европеоиды) [8]	72,4	13,7	9,5	2,3	1,4
США (негры) [8]	98,2	—	—	1,5	—
Китай [8]	70,9	20,9	7	—	—
Япония [8]	78,6	15,3	6,2	—	—
Франция [8]		90		7,1	1,4
Греция [8]		96		2,8	0,2
Великобритания [8]		93		5,2	1,4
Саудовская Аравия [8]		92,6		5,2	2,2
Индия [8]		99,4		—	0,6
Россия [1,2,9,57]	74,3–84,5	8,6–22,4	3,5–8,2	1,5	0,4

¹ В цитируемой работе отмечена близость киргизов по аллельным частотам P_i к популяциям Центрального и Южного Китая, Кореи, Японии, Таиланда. Этническая группа западных памирцев, антропологически тяготея к народам Ближнего Востока и Южной Индии, по характеру распределения аллелей P_i существенно отличается от последних, приближаясь к населению Западной и Северной Европы.

α_1 -антитрипсина в обычных условиях у носителей этого варианта гена нормальная. Однако во время воспалительных реакций не происходит подъема концентрации сывороточного α_1 -антитрипсина. Это связано с тем, что в области мутации находится один из двух энхансеров гена P_i , реагирующий на концентрацию в крови интерлейкина-6 (MIM 147620). При изменении последовательности в области энхансера нарушаются взаимодействия ИЛ-6-индуцированного протеина и регулирующей области α_1 -антитрипсина [34]. Частота этого аллеля среди русских составляет 2,7% [42].

Эпидемиология α_1 -антитрипсиновой недостаточности

В табл.3 приведены частоты основных аллелей гена P_i в некоторых регионах мира [8]. Предположительно 60 000–100 000 американцев имеют α_1 -антитрипсиновую недостаточность [54]. Основываясь на данных *National Health Interview* исследований, установлено, что из 14 млн американцев с хронически-

ми неспецифическими обструктивными заболеваниями легких 2 млн имеют эмфизему [27]. При обследовании 965 пациентов с эмфиземой показано, что тяжелая α_1 -антитрипсиновая недостаточность обнаруживается у 2–3% [32]. Сопоставив эти цифры, можно прогнозировать, что примерно 63 000 американцев страдают эмфиземой, обусловленной α_1 -антитрипсиновой недостаточностью. Многие исследования показывают, что в настоящее время диагностировано лишь небольшое число больных с α_1 -антитрипсиновой недостаточностью (4–4,5%) [54]. В основном в группу диагностированных пациентов попадают больные с яркими клиническими проявлениями болезни. В среднем с момента появления симптоматики со стороны легких до установления диагноза проходит 7 лет [53]. Остается непонятным, почему в клинической практике это состояние до сих пор определяется как "редкое" и не требующее особого внимания врачей. Так как это заболевание обусловлено генетически и риску подвержены родственники больного, а также ввиду возможности заместительной терапии больных, профилактики пагубных эф-

фектов курения и вдыхания других поллютантов, следует проводить массовое скринирование на генотипы Pi и оказывать услуги медицинского и генетического консультирования в группе пациентов с полным (гомозиготы) или частичным (гетерозиготы) дефицитом α_1 -антитрипсина.

Проявления недостаточности α_1 -антитрипсина со стороны легких

При дефиците α_1 -антитрипсина эмфизема может возникать первично или же на фоне хронического бронхита или другого хронического неспецифического заболевания легких [5]. Чаще всего расширяется весь ацинус и эмфизема характеризуется как панацинарная. Буллезные изменения наиболее выражены в основании легких, а не на верхушках, что больше характерно для эмфиземы, не связанной с α_1 -антитрипсиновой недостаточностью [54]. Около 85% всех гомозигот по PiZ имеют рентгенологические признаки эмфиземы, из них практически в 100% случаев отмечаются эмфизематозные изменения в базальных отделах легких [8]. Как правило, в клинике у таких пациентов отмечается одышка (67–98%), которая значительно снижает качество жизни и иногда заставляет их впервые обратиться к врачу. Пациенты также жалуются на кашель (37%), отхождение мокроты (38%), хрипы в грудной клетке без признаков простуды (44%), сенную лихорадку (18%) [49].

Одной из причин быстрого развития эмфиземы у пациентов с дефицитом α_1 -антитрипсина может быть бронхиальная астма. По крайней мере 20% гомозигот по PiZ имеют симптомы астмы [10]. Многие такие пациенты отмечают субъективное улучшение при заместительной терапии препаратами α_1 -антитрипсина. Вероятно, вследствие поздних аллергических проявлений (обструктивные явления со стороны верхних дыхательных путей развиваются через 6–24 ч после контакта с антигеном и связаны с накоплением в очаге реакции нейтрофилов и их медиаторов) у пациентов с PiZZ-фенотипом быстро развивается тяжелая эмфизема [50].

Частота бронхоэктазов также повышена у больных с α_1 -антитрипсиновой недостаточностью (2–43%) [21,30,47].

У части гомозиготных пациентов по аллелю PiZ проявлений со стороны органов дыхания может не быть: примерно у 20–30% некурящих людей с α_1 -АТ-недостаточностью, диагноз которой подтвержден или поставлен после смерти, не обнаруживаются хронических обструктивных заболеваний легких. По-видимому, со временем количество диагностированных пациентов без клинических проявлений будет возрастать по мере улучшения и расширения биохимической и молекулярно-генетической диагностики [23].

Дискутируемой является тема подверженности обструктивным заболеваниям дыхательных путей гете-

розигот MZ и SZ. Хотя при PiMZ-фенотипе концентрация α_1 -антитрипсина в сыворотке крови снижена (примерно до 60%), в широкомасштабных исследованиях с учетом возраста, расы, пола и статуса курения не обнаружено различий функциональных показателей легких между PiMZ- и PiMM-исследуемыми. Но в других исследованиях продемонстрировано, что курильщики с PiMZ-фенотипом имели снижение показателей функции легких, но показатель обструкции — объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) оставался в пределах нормы. Нет различий в риске легочной патологии между некурящими PiMZ и PiMM. Однако исследования пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких выявляют множество пациентов с PiMZ-фенотипом, частота которых превышает популяционные показатели [50]. Лишь небольшая часть некурящих пациентов с PiSZ-фенотипом имеют повышенный риск развития эмфиземы. Обычно болезнь дебютирует в более позднем возрасте, чем у больных с Pi*Z (PiZZ или PiZNull) [46]. Среди курильщиков и бывших курильщиков частота и тяжесть обструкции дыхательных путей у пациентов с SZ такие же, как и у пациентов с ZZ-фенотипом [58].

Механизмы развития и прогрессирования эмфиземы при α_1 -антитрипсиновой недостаточности до конца неясны. Наиболее признанной является теория протеазно-антипротеазного равновесия. При неспецифической реакции нейтрофилов на инородные компоненты (поллютанты, бактерии) в легочной ткани происходит выброс многочисленных протеаз из нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, направленных на разрушение чужеродного агента. Миллимолярная концентрация лейкоцитарной эластазы из азурофильных гранул нейтрофилов создает кратковременный “взрыв” протеолитической активности до момента подавления реакции перичеселлюлярными ингибиторами (антипротеазами). Вследствие такой ферментативной атаки происходит разрушение собственной легочной ткани, в первую очередь ее эластических волокон. Продолжительность воздействия



Рис.3. Риск легочной патологии при различных аллельных вариантах и концентрациях α_1 -антитрипсина в сыворотке крови.

агрессивных ферментов на легочную ткань не превышает в норме 20 мс (PiMM), при дефиците α_1 -антитрипсина такое пагубное действие может продолжаться до 80 мс (PiZ) с неизбежной деструкцией эластических волокон легких. Таким образом, "скачки" протеазной активности в легких аномально удлинены и усилены у людей с дефицитом α_1 -антитрипсина и риск травматизации ткани значительно возрастает в окрестности активированных нейтрофилов [15]. Замещаясь соединительной тканью, легкие со временем теряют свою эластичность, развиваются обструктивные явления, формируется эмфизема.

Риск появления эмфиземы значительно возрастает при снижении уровня сывороточного α_1 -антитрипсина до 0,8 г/л, или 11 ммоль/л (норма 2–4 г/л) [25]. На рис.3 представлены степени риска при различных концентрациях α_1 -антитрипсина в сыворотке крови.

Наиболее распространенными поллютантами, стимулирующими выброс протеаз в легкие, являются компоненты табачного дыма. Так, общее количество нейтрофилов, обнаруживаемых в промывных водах при лаваже легких, примерно в 5 раз больше у курильщиков, чем у не курящих, что обуславливает более быстрое развитие эмфиземы у курильщиков даже в отсутствии α_1 -антитрипсиновой недостаточности. *In vitro* показано, что α_1 -антитрипсин может инактивироваться вследствие окислительных реакций, протекающих в присутствии активных форм кислорода табачного дыма, и под воздействием миелопероксидазной системы нейтрофилов. Маркеры деградации эластина обнаруживаются в большей концентрации в моче курильщиков, чем не курящих. Все эти факты показывают, что курение является од-

ним из главных факторов развития эмфиземы у курящих людей, которая манифестирует быстрее и в более тяжелой форме у α_1 -антитрипсин-дефицитных пациентов с фенотипом ZZ уже на 3-м десятке жизни [45].

Некоторые другие генетические факторы могут способствовать развитию эмфиземы или быть модификаторами клинического течения заболевания у пациентов с α_1 -антитрипсиновой недостаточностью. Такими факторами могут быть полиморфизмы α_1 -антихимотрипсина (Pro229Ala) [40], α_2 -макроглобулин, витамин-D-связывающий белок, антигены групп крови [43], SLPI, элафин [28]. Полиморфизмы синтазы оксида азота (NOS₃) 774T и 894T предрасполагают к тяжелому течению эмфиземы, тогда как другие частые аллели этого гена не оказывают существенного влияния на тяжесть процесса [35]. Некоторые аллели гена муковисцидоза способствуют появлению диссеминированных бронхоэктазов [43]. В литературе имеются описания случаев сочетания муковисцидоза и α_1 -антитрипсиновой недостаточности, причем одни аллели гена CF предрасполагают к более доброкачественному процессу в легких, другие — к более злокачественному [10,33].

Различные состояния, которые приводят к обструкции дыхательных путей, ускоряют развитие эмфиземы: рецидивирующие воспалительные процессы в легких, скопление слизи вследствие различных причин (прием препаратов йода и других лекарств) [54]. Использование в домашнем хозяйстве устройств, работающих на керосине, а также профессиональная деятельность в сельскохозяйственной отрасли способствуют прогрессированию недостаточности легочной функции у некурящих людей с PiZZ [38].

Таблица 4

Факторы риска, приводящие к более ранней и тяжелой манифестации легочных проявлений при α_1 -антитрипсиновой недостаточности

Фактор риска	Комментарий
Курение	Главный фактор риска, приводящий к ухудшению легочной функции
Гиперреактивность дыхательных путей	Приводит к ухудшению легочной функции, выражена у пациентов с бронхиальной астмой
Острые респираторные заболевания	Частые ОРЗ, особенно в детстве
Профессиональные вредности	Кадмиевая пыль, угольная пыль, неспецифические поллютанты
Загрязнение окружающей среды	У больных ХНЗЛ влияет на заболеваемость и смертность
Пассивное курение	Особенно у детей курящих родителей
Диета	Богатый рыбой рацион уменьшает риск
Возраст	Снижается легочная функция в процессе естественного старения, аддитивный эффект других факторов риска
Пол	Мужчины подвержены риску ХНЗЛ больше

Примечание. ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания легких, ОРЗ — острые респираторные заболевания.

Среди больных асбестозом отмечается возрастание частоты аллеля PiS в 4 раза, что свидетельствует о предрасположенности пациентов с α_1 -антитрипсиновой недостаточностью к развитию этой профессиональной патологии [4]. В табл.4 перечислены наиболее значимые факторы риска, приводящие к развитию хронических неспецифических заболеваний легких [50].

Известно, что некоторые этиологические моменты рака легких и хронических неспецифических заболеваний легких совпадают. Недавно показано, что недостаточность α_1 -антитрипсина — причина ХНЗЛ — также способствует развитию злокачественных новообразований легких, особенно сквамозно-клеточной и бронхоальвеолярной карциномы [59].

Проявления недостаточности α_1 -антитрипсина со стороны печени

Клинические проявления дефицита α_1 -антитрипсина со стороны печени многообразны [5]. На сегодняшний день принято считать, что одной из главных причин поражения печени является агрегация плохорастворимого PiZ-белка в эндоплазматическом ретикулуле гепатоцитов. Примерно до 85% синтезированного Z-белка неспособно покинуть гепатоцит. Такие скопления дефектного протеина, не проникающего через мембраны клетки, можно обнаружить в виде кислых включений, окрашивающихся по Шиффу. Скорость аккумуляции патологического продукта гена зависит от двух причин: скорости синтеза белка и температуры тела [16]. Полимеризация Z-продукта очень быстро происходит при температуре тела 41°C. Этим можно попытаться объяснить тяжелое спорадическое поражение печени у гомозиготных новорожденных и младенцев, склонных к выраженному гипертермическому ответу даже при легких простудах. Таким пациентам показано экстренное снижение температуры тела даже при субнормальных значениях гипертермии.

Поражение печени могут быть обнаружены в младенческом возрасте или у взрослых. Из всех новорожденных и младенцев гомозиготных по PiZ-фенотипу явные клинические проявления гепатита и цирроза могут быть обнаружены у 10% [31]. Факторами риска появления печеночной симптоматики в детстве являются затяжная гипербилирубинемия в первые недели жизни, мужской пол и инфицирование вирусом гепатита В. Фактором, снижающим риск, является кормление грудью [8]. Примерно 10% пациентов с клиническими симптомами в младенчестве умирают к 8 годам. В странах с развитой трансплантационной хирургией α_1 -антитрипсиновая недостаточность наряду с атрезией желчевыводящих протоков является ведущим показанием к трансплантации печени у детей [8].

Большинство новорожденных (до 70%) PiZ-гомозигот имеют субклинические изменения со стороны печеночных биохимических проб. Прогноз в этой

группе пациентов благоприятный, большинство из них к 18 годам имеют нормальные показатели функции печени и лишь у 10% из них сохраняются изменения [56]. С возрастом резко возрастает риск развития цирроза печени: до 20 лет этот риск составляет 3%, у пожилых — 30–50% [23].

В последнее время показано, что пациенты с α_1 -антитрипсиновой недостаточностью склонны к инфицированию вирусом гепатита С. Предполагается, что эта инфекция может являться одной из причин частого развития поражений печени в данной группе больных [41]. При исследовании групп больных с тяжелыми болезнями печени выявлено, что среди различных патологий отмечается особенно высокая гетерозиготность PiMZ в группах больных с вирусными гепатитами В и С, алкогольным циррозом печени, первичными гепатокарциномами, криптогенным циррозом печени и ряде других болезней [20].

Злокачественные образования печени являются одной из характерных черт α_1 -антитрипсиновой недостаточности. Некоторые первичные опухоли печени, такие как холангиокарцинома и гепатохолангиокарцинома, значительно чаще встречаются у дефицитных PiZ индивидов, чем в общей популяции. В этой группе пациентов рак печени часто возникает без предшествующего цирроза как предракового состояния [60].

Проявления α_1 -антитрипсиновой недостаточности со стороны сосудов

Некротизирующий панникулит является редким, однако достоверно установленным последствием недостаточности α_1 -антитрипсина, поддающимся заместительной терапии [39]. Панникулит характеризуется воспалительными и некротическими очагами в коже. Частота встречаемости этой патологии среди пациентов с α_1 -антитрипсиновой недостаточностью достигает 1:1000 при фенотипах ZZ, MZ, SS, MS.

Найдены ассоциации с гранулематозом Вегенера, где частота PiZ-аллеля достигает 33% при популяционной частоте аллеля 4,7% [22]. Эти пациенты имеют нормальную концентрацию α_1 -антитрипсина в плазме, и установление носительства возможно лишь при проведении изоэлектрического фокусирования белков плазмы или молекулярно-генетической диагностики. Этот феномен обусловлен выраженностью воспалительных процессов и чрезмерной стимуляцией синтеза α_1 -антитрипсина в печени.

Несколько других заболеваний реже проявляют ассоциацию с α_1 -антитрипсиновой недостаточностью. Объединяющим компонентом этих заболеваний является либо деструкция коллагена, либо затяжное воспаление. Например, имеются ассоциации с развитием фибромускулярной дисплазии артерий, аневризмами и расслоением сосудов головного мозга, эрозивным ревматоидным артритом, мембранозным и быстро прогрессирующим гломерулонефритом, *cutis laxa*, хроническим панкреатитом и колитом [7].

Смертность больных с α_1 -антитрипсиновой недостаточностью

Помимо всех перечисленных заболеваний, которые могут в значительной степени снижать качество жизни больных с α_1 -антитрипсиновой недостаточностью, у пациентов отмечается и снижение продолжительности жизни. Например, в ходе одного 14-летнего наблюдения 246 пациентов с PiZ-фенотипом 37% умерло [30]. Причинами большинства смертей стали недостаточность дыхания (62%) и осложнения хронических заболеваний печени (13%), т.е. печеночная недостаточность и пищеводное кровотечение. Вероятность доживания до 60 лет у среднего американца равна 85%; у больного с α_1 -антитрипсиновой недостаточностью — 16%. Среди 26 866 600 смертей в США за период с 1979 по 1991 г. α_1 -антитрипсиновая недостаточность указана как причина в 1930 случаях, хотя ожидаемая смертность в этой группе пациентов равна 5400–14 400. Это указывает на плохую диагностику состояния даже в развитых странах [14]. С позиций продолжительности жизни курение также является мощнейшим фактором риска. Так, среди некурящих срок жизни больных с α_1 -антитрипсиновой недостаточностью практически приравнивается к сроку жизни здоровых людей [44,54]. Курящие же пациенты умирают в среднем на 10–20 лет раньше, чем некурящие [2,14].

Лечение больных с α_1 -антитрипсиновой недостаточностью

Лечение α_1 -антитрипсиновой недостаточности состоит из множества компонентов и включает прекращение курения, лечение сопутствующей бронхиальной астмы, профилактику и своевременное лечение инфекций дыхательных путей и легких, адекватное питание и физические упражнения. Однако специфическое лечение основывается на заместительной аугментационной (от англ. "*augmentation*" — приращение, увеличение) терапии экзогенным α_1 -антитрипсином для воссоздания нормального баланса протеазных и антипротеазных компонентов в сыроворотке крови и базальных отделах легких.

Поскольку в современной литературе нет описания случаев развития преждевременной эмфиземы при уровне α_1 -антитрипсина 0,8 г/л (11 ммоль/л) и выше, то именно концентрация ниже этого порога была выбрана как показание для заместительной терапии. Наиболее широко распространен препарат "проластин" (фирма "Bayer"), получаемый из сыворотки крови и представляющий концентрат α_1 -антитрипсина. В настоящее время около 2200 человек получают проластин в США, он разрешен к применению в Канаде, Германии, Испании, где его получают еще около 2000 больных [8]. Проластин назначается в дозе 60 мг на 1 кг массы тела 1 раз в 7 дней внутривенно. Побочные эффекты заместительной терапии относительно редки. Небольшое число пациентов мо-

гут предъявлять жалобы на головную боль, миалгию, артралгию, боль в нижней части спины. У пациентов с выраженной недостаточностью дыхания возможно ухудшение состояния на фоне лечения в связи с перегрузкой белком. Проластин практически не вызывает аллергических и анафилактических реакций [8]. В настоящее время идет разработка препаратов, которые можно было бы применять ингаляционно.

Предложены следующие критерии для рассмотрения возможности экзогенной аугментационной терапии [7]:

- возраст 18 лет и более, если только эмфизема не развилась в более раннем возрасте;
- наличие фенотипа высокого риска (ZZ, ZNull, NullNull);
- нарушения легочной функции, свойственные эмфиземе;
- уверенность врача в выполнении пациентом условий проведения терапии;
- пациент не является активным курильщиком;
- пациент согласен регулярно тестироваться на ВИЧ-инфекцию и привиться против гепатита В.

В некоторых случаях возможно применение так называемой эндогенной аугментации. При этом подходе пациенты принимают лекарства, которые стимулируют синтез и секрецию α_1 -антитрипсина из гепатоцитов. К таким препаратам относятся даназол, тамоксифен и эстрогенпрогестиновые препараты. Пациенты с "мягкими" фенотипами, например SZ, могут получать подобную терапию. Препарат "дапсон" также является лекарством из этой же группы и применяется для лечения панникулита [7].

Используются также и хирургические методы лечения. Примерно 12% всех трансплантаций легких выполняются по поводу эмфиземы, обусловленной α_1 -антитрипсиновой недостаточностью. 5-летняя выживаемость после трансплантации составляет 45% [7]. Редукция объема легочной ткани представляет собой иссечение наиболее пораженных эмфиземой участков легочной ткани, определенных при помощи визуализирующих методик. Смертность после этой операции невелика и составляет около 5%. Положительные эффекты операции сохраняются в течение 1 года [8].

Скрининг на α_1 -антитрипсиновую недостаточность

Врачи с сомнением относятся к идее тестирования на "редкие" болезни, такие как α_1 -антитрипсиновая недостаточность, поскольку количество выявляемых пациентов относительно невелико. Максимальное количество положительных результатов при проведении теста возможно при исследовании sibсов и других родственников пораженных людей, однако составить такую выборку достаточно трудно. В России очень небольшое число пациентов имеет диагноз α_1 -антитрипсиновой недостаточности, чаще всего он основан только на данных исследования концентрации

α_1 -антитрипсина в сыворотке крови и не имеет генетической верификации.

В последние годы во многих странах появился повышенный интерес к проблеме генодиагностики больных и носителей α_1 -антитрипсиновой недостаточности с целью выявления среди них курящих пациентов и профилактики курения в этой группе. Становятся актуальными вопросы пренатальной диагностики α_1 -антитрипсиновой недостаточности в семьях —носителях дефицитных аллелей гена Pi.

Скринирование на α_1 -антитрипсиновую недостаточность может эмпирически быть разделено на 3 типа:

- 1) популяционное скринирование взрослых;
- 2) скринирование групп людей более чем со средними шансами иметь патологические аллели гена α_1 -антитрипсина (например, страдающие от эмфиземы);
- 3) скрининг новорожденных.

Популяционные скрининги взрослых предпринимались среди доноров крови в США в конце 80-х годов XX века. Такие скрининги выявили большое количество недиагностированных пациентов. С 1991 г. в Центре α_1 -антитрипсиновой недостаточности в Солт Лэйк Сити (США) организована скрининговая программа для пациентов с хроническими бронхитами, эмфиземой и бронхиальной астмой и людей, в семьях которых были случаи α_1 -антитрипсиновой недостаточности. В течение 5 лет центр проанализировал 16 748 образцов крови пациентов. Было выявлено 515 пациентов с концентрацией α_1 -антитрипсина ниже 11 ммоль/л. При помощи изоэлектрического фокусирования один из них был фенотипирован как PiSZ-гетерозигота, остальные как Pi*Z (т.е. имели генотип ZZ или ZNull). Таким образом, 3,1% прошедших тестирование оказались больными α_1 -антитрипсиновой недостаточностью. Основываясь на предварительных популяционных пилотных скринингах новорожденных и взрослых показано, что за указанные годы своей работы центр и предшествующие диагностические программы выявили примерно 15% всех больных в США.

Неонатальные скрининги проводятся sporadически в разных странах. Самые большие программы скринирования были осуществлены в 70-е годы в Швеции и Орегоне (США) (200 000 и 107 038 новорожденных соответственно). Такие программы наиболее достоверно показывают отягощенность α_1 -антитрипсиновой недостаточностью в изучаемых популяциях. Эти скрининги позволили осуществлять длительное наблюдение и изучение течения заболевания у детей и взрослых. В наши дни пилотные исследования новорожденных периодически проводятся в США, Чехословакии, Бельгии и других странах [37,48,51,55]. ВОЗ рекомендует именно подобный тип скринирования в развивающихся странах с европеоидным населением для определения концентрации дефицитных аллелей и "груза" заболевания. Однако, несмотря на очевидное преимущество неонатальных скринингов, которые помогают сфокусировать пациентов на здоровый образ жизни и снижение заболеваемости ХНЗЛ и

смертности от болезней легких, подобные формы исследований не получили широкого распространения.

Во Франции скринирование на α_1 -антитрипсиновую недостаточность проводится наряду со скринированием на фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, адреногиперплазию и недостаточность биотинидазы. Считается, что именно выявление этих болезней, их раннее лечение или профилактика экономически выгоднее, чем содержание больных или их лечение при выставлении диагноза в позднем возрасте.

Опыт скринирования 18-летних в Европе показывает, что этот возраст является слишком поздним для выявления α_1 -антитрипсиновой недостаточности, так как значительная часть больных уже начинают курить к этому возрасту и у них проявляются симптомы поражения легких.

Национальные регистры и ассоциации больных α_1 -антитрипсиновой недостаточностью функционируют в США (с 1986 г.), Великобритании (с 90-х годов), Испании (с 1993 г.), Канаде (с 1999 г.) и некоторых других странах. Целью подобных государственных и общественных организаций является помощь в идентификации больных и улучшение качества их жизни через поддержку, образование, защиту интересов и стимулирование исследовательской деятельности. Такие организации финансируются пожертвованием частных и государственных фондов.

В процессе скрининга на α_1 -антитрипсиновую недостаточность в Швеции диагностика состояния у некоторых новорожденных имела негативный психологический эффект в некоторых семьях. Психологи из Швеции и ВОЗ дают следующие рекомендации, для избежания этих негативных эффектов [8]:

- родители должны быть предупреждены заранее, что кровь ребенка, помимо исследования на фенилкетонурию, будет протестирована на α_1 -антитрипсиновую недостаточность,
- родители должны быть информированы о результатах анализов в ранние сроки,
- должна быть специально подготовлена первая консультация для родителей,
- встречу лучше всего проводить одновременно с обоими родителями,
- печатные материалы должны быть подготовлены и предложены на консультации,
- должны быть назначены повторные консультации,
- один и тот же врач должен встречаться с родителями при каждом их посещении.

Тестирование на основные патологические варианты гена α_1 -антитрипсина возможно в виде фенотипирования при помощи изоэлектрического фокусирования белков плазмы крови или более дешевых методов ДНК-диагностики. Наиболее часто используются ПДРФ-анализ, секвенирование V экзона. Существуют дешевые и быстрые методы диагностики, основанные на полимеразной цепной реакции и последующего рестрикционного анализа TaqI-рестриктазой с введением одной нуклеотидной замены в

прямой праймер [19]. Используя эти методы, чувствительность которых составляет 99–100%, результаты могут быть получены в течение 2–3 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кравчук О.И., Балановский О.П., Нурбаев С.Д. и др. Генеография коренного населения Марий Эл (по данным об иммунобиологическом полиморфизме). Генетика 1998; 34: 1542–1554.
2. Кучер А.Н., Пузырев В.П., Иванова О.Ф. и др. Изучение субтипов сывороточных белков у русских жителей Томской области. Там же 1993; 29: 845–852.
3. Спицын В.А., Новорадовский А.Г., Спицына Н.Х., Парик Ю.Я. Полиморфизм α_1 -антитрипсина в популяциях Памира. Репродуктивная компенсация — возможный механизм поддержания генетического разнообразия популяций по генам Pi у человека. Там же 1989; 25: 2218–2224.
4. Спицын В.А., Макаров С.В., Пай Г.В. и др. Генетический полиморфизм и профессиональные заболевания: итоги 10-летних исследований. Вестн. РАМН 2000; 5: 27–32.
5. Терапия: Пер. с англ. М.: Гэотар медицина; 1997. 97, 311, 909.
6. Чучалин А.Г., Кронина Л.А., Воронина Л.М., Симиличук Е.И. Случай сочетания муковисцидоза с дефицитом альфа-1-антитрипсина. Пульмонология 1994; 4 (3): 82–85.
7. Aboussouan L.S., Stoller J.K. New developments in α_1 -antitrypsin deficiency. Seminars Respir. Crit. Care Med. 1999; 20: 301–310.
8. α_1 -Antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. Bull. WHO. 1997; 75 (5): 397–415.
9. Beckman L., Sikstrom C., Mikelsaar A.-V. et al. α_1 -Antitrypsin (Pi) alleles as markers of westeuropean influence in the Baltic Sea Region. Hum. Hered. 1999; 49: 52–55.
10. Blank C.A., Brantly M. Clinical features and molecular characteristics of α_1 -antitrypsin deficiency. Ann. Allergy 1994; 72: 105–122.
11. Blanko I., Fernandez E., Rodriguez M.C., Fernandez A. Allelic frequency of the gene of α_1 -antitrypsin in the general population in a county in Asturias. Med. Clin. (Barc.) 1999; 113: 266–270.
12. Boomsma D.I., Frants R.R., Bank R.A., Martin N.G. Protease inhibitor (Pi) locus, fertility and twinning. Hum. Genet. 1992; 89: 329–332.
13. Brantly M., Nukiwa T., Crystal R.G. Molecular basis of Z α_1 -antitrypsin deficiency. Am. J. Med. 1988; 84 (suppl.6A): 13–31.
14. Browne R.J., Mannino D.M., Khoury M.J. α_1 -Antitrypsin deficiency deaths in the United States from 1979–1991. An analysis using multiple-cause mortality data. Chest 1996; 110: 78–83.
15. Campbell E.J., Campbell M.A., Boukedes S.S., Owen C.A. Quantum proteolysis by neutrophils: implication for pulmonary emphysema in α_1 -antitrypsin deficiency. J. Clin. Invest. 1999; 104: 337–344.
16. Carrell R.W., Lomas D.A., Sidhar S., Foreman R. α_1 -Antitrypsin deficiency — a conformational disease. Chest 1996; 110: 243S–247S.
17. Cox D.W. α_1 -Antitrypsin deficiency. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., eds. The metabolic basis of inherited disease. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1989. 35.
18. Crystal R.G. The α_1 -antitrypsin gene and its deficiency states. Trends Genet. 1989; 5: 411–417.
19. Dry P.J. Rapid detection of α_1 -antitrypsin deficiency by analysis of PCR-induced TaqI restriction site. Hum. Genet. 1991; 87: 742–744.
20. Eigenbrodt M.L., McCashland T.M., Dy R. M. et al. Heterozygous α_1 -antitrypsin phenotypes in patients with end stage liver disease. Am. J. Gastroenterol. 1997; 92: 602–607.
21. El-Kassimi F.A., Warsy A.S., Uz-Zaman A.A., Pillai D.K. α_1 -Antitrypsin serum levels in widespread bronchiectasis. Respir. Med. 1989; 83: 119–121.
22. Elzouki A.N.Y., Segelmark M., Wieslander J., Eriksson S. Strong link between the α_1 -antitrypsin PiZ allele and Wegener's granulomatosis. J. Intern. Med. 1994; 236: 543–548.
23. Eriksson S.A. 30-year perspective on α_1 -antitrypsin deficiency. Chest 1996; 110 (suppl. P): 237S–242S.
24. Fonseca-Perez T., Gonzales-Coira M., Arias S. Pi locus (α_1 -antitrypsin) allelic frequencies in an Andean Venezuelan population. Gene Geogr. 1996; 10: 65–74.
25. Gadek J.E., Crystal R.G. α_1 -Antitrypsin deficiency. In: Stanbury J.B., Wyngaarden J.B., Frederickson D.S. et al., eds. The metabolic basis of inherited disease. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1983. 1450–1467.
26. Graham A., Hayes K., Weidinger S. et al. Characterization of the α_1 -antitrypsin M3 gene, a normal variant. Hum. Genet. 1990; 85: 381–382.
27. Higgins M.W., Thom T. Incidence, prevalence, and mortality: intra- and intercountry differences. In: Hensley M.J., Saunders M.A., eds. Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. New York: Marcel Dekker; 1989. 71.
28. Knight K.R., Burdon J.G., Cook L. et al. The proteinase-antiproteinase theory of emphysema: a speculative analysis of recent advances into the pathogenesis of emphysema. Respirology 1997; 2: 91–95.
29. Kowalska A., Rujner J., Titenko-Holland N.V., Pilacik B. α_1 -Antitrypsin subtypes in Polish newborns. Hum. Hered. 1995; 45: 351–354.
30. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe α_1 -antitrypsin deficiency, PiZ. Acta Med. Scand. 1978; 204: 345–351.
31. Lomas D.A., Carrell R.W. A protein structural approach to the solution of biological problems: α_1 -antitrypsin as a recent example. Am. J. Physiol. 1993; 265: 211–219.
32. Lieberman J., Winter B., Sastre A. α_1 -Antitrypsin P-types in 965 COPD patients. Chest 1986; 89: 370–373.
33. Mahadeva R., Stewart S., Bilton D., Lomas D.A. α_1 -Antitrypsin deficiency alleles and severe cystic fibrosis lung disease. Thorax 1998; 53: 1022–1024.
34. Morgan K., Scobie G., Kalsheker N.A. Point mutation in a 3-prime flanking sequence of the α_1 -antitrypsin gene associated with chronic respiratory disease occurs in a regulatory sequence. Hum. Mol. Genet. 1993; 2: 253–257.
35. Novorodovsky A., Brantly M.L., Waclawiw M.A. et al. Endothelial nitric oxide synthase as a potential susceptibility gene in the pathogenesis of emphysema in α_1 -antitrypsin deficiency. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1999; 20: 441–447.
36. Nukiwa T., Brantly M.L., Ogushi F. et al. Characterization of the gene and protein of the common α_1 -antitrypsin normal M2 allele. Am. J. Hum. Genet. 1998; 43: 322–330.
37. O'Brien M. L., Buist N. R., Murphey W.H. Neonatal screening for α_1 -antitrypsin deficiency. J. Pediatr. 1978; 92: 1006–1010.
38. Piitulainen E., Tornling G., Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe α_1 -antitrypsin deficiency (PiZZ). Thorax 1998; 53: 939–943.
39. Pittelkow M.R., Smith K.C., Su W.P.D. α_1 -Antitrypsin deficiency and panniculitis: perspectives on disease relationship and replacement therapy. Am. J. Med. 1988; 84: 80–86.
40. Poller W., Faber J.-P., Scholz S. et al. Mis-sense mutation of α_1 -antichymotrypsin gene associated with chronic lung disease. Lancet 1992; 339: 1538.
41. Propst T., Propst A., Dietze O. et al. High prevalence of viral infection in adults with homozygous and heterozygous α_1 -antitrypsin deficiency and chronic liver disease. Ann. Intern. Med. 1992; 117: 641–645.
42. Samilchuk E., D'Souza B., Voevodin A. et al. TaqI polymorphism in the 3'-flanking region of the Pi gene among Kuwaiti Arabs and Russians. Dis. Markers 1997; 13 (2): 87–92.
43. Sandford A.J., Weir T.D., Pare P.D. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1380–1391.
44. Seersholm N., Kok-Jensen A., Dirksen A. Survival of patients with severe α_1 -antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. Thorax 1994; 49: 695–698.
45. Seersholm N., Kok-Jensen A., Dirksen A. Decline in FEV₁ among patients with severe hereditary α_1 -antitrypsin deficiency type PiZ. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 1922–1925.

46. Seersholm N., Kok-Jensen A. Intermediate α_1 -antitrypsin deficiency PiSZ: a risk factor for pulmonary emphysema? *Respir. Med.* 1998; 92: 241–245.
47. Shin M.S., Ho K.-J. Bronchiectasis in patients with α_1 -antitrypsin deficiency: a rare occurrence? *Chest* 1993; 104: 1384–1386.
48. Silverman E.K., Miletich J.P., Pierce J.A. et al. α_1 -Antitrypsin deficiency: high prevalence in the St. Louis area determined by direct population screening. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 961–966.
49. Silverman E.K., Pierce J.A., Province M.A. et al. Variability of pulmonary function in α_1 -antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 982–991.
50. Silverman E.K., Speizer F.E. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Clin. N. Am.* 1996; 80: 501–522.
51. Spence W.C., Morris J.E., Pass K., Murphy P.D. Molecular confirmation of α_1 -antitrypsin genotypes in newborn dried blood specimens. *Biochem. Med. Metab. Biol.* 1993; 50: 233–240.
52. Stockley R.A. α_1 -Antitrypsin and the pathogenesis of emphysema. *Lung* 1987; 165: 61–77.
53. Stoller J.K., Smith P., Yang P., Spray J. Physical and social impact of α_1 -antitrypsin deficiency: results of a mail survey of the readership of a national newsletter. *Cleveland Clin. J. Med.* 1994; 61: 461–467.
54. Stoller J.K. Clinical features and natural history of severe α_1 -antitrypsin deficiency. *Chest* 1997; 111: 123S–128S.
55. Sveger T. Liver disease in α_1 -antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 1316–1321.
56. Sveger T. Prospective study of children with α_1 -antitrypsin deficiency: 8-year-old follow-up. *J. Pediatr.* 1984; 104: 91–94.
57. Titenko-Holland N.V., Kowalska A. α_1 -Antitrypsin (Pi) subtypes in Russians and Poles. *Hum. Hered.* 1992; 42: 384–386.
58. Turino G.M., Barker A.F., Brantly M.L. et al. Clinical features of individuals with Pi*SZ phenotype of α_1 -antitrypsin deficiency. α_1 -Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1718–1725.
59. Yang P., Wentzlaff K.A., Katzman J.A. et al. α_1 -Antitrypsin deficiency allele carriers among lung cancer patients. *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prevent.* 1999; 8: 461–465.
60. Zhou H., Fisher H.P. Liver carcinoma in PiZ α_1 -antitrypsin deficiency. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22: 742–748.

Поступила 05.07.2000

Заметки из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–079.4:616.233–007.271

А.А.Юдин, О.М.Курбачева, Т.А.Полетаева, В.Н.Азеркович

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И СИНДРОМА ЧАРДЖА–СТРОССА (анализ клинического наблюдения)

ГНЦ — Институт иммунологии Минздрава РФ;
Центральная клиническая больница "Узкое" РАН, Москва

Синдром Чарджа–Стросса согласно классификации *Chapel Hill* (1992 г.) (опубликованной в "*Arthritis Rheum*", 1994) является первичным системным васкулитом с поражением сосудов мелкого калибра, к которым помимо названного синдрома относится гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, пурпура Шенлейна–Геноха, эссенциальный криоглобулинемический васкулит. Все названные васкулиты ассоциированы с наличием антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител.

Собственно синдром Чарджа–Стросса был описан в 1951 г. *J.Churg* и *L.Strauss* как особый вариант узелкового периартериита с тяжелым течением бронхиальной астмы, периферической эозинофилией, а также признаками внелегочных проявлений васкулита. Они же описали анатомическую картину, характеризующуюся появлением специфических "аллергических

гранулем" с эозинофильным экссудатом, фиброидным поражением коллагена, а также собственно пролиферативным процессом эпителиоидных и гигантских клеток [2–4].

Согласно классификационным критериям *A.Masi и соавт.* (1990) выделяют 7 критериев синдрома Чарджа–Стросса: бронхиальная астма, эозинофилия периферической крови более 10%, аллергические проявления (аллергический риноконъюнктивит, пищевая аллергия, другие аллергические проявления, за исключением лекарственной аллергии), мононейропатия или полинейропатия (синдром перчаток), поражение придаточных пазух носа, внесосудистые эозинофилии, летучие эозинофильные инфильтраты [1,2]. При наличии 4 из указанных критериев диагностика синдрома Чарджа–Стросса становится вероятной, причем наиболее специфическими синдромами являются бронхиальная

астма (96,3%), эозинофилия периферической крови более 10% (96,6%), легочные инфильтраты (92,4%) [2].

Приведенный случай представляет интерес для дифференциального диагноза бронхиальной астмы и системного заболевания.

Больной Г., 59 лет, поступил во II терапевтическое отделение ЦКБ "Узкое" РАН 14.09.01 по экстренным показаниям в связи с развившимся приступом удушья. При осмотре: жалобы на кашель с вязкой слизисто-гнойной мокротой, одышку, удушье, сопровождающееся дистанционными свистящими хрипами. Считает себя больным в течение недели, когда после переохлаждения 10.09 появились кашель с трудно отделяемой мокротой, чувство нехватки воздуха, заложенность за грудиной, приступы удушья, подъем температуры до субфебрильных цифр (37,5°C). Лечился самостоятельно. Однако в ночь на 14.09 впервые в жизни развился сильный приступ удушья, купированный бригадой скорой медицинской помощи. Доставлен в стационар.

Из анамнеза известно, что длительно страдает хроническим обструктивным бронхитом с развитием диффузного пневмосклероза и эмфиземы легких, дыхательной недостаточности II функционального класса (ФК). В 1995 г. у больного дебютирует сахарный диабет типа 2, который вскоре стал инсулинзависимым, с лабильным течением. Перенес дважды эозинофильные пневмонии в 1996 и 1999 гг., разрешившиеся самостоятельно. В 1999 г. перенес инфаркт миокарда. В этом же году впервые диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. В течение многих лет отмечает явления ринита по утрам. Следует отметить, что больной неоднократно был госпитализирован в кардиологическое отделение ЦКБ РАН, где определялся повышенный уровень эозинофилов (до 13%), спонтанно проходивший, однако на пике эозинофилии наблюдалось диффузное ухудшение состояния миокарда по данным ЭКГ с клиникой нестабильной стенокардии, а также предшествующее обострение "хронического обструктивного бронхита". До настоящей госпитализации больной ни разу не употреблял кромоны, М-холинолитики, β-агонисты.

При поступлении состояние удовлетворительное. Температура тела 36,5°C. Носовое дыхание затруднено. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, выслушиваются сухие рассеянные хрипы. Тоны сердца приглушены, систолический шум в т. Боткина и на верхушке, АД 140/80 мм рт.ст., пульс 72 удара в 1 мин. Печень, селезенка не увеличены, периферических отеков нет. Диабетическая полинейропатия (снижение чувствительности на дистальных участках кожи конечностей, гипер- и парестезии кожи, онемение ноги). Общий анализ крови: Hb 122 г/л, MCV 79 фл, MCH 29 пг, MCHC 365 г/л, Ht 33,4%, эр. $4,23 \cdot 10^{12}$ /л, тр. $225 \cdot 10^9$ /л, л. $7,0 \cdot 10^9$ /л, п. 3%, с. 59%, э. 9%, б. 0%, лимф. 18%, мон. 12%; СОЭ 20 мм/ч. В динамике нормализация числа эозинофилов. Общий анализ мочи: 1,018 г/мл, белок 0,033 г/л, сахара, ацетона нет, в осадке — единичные лейкоциты, клетки плоского эпителия в единичном количестве. В биохимическом анализе определяется повышенный уровень глюкозы до 10,8 мм. Посев мокроты выявил рост *St. Haemolyticus*, а также грибы рода *Candida*. Общий IgE 81 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл). На рентгенограмме органов грудной клетки признаки эмфиземы легких, диффузного пневмосклероза, расширение корня левого легкого. На компьютерной томограмме (КТ) органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не обнаружено. Лимфоузлы средостения до 0,5×0,7 см, отграничены друг от друга. КТ-картина диффузного пневмосклероза, эмфиземы легких, атеросклероза грудного отдела аорты. На ЭКГ — ритм синусовый. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Диффузные изменения миокарда. ФВД: ОФВ₁ 1,60 л (41,6%), ФЖЕЛ 2,19 л (44,7%), индекс Тиффно 73,0%. Исходно нарушение ФВД по смешанному типу с преобладанием обструк-

ции бронхов. Проба с тербуталином положительная: ОФВ₁ 2,98 л (77,6%), ФЖЕЛ 4,43 л (90,5%).

Проводилось лечение: альдецин 800 мкг/сут, в связи с недостаточной эффективностью заменен на фликсотид 500 мкг/сут; брикалин 300 мкг/сут, теотард 200 мг/сут, медовент 60 мг/сут, мономак 40 мг/сут, моноприл 10 мг/сут, верапамил 240 мг/сут, инсулины (протафан и хумалог) 48 ЕД/сут. На фоне проводимого лечения у больного достигнут положительный клинический эффект. Он выписан из клиники 29.09.01 с диагнозом: "бронхиальная астма, смешанная форма, среднетяжелого течения, медикаментозная ремиссия (при выписке). Хронический обструктивный бронхит, ремиссия. Эмфизема легких. Диффузный пневмосклероз. ДН II ФК. Сахарный диабет типа 2, инсулинзависимый, среднетяжелого течения в стадии декомпенсации. Диабетическая дистальная полинейропатия. Кардиопатия. Нефропатия. ИБС: стенокардия напряжения II ФК. Постинфарктный (1999 г.) и атеросклеротический кардиосклероз. НК I ФК. Артериальная гипертония. ЦВБ: дисциркуляторная энцефалопатия".

С декабря 2001 г. до середины февраля 2002 г. больной отмечает появление уртикарных высыпаний, толерантных к антигистаминным препаратам, которые пациент связывает с употреблением цитрусовых. Утяжеляются и учащаются приступы бронхиальной астмы, что потребовало увеличить дозу фликсотида до 1000 мкг/сут. С января 2002 г. нарастает слабость, тошнота, появляется внезапная потливость, подъемы температуры до фебрильных цифр (до 38,6°C), снижение аппетита. Учащаются боли в области сердца, нарастает одышка. За это время потерял в массе тела до 10 кг.

Следующая госпитализация больного 26.02.02 в плановом порядке во II терапевтическое отделение ЦКБ РАН с диагнозом "лихорадка неясного генеза".

При осмотре состояние средней тяжести. Кожные покровы чистые, бледные, цианоз губ. Слизистые бледные. Зев чистый. Подкожные лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, несколько ослаблено слева на верхушке легкого. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Систолический шум на верхушке, в т. Боткина. Аппетит отсутствует. При пальпации болезненность в эпигастрии, печень перкуторно увеличена на 2 см от края реберной дуги, гладкая. В анализе крови: Hb 114 г/л, MCV 69 фл, MCH 26 пг, MCHC 373 г/л, Ht 30,6%, эр. $4,44 \cdot 10^{12}$ /л, тр. $469 \cdot 10^9$ /л, л. $11,9 \cdot 10^9$ /л, п. 1%, с. 41%, э. 35%, б. 0%, лимф. 20%, мон. 3%; СОЭ 58 мм/ч. В моче определяется белок до 0,06 г/л, сахар 0,3%, лейкоциты 8 в поле зрения, единичные цилиндры. Анализ мокроты — определяется больших размеров мицелий и споры дрожжеподобного грибка. Посев мокроты выявил рост *Acinetobacter sp.*, *St. epidermidis*, а также грибы рода *Candida*. В биохимическом анализе определяется повышенный уровень глюкозы до 7,35 мм. На рентгенограммах 28.02.02 определяется инфильтрация верхней доли левого легкого.

В иммунологическом исследовании крови (до назначения системных ГКС) определяется повышение уровня С-РБ до 7,5 мг%, криопреципитины 2+, ревматоидный фактор 1/640 (!), анти-ДНК-АТ — 29 ед., циркулирующие иммунные комплексы — 60 ед., антинуклеарный фактор отрицательный. Антитела к описторхисам, трихинеллам, токсокарам, эхинококку не определяются. Уровень общего IgE 120 МЕ, титры специфических IgE не определяются. Скарификационные тесты с бытовыми, пищевыми, эпидермальными и пылевыми аллергенами отрицательные.

Больному назначены системные кортикостероиды (метипред 20 мг/сут) с постепенной отменой до 12 мг/сут. В процессе лечения метипредом утяжелилось течение сахарного диабета, что потребовало коррекции дозы инсулинов (протафан 28 ЕД/сут, хумалог 30 ЕД/сут). Отмечено снижение потребности в нитратах — до 10–20 мг изосорбиддинитрата в сутки, вплоть до симптоматического приема при стенокардии. Лечение включало также блокаторы H₂-рецепторов (ранитидин), верапамил 160 мг/сут, церу-

кал 30 мг/сутки, нистатин 2 000 000 ед/сут. На фоне приема системных ГКС потребность в бронходилатирующих препаратах исчезла. Топические стероидные препараты отменены.

В течение 5 сут наблюдалось обратное развитие легочного эозинофильного инфильтрата. На рентгенограмме от 07.03 затемнение в верхней доле не определяется. В анализе крови эозинофилия снизилась до 0%.

Больной выписан с клиническим улучшением. Рекомендовано постепенное снижение дозы метипреда до 4 мг/сут.

При осмотре через 3 мес состояние удовлетворительное. Отмечает улучшение самочувствия, качества жизни. Астматических приступов нет. Ангинозных болей нет. Увеличилась толерантность к физической нагрузке. Снизилась потребность в нитропрепаратах (кардикет 20 мг/сут). Потребности в ингаляционных бронходилатирующих препаратах за этот период нет. При индивидуальном контроле глюкозы крови показатели держались в пределах 8–12 мМ.

Объективно: кожные покровы без особенностей, патологических высыпаний нет. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичны, систолический шум в т. Боткина, АД 130/70 мм рт. ст., пульс 73 удара в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1 см от края реберной дуги. Периферических отеков нет. В анализе крови: Нб 130 г/л, МСV 75 фл, МСН 28,8 пг, МСНС 383 г/л, Нт 33,9%, эр. $4,51 \cdot 10^{12}$ /л, тр. $273 \cdot 10^9$ /л, л. $9,8 \cdot 10^9$ /л, п. 1%, с. 55%, э. 4%, б. 0%, лимф. 34%, мон. 6%; СОЭ 23 мм/ч. В биохимическом анализе определяется повышенный уровень глюкозы до 11,93 мМ, повышена фракция α_2 -глобулинов — 12,9%, понижена фракция γ -глобулинов — 10,9%. В иммунологическом исследовании крови (на фоне приема 4 мг метипреда) С-РБ 0,5 мг%, криопреципитины 2+, ревматоидный фактор отрицательный латекс-тест, анти-ДНК-АТ — 24 ед., циркулирующие иммунные комплексы — 60 ед., антинуклеарный фактор отрицательный. На ФВД: ОФВ₁ 4,26 л (90,3%), ФЖЕЛ 6,18 л (79,3%), индекс Тиффно 68,93%, тест с вентолином положительный.

Больному рекомендовано продолжить принимать метипред 4 мг/сут.

В истории болезни выступает на первый план поздний дебют бронхиальной астмы без четкой связи с atopическим синдромом. Обращает на себя внимание ухудшение состояния с конца 1995 г., когда была диагностирована эозинофильная пневмония, дебют сахарного диабета, который приобрел агрессивное течение. В 1999 г. вновь рецидив эозинофильной пневмонии. В этот период происходит прогрессирование ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда), а также дебют язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Хронические заболевания характеризуются ла-

бильностью течения в виде декомпенсации сахарного диабета, прогрессированием функционального класса стенокардии, нестабильности АД, и, наконец, дебют бронхиальной астмы. Для компенсации бронхообструктивного синдрома требуется назначение больших доз ингаляционных кортикостероидов. Течение бронхиальной астмы быстро прогрессирует, что требует повышение дозы топических стероидов. В клинике заболевания появляется кожный симптом — уртикарные высыпания, которые толерантны к антигистаминным препаратам и самостоятельно регрессируют на фоне возникшей лихорадки. Похудание больного в отсутствие инфекционного процесса может быть объяснено наличием системного заболевания, как одно из проявлений длительного течения острой фазы воспалительного процесса. (Наличие опухолевого процесса исключено проведением УЗ-исследования внутренних органов, КТ органов грудной клетки, проведением ирригоскопии.)

Наличие высокой эозинофилии, сочетающейся с повышением иммунологических показателей системного процесса, а также отсутствие клинически значимых титров специфических IgE-антител и общего уровня IgE-антител отвергает роль atopического синдрома в возникновении эозинофилии. Отсутствие антител к гельминтам, вызывающим висцеральные поражения, говорит в пользу непаразитарного происхождения эозинофилии.

Таким образом, анамнестические данные (дебют бронхиальной астмы, легочные эозинофильные инфильтраты, эозинофилия, а также наличие ринита и пищевой аллергической непереносимости продуктов), лабораторных исследований позволят поставить диагноз синдрома Чарджа–Стросса, подтвержденного иммунологическими исследованиями. Положительный эффект от проводимого лечения лишь подтверждает правильность диагноза.

Таким образом, сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующих легочных инфильтратов и высокой эозинофилии периферической крови требует дифференциального диагноза и дополнительного обследования пациента для исключения системного васкулита — синдрома Чарджа–Стросса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации для практикующих врачей. М.: Геотар-Мед.; 2001.
2. Насонова В. А. (ред.) Ревматические болезни. М.; 1997.
3. Сумароков А. В. (ред.) Внутренние болезни. М.; 1993.
4. Чучалин А. Г. Первичные легочные и системные васкулиты. Рус. мед. журн. 2001; 9 (21): 912–918.

Поступила 25.07.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.72-06:[616.24-002.151-06:616.611-002]

А.В.Клеменов¹, Д.Г.Александрова¹, Н.Н.Миронов², В.С.Щепетильников²

ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ ПРИ СИНДРОМЕ ГУДПАСЧЕРА: ЗАКОНОМЕРНОСТЬ ИЛИ ОШИБКА ДИАГНОЗА?

¹ Военно-медицинский институт ФПС РФ; ² Городская клиническая больница № 30, Нижний Новгород

Синдром Гудпасчера — сочетание легочных и почечных геморрагий, обусловленных образованием антител к базальным мембранам, описан относительно недавно, в 1919 г. Он считается редким патологическим состоянием; известно, что к концу XX века число наблюдений в отечественной литературе исчерпывалось десятками [3,5,6], а в зарубежной — сотнями случаев [2,13].

Из-за невысокой распространенности статистические данные о частоте синдрома Гудпасчера отсутствуют, по этой же причине сведения о его симптоматике, приводимые в различных источниках литературы, противоречивы. В частности, неясно правомерен ли диагноз синдрома Гудпасчера при наличии суставных проявлений.

Один из ведущих отечественных нефрологов А.Н.Мухин подчеркивает изолированность сочетанного поражения легких и почек при синдроме Гудпасчера и считает, что данный диагноз исключается при обнаружении иных висцеральных или кожных проявлений [7]. При наличии дополнительных внелегочных и внепочечных проявлений (к которым, очевидно, относится суставный синдром), по мнению автора, необходимо задуматься о других причинах легочно-почечных геморрагий: системная красная волчанка, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, геморрагический васкулит Шенлейн-Геноха [2,7,12].

Однако в источниках литературы нам не раз приходилось встречать упоминание о поражении суставов у больных, которым был установлен диагноз синдрома Гудпасчера [2-6,8,10,11] наличие суставного синдрома было причиной диагностических ошибок [5,9]. В одной из работ приведены результаты морфологического исследования суставов, выявившего отек и клеточную инфильтрацию периартикулярных тканей, дистрофические изменения в синовиальной оболочке [10]. Примечательно, что в классификации ревматических болезней, приведенной в "Primer on the Rheumatic Disease" (цит. по [1]), синдром Гудпасчера отнесен к заболеваниям, "часто связанным с поражением суставов".

В этой связи считаем, что представляет интерес следующее клиническое наблюдение.

Больная С., 52 лет? экстренно госпитализирована 13.06.01 в связи с кровохарканием. Из анамнеза выяснилось, что с 21.05.01 пациентка наблюдалась в поликлинике — вначале у хирурга с диагнозом первично деформирующего остеоартроза, а затем у терапевта по поводу ревматоидного артрита. Поводом к обращению за амбулаторной помощью послужили возникшие незадолго до этого боли и отеки голеностопных, коленных суставов, мелких суставов кистей и стоп, субфебрилитет. Обращало внимание значительное ускорение СОЭ (55-60 мм/ч), легкая анемия (Hb 117 г/л). Предпринятая для исключения пневмонии рентгенография грудной клетки изменений в легких не обнаружила. Резкое ухудшение состояния развилось в день госпитализации, когда лихорадка стала фебрильной и появилось кровохарканье алыми сгустками крови.

При поступлении состояние пациентки оценивалось как среднетяжелое. Отмечены бледность кожных покровов, одышка 20 в мин, влажные хрипы над различными участками легких. Имелась отечность левого коленного сустава, его окружность на 2 см превышала окружность правого. Гемодинамические показатели были стабильными, кожных высыпаний при осмотре не было. Рентгенография грудной клетки выявила диссеминированные очаги в легких. В общем анализе крови зафиксированы среднетяжелая гипохромная анемия, ускоренное СОЭ, в анализе мочи — эритроцитурия, небольшая протеинурия. Обращало внимание 3-кратное увеличение концентрации креатинина (291,4 мкмоль/л). Изменений ЭКГ, признаков желудочного кровотечения по данным фиброгастроскопии выявлено не было. Диагноз расценен как "двусторонняя пневмония с кровохарканием. Подозрение на туберкулез легких. Постгеморрагическая анемия". Больной назначена антибактериальная и гемостатическая терапия.

В дальнейшем, несмотря на проводимое лечение, состояние больной неуклонно ухудшалось: нарастали одышка, тахикардия, количество хрипов в легких, сохранялось кровохарканье. При повторном рентгенологическом исследовании 19.06.01 выявлена отрицательная динамика в виде увеличения распространенности очаговых и инфильтративных изменений. Отмечалось прогрессирование до анемии тяжелой степени (Hb 85-74-50 г/л, эритроциты $3,4-2,7-1,9 \cdot 10^{12}/л$). Диагностический поиск был направлен в первую очередь на исключение одной из актуальных причин кровохаркания — туберкулеза. Однако яркая клиническая картина и быстрая отрицательная динамика дали основание фтизиатру усомниться в специфическом характере легочного процесса. 19.06.01, на 6-е сутки пребывания в стационаре, на фоне нарастающей дыхательной недостаточности больная умерла.

По данным аутопсии: легкие повышенной плотности, полнокровные, поверхность разреза имеет зернистый вид, заметны множественные участки вишневого цвета диаметром до 0,8 см. В просвете трахеи, бронхов крупного, среднего и мелкого калибра — жидкая кровь. Капсула почек снимается легко, поверхность разреза мелкозернистая, контуры слоев четкие. Лоханки, мочеточники и мочевой пузырь без изменений.

Гистологическая картина: альвеолы резко расширены, заполнены эритроцитами до полной обтурации просвета, межальвеолярные перегородки местами утолщены за счет лейкоцитарной инфильтрации. Клубочки почек разных размеров, местами фиброзированы, у части из них отмечается поражение боуменовых капсул в виде полулуний; в строме почек — очаговая лимфоидная инфильтрация, в просвете канальцев — скопления эритроцитов.

Патолого-анатомический диагноз: легочно-почечный синдром по типу синдрома Гудпасчера.

Ретроспективный анализ амбулаторной карты признаков легочного, почечного или суставного процесса в прошлом не выявил, патологических изменений в анализах крови и мочи за многолетний период наблюдения отмечено не было.

Итак, характерные клинические признаки (скоротечность процесса, сочетание двусторонней легочной диссеминации, кровохарканья и постгеморрагической анемии с гематурией, протеинурией, повышенным уровнем креатинина) и результаты морфологического исследования убедительно свидетельствуют в пользу синдрома Гудпасчера. Особенностью данного случая является наличие суставных проявлений, которые, обозначив начало заболевания, лишь в финале уступили приоритет другим, более грозным симптомам. Остается неясным является ли поражение суставов закономерной чертой синдрома Гудпас-

чера или симптомом иной, клинически схожей патологии, распознать которую не позволило отсутствие результатов серологического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беркоу Р., Флетчер Э. (ред.) Руководство по медицине. Диагностика и терапия: Пер. с англ. М.: Мир; 1997; т. 1.
2. Бутов М.А., Тулумджан Л.С. Синдром Гудпасчера. Описание случая. ТОП-медицина 1997; 2: 39–40.
3. Киргинцев А.Г., Кубрик Н.Е., Калашикова Е.П. и др. Синдром Гудпасчера как причина легочных геморрагий. Пробл. туб. 2000; 1: 43–45.
4. Кисляк Н.С., Кузьмина Л.В., Миронюк О.В. Синдром Гудпасчера у ребенка четырех лет. Педиатрия 1994; 6: 84–86.
5. Козырь В.И. Синдром Гудпасчера и ошибки в диагностике. Клин. мед. 1987; 10: 136–138.
6. Мартовицкая А.А., Давидович И.М. Случай синдрома Гудпасчера. Там же 1988; 10: 141–142.
7. Мухин Н.А. Легочно-почечный синдром — нозологические и патологические аспекты проблемы. Тер. арх. 1996; 6: 66–69.
8. Парижский З.М., Шишкин В.И. Благоприятный клинический исход синдрома Гудпасчера. Там же 1988; 4: 145–147.
9. Педько В.Н., Цапкин В.С. Случай гиперергического васкулита. Врач. дело 1992; 3: 97–99.
10. Шлопов В.Г., Влодавский Е.А. Клинико-анатомическая характеристика синдрома Гудпасчера. Там же 1986; 11: 29–32.
11. Papp J.P., Larry J.A., Mazzaferri E.L. Arthritis, hemoptysis, and hematuria in a young man. Hosp. Pract. 1995; 5: 24–25.
12. Reznik V.M., Griswold W.R., Lemire J.M., Mendoza S.A. Pulmonary hemorrhage in children with glomerulonephritis. Pediatr. Nephrol. 1995; 1: 83–89.
13. Vigier R.O., Trummel S.A., Laux-End R. et al. Pulmonary renal syndrome in childhood: a report of twenty-one cases and a review of the literature. Pediatr. Pulmonol. 2000; 5: 382–390.

Поступила 14.01.02

Уважаемые коллеги!

На предстоящем 13-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания, который состоится в Санкт-Петербурге с 9 по 14 ноября 2003 года; планируется принять новую редакцию Конституции Всероссийского научного общества пульмонологов.

Это очень важное событие в жизни российских специалистов в области респираторной медицины. По сути, речь идет о серьезной реорганизации Общества. Предлагаем Вам принять активное участие в обсуждении проекта новой редакции конституции.

Проект конституции будет создаваться на базе Конституции европейского Респираторного Общества, опубликованной на русскоязычном сайте ERS в сети Интернет по адресу: ers.pulmonology.ru.

Председатель правления Всероссийского научного общества пульмонологов,
академик РАМН, профессор А.Г.Чучалин

К 70-ЛЕТИЮ УЗБЕКСКОГО НИИ ФТИЗИАТРИИ И ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Институт туберкулеза был организован в 1932 г. в Самарканде. Для приближения его к другим республиканским научным учреждениям он в 1936 г. был переведен в Ташкент.

В первые годы работы в период становления перед институтом ставились задачи по организации единого учета больных туберкулезом и методическому руководству всеми противотуберкулезными учреждениями Республики. Научные исследования касались изучения краевых особенностей эпидемиологии туберкулеза в Узбекистане, инфицированности туберкулезом у детей и эффективности вакцинации БЦЖ у новорожденных.

Развитие института связано с именем акад. АН РУз Ш.А.Алимова, который в течение 25 лет (с 1951 по 1976 г.) возглавлял Институт туберкулеза. Под руководством акад. АН РУз Ш.А.Алимова — ведущего ученого, фтизиатра с мировым именем, организатора науки и фтизиатрической службы, имя которого институт носит с 1977 г. — была создана стройная система фтизиатрической службы в Узбекистане, начато развитие нового направления научных исследований по трудовой и профессиональной реабилитации туберкулеза.

До 1980 г. институт проводил научные исследования только по проблеме туберкулеза, совершенствовались специфическая профилактика туберкулеза, химиопрофилактика и организация раннего выявления туберкулеза у взрослых и детей с помощью рентгенофлюорографических осмотров и туберкулиновых проб, диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза, а также комплексное лечение туберкулеза.

По инициативе акад. Ш.А.Алимова проводились широкомасштабные исследования по разработке вопросов трудовой и профессиональной реабилитации больных туберкулезом, в которых институту принадлежит мировой приоритет. Была разработана система функционально-восстановительных мероприятий при химиотерапии и хирургическом лечении туберкулеза с использованием дозированного труда, лечебной физкультуры и профессиональной переориентации. Институт разработал новые формы организации противотуберкулезной помощи населению и новые подходы к лечению туберкулеза у пациентов с сопутствующими заболеваниями, в том числе патогенетические методы его лечения (вакцина БЦЖ и туберкулин, микроэлементы в комплексе с витаминами, в частности препарат КУПИР, этимизол, мумие-асиль и бензонал и др.).

В эксперименте было доказано отрицательное влияние пестицидов, используемых в хлопководстве, на течение туберкулеза, иммуногенез, функциональное состояние органов и систем организма больного, на развитие вакцинного процесса БЦЖ. Были проведены фундаментальные исследования по изучению различных сторон иммунитета при туберкулезе и неспецифических заболеваниях легких, апробированы новые иммуномодуляторы.

Разработано новое направление во фтизиатрии — хронобиология туберкулеза, разработан новый вариант химиотерапии туберкулеза — хронохимиотерапия.

Определены новые аспекты патогенеза туберкулеза легких, его рецидивов, лекарственных осложнений от противотуберкулезных препаратов, связанных с определенным сочетанием генетических маркеров — фенотипов белков и ферментов, а также с изменением суточных ритмов функции дыхательной системы и гемодинамики, с состоянием вегетативной нервной системы, которые стали теоретической основой для разработки новых методов прогноза течения и рецидивов туберкулеза. Разработаны новые методы ультразвуковой диагностики внелегочного туберкулеза.

Новый этап развития института был начал с 1980 г., когда в связи с ростом распространенности неспецифических заболеваний легких и, принимая во внимание приоритетность проблемы пульмонологии для Узбекистана, было организовано отделение пульмонологии.

Этап развития пульмонологии в институте связан с именем акад. АН РУз А.М.Убайдуллаева, возглавившего институт с 1986 г. А.М.Убайдуллаев — основоположник пульмонологической науки и практики в Узбекистане. Становление пульмонологии начато было, когда в 1978 г. по его предложению в Ташкентском институте усовершенствования врачей была создана кафедра клинической пульмонологии.

В 1989 г. с учетом мирового опыта организации научно-исследовательских институтов и по инициативе проф. А.М.Убайдуллаева, Институт туберкулеза был переименован в НИИ фтизиатрии и пульмонологии, на него были возложены обязанности головного учреждения по проблемам туберкулеза и пульмонологии, с этого времени он становится единственным научным учреждением в Центральной Азии, которое разрабатывает вопросы пульмонологии.

Последние 15 лет институт проводил научные исследования, направленные на изучение эпидемиологии хронических неспецифических заболеваний легких и совершенствование их лечения.

В 80-е годы XX века в Республике была проведена активная работа по организации пульмонологической службы. Создана стройная система пульмонологической помощи, открыты областные пульмонологические центры, назначены главные пульмонологи, разработаны рекомендации по организации специализированной помощи населению. Институт выполнил масштабные исследования по изучению распространенности хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) в городах и сельских районах Узбекистана, впервые была изучена их распространенность среди хлопкоробов, табаководов, животноводов, овощеводов, рабочих и юношей, а хронического бронхита — в регионе Приаралья. Разработаны нормативы и потребность Узбекистана в специализированных койках и кадрах пульмонологов, разработаны новые методы отбора в группы риска по заболеваниям легких, новые методы их вторичной профилактики с использованием краткосрочных курсов разгрузочной диетотерапии и искусственного микроклимата.

Выявлены новые аспекты патогенеза хронических обструктивных болезней легких, связанные с генетическими факторами, биоритмологической организацией дыхательной, эндокринной систем и гемодинамики, которые стали теоретической основой для разработки новых методов прогнозирования их течения. Разработан генетический алгоритм прогноза течения и исходов основных форм НЗЛ и новый способ прогнозирования усиленного фиброобразования в легком. Последние годы с успехом используются немедикаментозные методы лечения, в частности Суджок-терапия.

За последние 15 лет значительно выросла роль института как базы для подготовки научных кадров. Открыты докторантура и аспирантура по фтизиатрии и пульмонологии. С 1993 г. в институте функционирует специализированный совет, который принимает к защите докторские и кандидатские диссертации по двум специальностям. За годы существования института сотрудниками защищены 36 докторских и 162 кандидатских диссертаций.

В структуре института в настоящее время функционирует 6 подразделений, в институте и клинике работают более 70 научных сотрудников и врачей, из которых 9 докторов наук и профессоров, 23 кандидата наук. В 2000 г. в институте открыта Национальная референс-лаборатория по туберкулезу, в 2001 г. — Республиканский центр по реализации программы борьбы с туберкулезом *DOTS*.

За годы своего существования институт издал 32 монографии, 58 сборников научных трудов, 124 методических документа, 82 брошюры, Формулярную систему "Туберкулез" (2000), переведена на узбекский язык книга Д.Крофтона "Клиника туберкулеза" (1999), выпущены Альманах об институте и 2 библиографических указателя. Сотрудники института опубликовали более 4 тыс. трудов, из которых более 800 журнальных статей. Институт с 1996 г. издает научно-практический журнал "Вестник Ассоциации пульмонологов Центральной Азии". Институт провел 5 съездов фтизиатров и пульмонологов Узбекистана, 5 всесоюзных совещаний, 1 Межреспубликанское совещание (для Центральной Азии), 5 научных сессий, 2 юбилейных конференции, 71 научно-практическую конференцию, из которых 27 выездных, 9 конференций молодых ученых.

Сотрудники института регулярно принимают участие в работе международных и зарубежных конгрессов и других форумов. География поездок ученых института охватывает многие страны и континенты. Благодаря авторитету института в регионе Центральной Азии он стал штаб-квартирой Ассоциации пульмонологов Центральной Азии, созданной в 1994 г.

Институт, являясь головным учреждением Республики по проблемам туберкулеза и неспецифических заболеваний легких, осуществлял координацию работы фтизиатрической и пульмонологической служб, оказывал методическую, практическую и консультативную помощь учреждениям на местах.

*Э.В.Пятаева,
НИИ фтизиатрии и пульмонологии (Ташкент)*

© ФУДОСЕЕВ Г.Б., 2003

УДК [616.12+616.24]-06+[616.24-005-02-85](049.32)

Г.Б.Федосеев

И.В.Ландышева, С.Ю.Ландышев. Хроническое легочное сердце (При хроническом обструктивном бронхите. Патогенез, диагностика, клиника, лечение). Изд-во РИО ЗАО "Амурская правда". г.Благовещенск, 2001. — 140 с.

Несмотря на успехи в области диагностики и лечения хронического легочного сердца (ХЛС), наблюдается рост заболеваемости хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), осложненным ХЛС с инвалидизацией и смертельным исходом от легочно-сердечной недостаточности.

Патология органов дыхания занимает особое место в экстремальных условиях проживания населения Амурской обл., особенно среди новоселов (строители БАМа, прибывшие из южных регионов страны). В Амурской обл. хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 3-е место после сердечно-сосудистых и злокачественных заболеваний. Внедрение новых методов диагностики ХЛС (катетеризация, компьютерная диагностика, эхокардиография, велоэргометрия и др.) значительно расширило представление о ХЛС, но вместе с тем показало несовершенство используемых классификаций, которые не отражают многообразия патоморфологических изменений сердца и внутрисердечной гемодинамики.

Для проведения адекватного лечения больных пульмонологического профиля (ХОБЛ) особенно важно диагностировать недостаточность кровообращения (НК) на ранних стадиях ее развития. Вот почему авторы использовали максимальный комплекс совре-

менных методов диагностики состояния внутрисердечной гемодинамики, включая методы эхокардиографии (ЭхоКГ) и импеданской ЭхоКГ, позволяющие наблюдать за состоянием сократительной функции миокарда и уровнем легочной гипертензии в динамике.

Комплексный подход в исследовании больных ХОБЛ позволил выделить 4 группы больных с ХЛС, детализировать стадийность ХЛГ, ввести новое понятие ХЛС, развивающегося вследствие гипертензии малого круга кровообращения в сочетании с дистрофией миокарда, дилатацией и миокардиосклерозом правого и левого желудочков, вследствие нарушения нейроэндокринных и метаболических нарушений на фоне гипоксии при обострении воспаления.

Это позволило использовать комплексный подход к лечению таких больных, включая ингибиторы АПФ, длительную оксигенотерапию, антагонисты кальциевых каналов, антагонисты альдостерона, антикоагулянтов в сочетании со стероидными, искусственно созданных фосфолипидов, интала, аэрозолей гепарина.

Для улучшения функции внешнего дыхания проводится чрескожная стимуляция диафрагмы, что увеличивает скорость кровотока в печеночных венах и повышает эффективность лечения при легочно-сердечной недостаточности. Приведен анализ 431 научного источника отечественных и зарубежных авторов.

Работа изложена весьма доступным языком, что важно для усвоения материала врачами-пульмонологами и терапевтами.

Актуальность темы, научная новизна подхода и практическая ценность материала книги не вызывают никаких сомнений.

Международное общество по химиотерапии (ISC) совместно с межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) под эгидой Минздрава РФ и РАМН проводит 29–30 мая 2003 г. Международную конференцию "Хирургические инфекции: профилактика и лечение". Место проведения: гостиница "Космос", Москва.

Доклады ведущих специалистов из России и стран Европы будут посвящены современным аспектам лечения сепсиса, перитонита, острого панкреатита, назокомиальной пневмонии, инфекций в акушерстве и гинекологии, урологии, грибковых инфекций.

Адрес оргкомитета конференции: 214019, Россия, Смоленск, а/я 60

Тел.: (0812) 61-13-01, 61-13-27; факс: (0812) 61-12-94

E-mail: conference@antibiotic.ru ; WWW: www.antibiotic.ru

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПУЛЬМОНОЛОГИЯ" в 2002 г.

Передовые статьи

- Дементьева Г.М. Пульмонологические проблемы в неонатологии. 1, 6
Липницкий А.В. Ингаляционный антракс (анализ вспышки, связанной с биотерроризмом в США осенью 2001 г.). 3, 6
Меджидова А.А. см. Нисевич Л.Л.
Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Яцык Г.В., Меджидова А.А., Парсегова Т.С., Туманова Е.Л. Острые респираторные вирусные заболевания и синдром внезапной смерти. 5, 6
Парсегова Т.С. см. Нисевич Л.Л.
Приймак А.А. Проблемы туберкулеза. 4, 6
Талалаев А.Г. см. Нисевич Л.Л.
Туманова Е.Л. см. Нисевич Л.Л.
Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Патологическая анатомия и классификация бронхолитов. 2, 6
Чучалин А.Г. см. Черняев А.Л.
Яцык Г.В. см. Нисевич Л.Л.

Оригинальные исследования

- Авдеева О.Е. см. Любченко П.Н.
Агранат В.З. см. Ильина Н.И.
Айсанов З.Р. см. Чикина С.Ю.
Аксенова В.А. Современные клинические проявления внутригрудного туберкулеза у детей. 1, 34
Акулов С.Н. см. Цеймах Е.А.
Андреев В.Г. см. Федченко Г.Г.
Аржакова Л.С. см. Цой А.Н.
Архипов В.В. см. Цой А.Н.
Балаболкин И.И. см. Лукина О.Ф.
Баркаган З.С. см. Елыкомов В.А.
Батуринов К.А. см. Дробижев М.Ю.
Батуринов К.А. см. Овчаренко С.И.
Беда Н.А. см. Сухарев А.Е.
Беднаржевская Т.В. см. Шойхет Я.Н.
Безлепо А.В. Опыт длительного применения фенспирида (эреспала) при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом (сообщение второе). 3, 76
Белов А.А. см. Цветкова О.А.
Белова О.И. см. Дрожжев М.Е.
Белоусов Ю.Б. см. Лукьянов С.В.
Бельтюков Е.К. Эффективность локальной программы диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы в небольшом промышленном городе Среднего Урала. 4, 82
Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская С.В., Попов С.Д., Мурыгина Г.Л. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии. 1, 28
Богомяжков В.С. см. Волкова Л.И.
Богорад А.Е. Роль генетических факторов в развитии бронхиальной астмы у детей. 1, 47
Богорад А.Е. см. Дрожжев М.Е.
Бойцова Е.В. см. Богданова А.В.
Бондарева Г.П. см. Ильина Н.И.
Будков С.Р. см. Волкова Л.И.
Будкова А.А. см. Волкова Л.И.
Буторов И.В. см. Школьник М.А.
Буцык Н.В. см. Федосеева Л.С.
Буянова О.Е. см. Цветкова О.А.
Вавилин В.А. см. Ляхович В.В.
Вавилин В.А. см. Макарова С.И.
Вавилова Н.Н., Перельман Ю.М. Сезонная динамика физической работоспособности и функционального состояния дыхательной системы при физической нагрузке у больных хроническим бронхитом. 4, 21
Варшавский Б.Я. см. Трубников Г.В.
Виницкая Т.Е. см. Любченко П.Н.
Вишневская О.В. см. Дробижев М.Ю.
Вишневская О.В. см. Овчаренко С.И.
Вишняков Н.И. см. Яблонский П.К.
Волков И.К. см. Лукьянов С.В.
Волкова Л.И., Будкова А.А., Будков С.Р., Богомяжков В.С. Морфологическая оценка слизистой бронхов при разных формах бронхиальной астмы. 5, 68
Воронова О.О. см. Цветкова О.А.
Гавалов С.М. см. Ляхович В.В.
Гавалов С.М. см. Макарова С.И.
Галактионова Л.П. см. Трубников Г.В.

- Гельцер Б.И. см. Просекова Е.В.
Геппе Н.А., Каганов С.Ю. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" и ее реализация. 1, 38
Геппе Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н., Селиверстова Н.А., Поденова Т.А. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. 5, 33
Гнездилова Е.В. см. Сухов В.М.
Гончарова Н.В. см. Лукина О.Ф.
Горбачева О.И. см. Соколов Е.И.
Гребнев П.Н. см. Рокицкий М.Р.
Гуткина Н.И. см. Ляхович В.В.
Дарджания Р.А. см. Узунова А.Н.
Демидов Ю.И. см. Соколов Е.И.
Дриневский В.П. см. Королева Е.Г.
Дробижев М.Ю., Овчаренко С.И., Ищенко Э.Н., Вишневская О.В., Батуринов К.А., Токарева Н.А. Пароксетин при лечении депрессивных и тревожно-фобических состояний у больных бронхиальной астмой (пилотное исследование). 3, 97
Дробижев М.Ю. см. Овчаренко С.И.
Дрожжев М.Е., Лев Н.С., Костюченко М.В., Белова О.И., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А., Захаров П.П., Котов В.С., Богорад А.Е., Сорокина Е.В., Соколова Л.В., Розина Н.Н. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей. 1, 42
Духанин А.С. см. Лукьянов С.В.
Евгущенко Г.В. см. Филиппов В.П.
Евсюкова Е.В., Федосеев Г.Б., Савичева А.М. Хламидийная инфекция и аспиринная бронхиальная астма. 5, 64
Елыкомов В.А., Шойхет Я.Н., Баркаган З.С., Ерин Е.Н., Ерин Д.Н., Шойхет М.Я. Сравнение лечебного эффекта криосупернатанта и свежемороженой плазмы у больных с острым абсцессом и гангреной легких. 3, 59
Ельчанинова С.А. см. Трубников Г.В.
Ерин Д.Н. см. Елыкомов В.А.
Ермолаева Т.Н. см. Сухарев А.Е.
Заремба С.В. см. Шойхет Я.Н.
Захаров П.П. см. Дрожжев М.Е.
Захаров П.П. см. Розина Н.Н.
Зима Ю.Ю. см. Смоленов И.В.
Зыков К.А. см. Соколов Е.И.
Иванов А.П. см. Спичак Т.В.
Иванова Н.А. см. Смоленов И.В.
Ильина Н.И., Ханова Ф.М., Червинская Т.А., Бондарева Г.П., Агранат В.З., Шашко Ю.А., Кобякова О.С. Серетид: достижение контроля бронхиальной астмы и улучшение качества жизни пациентов. 4, 58
Ильина Н.И. см. Ханова Ф.М.
Ионова Т.И. см. Ловицкий С.В.
Ищенко Э.Н. см. Дробижев М.Ю.
Ищенко Э.Н. см. Овчаренко С.И.
Кагаловский Г.М. см. Сметанин А.Г.
Кагаловский Г.М. см. Шойхет Я.Н.
Каганов С.Ю. см. Геппе Н.А.
Казбан О.Г. см. Кириллов М.М.
Камаев А.В. см. Коростовцев Д.С.
Камалтынова Е.М. см. Огородова Л.М.
Капранов Н.И. см. Пухальский А.Л.
Карабиненко А.А. см. Утешев Д.Б.
Кароли Н.А. см. Ребров А.П.
Кароли Н.А. см. Смоленов И.В.
Кириллов М.М., Присяжнюк И.В., Шаповалова Т.Г., Казбан О.Г., Ямчук Ю.И. Влияние медикаментозной терапии бронхиальной астмы на систему микроциркуляции и гемостаз. 2, 17
Кисляк Л.В., Соколов А.С., Чучалин А.Г. Бенакорт в амбулаторном лечении больных бронхиальной астмой. 1, 90
Киштович А.В. см. Ловицкий С.В.
Кобякова О.С. см. Ильина Н.И.
Кобякова О.С. см. Смоленов И.В.
Кобякова О.С. см. Ханова Ф.М.
Ковалевская М.Н. см. Розина Н.Н.
Кокаровцева С.Н. см. Соколов Е.И.
Колодезная И.Л. см. Трубников Г.В.
Колядо В.В. см. Шойхет Я.Н.
Конвай В.Д. см. Мещеряков В.В.
Коновалов В.К., Шойхет Я.Н. Комплексное исследование буллезных полостей легких. 3, 56

- Коновалов В.К. см. Сметанин А.Г.
 Копылев И.Д. см. Чикина С.Ю.
 Коренбаум В.И. см. Кулаков Ю.В.
 Кореняк Н.А. см. Трубников Г.В.
 Корнилова Т.А. см. Шойхет Я.Н.
 Королева Е.Г., Осидак Л.В., Милькинт К.К., Румель Н.Б., Дри-
 невский В.П. Микоплазменная инфекция у детей с бронхи-
 альной астмой. 5, 13
 Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Орлов А.В., Камаев А.В. Ор-
 ганизационные вопросы лечения детей, больных бронхиальной
 астмой (планового и в остром приступе). 1, 77
 Костюченко М.В. см. Дрожжев М.Е.
 Котов В.С. см. Дрожжев М.Е.
 Кривцова Л.А. см. Мещеряков В.В.
 Кузьмин А.З., Трофимов В.И. Морфофункциональные особеннос-
 ти бронхиальной астмы у больных различного возраста. 5, 52
 Кулаков Ю.В., Малышенко И.Ю., Коренбаум В.И. Возможности
 комбинированной бронхофонографии в диагностике пневмо-
 ний. 5, 29
 Куличенко Т.В. см. Лукина О.Ф.
 Кулманакова И.М. см. Огородова Л.М.
 Купаев В.И. см. Федосеева Л.С.
 Лагутин А.А. см. Шойхет Я.Н.
 Лакшина Н.А. см. Цветкова О.А.
 Лебедев К.М. см. Филиппов В.П.
 Лебедин Ю.С. см. Любченко П.Н.
 Лев Н.С. см. Дрожжев М.Е.
 Лещенко И.В., Лившиц А.А. Критерии отмены длительного при-
 ема системных кортикостероидов у больных бронхиальной
 астмой. 2, 28
 Лившиц А.А. см. Лещенко И.В.
 Лиманов А.Е. см. Шойхет Я.Н.
 Липина В.Р. см. Смоленов И.В.
 Лисицын М.Н. см. Геппе Н.А.
 Лисневская Е.А. см. Любченко П.Н.
 Лиханов А.В. см. Ляхович В.В.
 Ловицкий С.В., Новик А.А., Трофимов В.И., Ионова Т.И., Цеп-
 кова А.А., Киштович А.В. Динамика показателей качества
 жизни у больных хроническим бронхитом в процессе лечения.
 5, 25
 Лукина О.Ф., Балаболкин И.И., Куличенко Т.В., Гончарова Н.В.,
 Ревякина В.А. Клинико-функциональные критерии оценки сте-
 пени тяжести течения бронхиальной астмы у детей. 1, 62
 Лукина О.Ф. см. Лукьянов С.В.
 Лукина О.Ф. см. Спичак Т.В.
 Лукьянов С.В., Духанин А.С., Огурцов С.И., Белоусов Ю.Б., Се-
 реда Е.В., Лукина О.Ф., Волков И.К. М-холинолитическое
 действие ипратропиума бромиды при бронхиальной астме и
 хронической пневмонии у детей. 1, 95
 Любченко П.Н., Лебедин Ю.С., Виницкая Т.Е., Лисневская
 Е.А., Шабаров В.Л., Авдеева О.Е., Мазурин В.С., Массары-
 гин В.В. Содержание альвеоломуцина в крови и клеточный
 состав бронхоальвеолярных смывов у электросварщиков. 5, 42
 Ляхович В.В., Гавалов С.М., Вавилин В.А., Рябова О.А., Макаро-
 ва С.И., Гуткина Н.И., Часовникова О.Б., Сусякова О.В.,
 Лиханов А.В. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации
 ксенобиотиков и особенности бронхиальной астмы у детей. 2, 31
 Ляхович В.В. см. Макарова С.И.
 Мазурин В.С. см. Любченко П.Н.
 Макарова И.В. см. Коростовцев Д.С.
 Макарова С.И., Вавилин В.А., Часовникова О.Б., Гавалов С.М.,
 Рябова О.А., Ляхович В.В. Влияние возраста и пола на пред-
 расположенность к бронхиальной астме детей с различными
 генотипами GSTM1, GSTT1 и NAT2. 5, 46
 Макарова С.И. см. Ляхович В.В.
 Малышев В.С. см. Геппе Н.А.
 Малышева О.К., Шнигер Н.У., Молодык А.А. Показатели ферри-
 тина в мониторинге и прогнозе больных инфильтративным ту-
 беркулезом легких. 4, 18
 Малышенко И.Ю. см. Кулаков Ю.В.
 Мальченко Т.Д. см. Шойхет Я.Н.
 Марков Б.А. см. Спичак Т.В.
 Мартыненко В.А. см. Шойхет Я.Н.
 Мартыненко Т.И. см. Шойхет Я.Н.
 Массарыгин В.В. см. Любченко П.Н.
 Матько Л.Ю. см. Соколов Е.И.
 Машукова Н.Г. см. Смоленов И.В.
 Медведев А.В., Шмелев Е.И. Клиника и лечение бронхиальной
 астмы, сочетающейся с гастроэзофагеальным рефлюксом. 2, 22
 Мешковская О.В. см. Ребров А.П.
 Мещеряков В.В., Сачкова А.Г., Кривцова Л.А., Конвай В.Д.
 Концентрация мочевой кислоты и показатели липопероксида-
 ции клеточных мембран при дыхательной гипоксии у детей с
 острыми бронхолегочными заболеваниями. 5, 58
 Мизерницкий Ю.Л. Значение экологических факторов при брон-
 хиальной астме у детей. 1, 56
 Мизерницкий Ю.Л. см. Дрожжев М.Е.
 Милькинт К.К. см. Королева Е.Г.
 Молодык А.А. см. Малышева О.К.
 Мордвинов С.А. см. Цеймах Е.А.
 Мурыгина Г.Л. см. Богданова А.В.
 Новик А.А. см. Ловицкий С.В.
 Новиков К.Ю., Сахарова Г.М., Чучалин А.Г. Респираторный ста-
 тус у больных хроническим бронхитом во время отказа от та-
 бакокурения. 4, 78
 Овчаренко С.И., Дробижев М.Ю., Ищенко Э.Н., Вишневская
 О.В., Батулин К.А., Токарева Н.А. Бронхиальная астма с яв-
 лениями гипервентиляции. 2, 44
 Овчаренко С.И. см. Дробижев М.Ю.
 Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Камалтынова Е.М., Петров-
 ский Ф.И., Пузырев В.П., Кулманакова И.М., Фрейдин М.Б.,
 Тадао Еномото. Тяжелая бронхиальная астма у детей. 1, 68
 Огородова Л.М. см. Смоленов И.В.
 Огурцов С.И. см. Лукьянов С.В.
 Орлов А.В. см. Коростовцев Д.С.
 Осидак Л.В. см. Королева Е.Г.
 Пашкова Т.Л. см. Чикина С.Ю.
 Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Респираторный теплообмен у
 больных хроническим бронхитом. 4, 40
 Перельман Ю.М. см. Вавилова Н.Н.
 Петровская Ю.А. см. Огородова Л.М.
 Петровская Ю.А. см. Смоленов И.В.
 Петровский Ф.И. см. Огородова Л.М.
 Поденова Т.А. см. Геппе Н.А.
 Подольная М.А. см. Дрожжев М.Е.
 Пономарева Ю.В. см. Смоленов И.В.
 Попов С.Д. см. Богданова А.В.
 Присяжнюк И.В. см. Кириллов М.М.
 Приходько А.Г. см. Перельман Ю.М.
 Просекова Е.В., Гельцер Б.И., Шестовская Т.Н. Влияние базисной
 терапии на качество жизни детей с бронхиальной астмой. 1, 82
 Пузырев В.П. см. Огородова Л.М.
 Пунин А.А. см. Смоленов И.В.
 Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Капранов Н.И. Маркеры вос-
 паления у больных муковисцидозом. 5, 39
 Пухальский А.Л. см. Соколов Е.И.
 Райкин Р.И. см. Шойхет Я.Н.
 Раннев И.Б. см. Федченко Г.Г.
 Ребров А.П., Каролл Н.А., Мешковская О.В. Неинвазивное опре-
 деление функции эндотелия у больных бронхиальной астмой.
 2, 38
 Ребров А.П. см. Смоленов И.В.
 Ревякина В.А. см. Лукина О.Ф.
 Розина Н.Н., Захаров П.П., Ковалевская М.Н., Шмелев Е.И.
 Хронические болезни легких: от педиатра к терапевту. 1, 85
 Розина Н.Н. см. Дрожжев М.Е.
 Рокицкий М.Р., Гребнев П.Н. Дискуссионные вопросы хирургии
 хронических неспецифических заболеваний легких у детей. 1, 32
 Романенко В.А., Романенко К.В. Интенсивная терапия острой
 дыхательной недостаточности у новорожденных. 1, 13
 Романенко К.В. см. Романенко В.А.
 Роцев И.П. см. Цеймах Е.А.
 Роцев И.П. см. Шойхет Я.Н.
 Румель Н.Б. см. Королева Е.Г.
 Рюмина И.И. Организация медицинской помощи новорожденным
 с дыхательной недостаточностью. 1, 16
 Рябова О.А. см. Ляхович В.В.
 Рябова О.А. см. Макарова С.И.
 Савичева А.М. см. Евсюкова Е.В.
 Самсонова М.В. см. Чикина С.Ю.
 Сахарова Г.М. см. Новиков К.Ю.
 Сачкова А.Г. см. Мещеряков В.В.
 Светлаков В.И. см. Утешев Д.Б.
 Седов В.К. см. Цеймах Е.А.
 Седов В.К. см. Шойхет Я.Н.
 Селиверстова Н.А. см. Геппе Н.А.
 Семитко А.П. см. Сметанин А.Г.
 Семитко А.П. см. Шойхет Я.Н.
 Сенкевич Н.Ю. см. Федосеева Л.С.
 Сенкевич Н.Ю. см. Ханова Ф.М.
 Середина Е.В. см. Лукьянов С.В.
 Сидорова Н.Ф. см. Филиппов В.П.
 Синопальников А.И. см. Чучалин А.Г.
 Скалозуб Е.А. см. Шойхет Я.Н.

- Сметаненко Т.В. см. Смоленов И.В.
Сметаненко Т.Г. см. Ханова Ф.М.
- Сметанин А.Г., Кагаловский Г.М., Шойхет Я.Н., Семитко А.П., Коновалов В.К., Тимофеев В.В. Роль методов локального воздействия на стенки полости и паракавитарную зону в повышении эффективности лечения деструктивного туберкулеза легких. 3, 52
- Сметанин А.Г. см. Шойхет Я.Н.
Смирнов Н.А. см. Смоленов И.В.
- Смоленов И.В., Огородова Л.М., Ребров А.П., Кобякова О.С., Пунин А.А., Пономарева Ю.В., Стреж Ю.А., Сметаненко Т.В., Кароли Н.А., Машукова Н.Г. Эффективность препарата комбинированной терапии серетид мультидиска у больных среднетяжелой бронхиальной астмой (результаты открытого многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования "ADULT-STEP"). 3, 70
- Смоленов И.В., Огородова Л.М., Стаханова С.А., Петровская Ю.А., Иванова Н.А., Машукова Н.Т., Липина В.Р., Смирнов Н.А., Зима Ю.Ю. Сравнительная эффективность различных режимов медикаментозной профилактики постнагрузочного бронхоспазма у детей: результаты многоцентрового рандомизированного исследования. 2, 50
- Соколов А.С. см. Кисляк Л.В.
Соколов А.С. см. Утешев Д.Б.
- Соколов Е.И., Демидов Ю.И., Зыков К.А., Чачиашвили М.В., Горбачева О.И., Шевелев В.И. Газообмен и общий метаболизм у больных инсулинзависимым сахарным диабетом, осложненным кетоацидозом. 4, 50
- Соколов Е.И., Зыков К.А., Пухальский А.Л., Цыпленкова В.Г., Шевелев В.И. Ингаляции ультрамалых доз алкилирующих препаратов в лечении бронхиальной астмы. 3, 82
- Соколов Е.И., Пухальский А.Л., Зыков К.А., Шмарина Г.В., Матько Л.Ю., Демидов Ю.И., Кокаровцева С.Н., Шевелев В.И. Иммуномодулирующие эффекты ингаляций ультранизких доз алкилирующего цитостатика мелфалана у больных бронхиальной астмой. 5, 81
- Соколова Л.В. Диагностические ошибки при бронхиальной астме у детей. 1, 72
- Соколова Л.В. см. Дрожжев М.Е.
- Сорокина Е.В. Рациональное использование антибиотиков на основе данных их фармакокинетики при пневмонии у детей раннего возраста. 1, 23
- Сорокина Е.В. см. Дрожжев М.Е.
- Спицач Т.В., Лукина О.Ф., Марков Б.А., Иванов А.П. Постинфекционный облитерирующий бронхит в разные возрастные периоды. 4, 25
- Старевская С.В. см. Богданова А.В.
- Стаханова С.А. см. Смоленов И.В.
- Степаненко Т.А. см. Яблонский П.К.
- Стреж Ю.А. см. Смоленов И.В.
- Сулякова О.В. см. Ляхович В.В.
- Сухарев А.Е., Ермолаева Т.Н., Беда Н.А., Трубников Г.А. Иммунохимическое исследование бронхиального секрета в оценке степени эндобронхита. 4, 29
- Сухов В.М., Гнездилова Е.В. Опыт применения офлоксацина, ликопада и психологическая коррекция у больных хроническим туберкулезом легких. 4, 9
- Тадао Еномото см. Огородова Л.М.
- Тимофеев В.В. см. Сметанин А.Г.
- Тимофеев В.В. см. Шойхет Я.Н.
- Токарева Н.А. см. Дробижев М.Ю.
- Токарева Н.А. см. Овчаренко С.И.
- Трибунский С.И. см. Шойхет Я.Н.
- Трофимов В.И. см. Кузьмин А.З.
- Трофимов В.И. см. Ловицкий С.В.
- Трубников Г.А. см. Сухарев А.Е.
- Трубников Г.В., Варшавский Б.Я., Галактионова Л.П., Ельчина С.А., Колодезная И.Л., Кореняк Н.А. Оксидантный и антиоксидантный статус больных хроническим бронхитом и пневмонией. 4, 37
- Тряпкина С.А. см. Шойхет Я.Н.
- Узунова А.Н., Дарджания Р.А. Эффективность инфузионной терапии у детей раннего возраста при пневмонии, осложненной респираторным дистресс-синдромом взрослого типа. 1, 19
- Утешев Д.Б., Карабиненко А.А., Светлаков В.И., Соколов А.С. Эффективность сальгима при стационарном лечении бронхиальной астмы. 3, 92
- Федосеев Г.Б. см. Евсюкова Е.В.
- Федосеева Л.С., Купаев В.И., Буцык Н.В., Сенкевич Н.Ю. Контроль бронхиальной астмы в амбулаторных условиях. 5, 72
- Федченко Г.Г., Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Раннев И.Б. Рентгеноэндоскопическое исследование в диагностике и лечении пневмонии у больных хроническим обструктивным бронхитом. 3, 64
- Фесенко О.В. см. Чучалин А.Г.
- Филиппов В.П., Лебедев К.М., Черниченко Н.В., Сидорова Н.Ф., Евгуценко Г.В., Хачатрян Н.Х., Шумская И.Ю. Роль бронхологических исследований в диагностике экзогенных аллергических альвеолитов. 5, 10
- Фрейдлин М.Б. см. Огородова Л.М.
- Ханова Ф.М., Ильина Н.И., Сенкевич Н.Ю., Кобякова О.С., Сметаненко Т.Г. Качество жизни больных нестабильной бронхиальной астмой: влияние комбинированной терапии. 5, 76
- Ханова Ф.М. см. Ильина Н.И.
- Хачатрян Н.Х. см. Филиппов В.П.
- Христолюбова Е.И. Анализ смертельных исходов внебольничных пневмоний. 3, 68
- Цветкова О.А., Белов А.А., Буянова О.Е., Лакишина Н.А., Воронова О.О. Эффективность и безопасность терапии атровентом и беродуалом у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. 3, 102
- Цеймах Е.А., Шойхет Я.Н., Роцев И.П., Седов В.К., Акулов С.Н., Мордвинов С.А. Коррекция микроциркуляторных нарушений в комплексном лечении больных с острой эмпиемой плевры и пиопневмотораксом. 3, 44
- Цеймах Е.А. см. Шойхет Я.Н.
- Цепкова А.А. см. Ловицкий С.В.
- Цой А.Н., Аржакова Л.С., Архипов В.В. Фармакодинамика и клиническая эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных с обострением бронхиальной астмы. 3, 88
- Цыпленкова В.Г. см. Соколов Е.И.
- Часовникова О.Б. см. Ляхович В.В.
- Часовникова О.Б. см. Макарова С.И.
- Чачиашвили М.В. см. Соколов Е.И.
- Червинская Т.А. см. Ильина Н.И.
- Чернеховская Н.Е. см. Федченко Г.Г.
- Черниченко Н.В. см. Филиппов В.П.
- Черняев А.Л. см. Чикина С.Ю.
- Чикина С.Ю., Пашкова Т.Л., Копылев И.Д., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Функциональное состояние дыхательной системы ликвидаторов Чернобыльской аварии: результаты 7-летнего наблюдения. 4, 66
- Чучалин А.Г., Синапольников А.И., Фесенко О.В. Результаты открытого нерандомизированного несравнительного исследования эффективности и безопасности левофлоксацина при внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита. 4, 70
- Чучалин А.Г. см. Кисляк Л.В.
- Чучалин А.Г. см. Новиков К.Ю.
- Чучалин А.Г. см. Чикина С.Ю.
- Шабаров В.Л. см. Любченко П.Н.
- Шаповалова Т.Г. см. Кириллов М.М.
- Шашко Ю.А. см. Ильина Н.И.
- Шевелев В.И. см. Соколов Е.И.
- Шестовская Т.Н. см. Просекова Е.В.
- Школьник М.А., Буторов И.В. Показатели окислительного метаболизма и антиоксидантной защиты у больных хроническим обструктивным бронхитом, осложненным хроническим легочным сердцем, и их изменения в процессе лечения. 4, 45
- Шмарина Г.В. см. Пухальский А.Л.
- Шмарина Г.В. см. Соколов Е.И.
- Шмелев Е.И. см. Медведев А.В.
- Шмелев Е.И. см. Розина Н.Н.
- Шнигер Н.У. см. Малышева О.К.
- Шойхет М.Я. см. Елыкомов В.А.
- Шойхет Я.Н. Лечение острого абсцесса и гангрены легкого (актовая речь). 3, 18
- Шойхет Я.Н., Заремба С.В., Цеймах Е.А., Мальченко Т.Д. Коррекция функций фагоцитов у больных острыми абсцессами и гангреной легких. 3, 36
- Шойхет Я.Н., Колядо В.Б., Трибунский С.И., Мартыненко Т.И. Потери здоровья населения Алтайского края от болезней органов дыхания. 3, 27
- Шойхет Я.Н., Лагутин А.А., Беднаржевская Т.В., Райкин Р.И. Критерии эффективности воздействия ипратропиума бромида на давление в легочной артерии. 4, 54
- Шойхет Я.Н., Мартыненко Т.И., Скалозуб Е.А., Корнилова Т.А., Роцев И.П., Мартыненко В.А. Региональная модель организации пульмонологической помощи населению на примере Алтайского края. 3, 12
- Шойхет Я.Н., Сметанин А.Г., Кагаловский Г.М., Семитко А.П., Тимофеев В.В. Эффективность внутрилегочного введения антибиотиков с помощью игольно-струйных инъекций и внутрилегочного электрофореза в комплексном лечении абсцесса легкого. 3, 41

Шойхет Я.Н., Цеймах Е.А., Мальченко Т.Д., Трякина С.А., Роцев И.П., Седов В.К., Лиманов А.Е. Локальное лечение острой эмпиемы плевры и пиопневмоторакса. 3, 47
 Шойхет Я.Н. см. Елькомов В.А.
 Шойхет Я.Н. см. Коновалов В.К.
 Шойхет Я.Н. см. Сметанин А.Г.
 Шойхет Я.Н. см. Цеймах Е.А.
 Шумская И.Ю. см. Филиппов В.П.
 Яблонский П.К., Степаненко Т.А., Вишняков Н.И. Возможности оптимизации медицинской помощи больным пульмонологического профиля в условиях мегаполиса. 5, 16
 Ямчук Ю.И. см. Кириллов М.М.
 Яушев М.Ф. Информативность метода пищевода зондирования для оценки параметров механики дыхания больных туберкулезом легких. 4, 12

Обзоры

Авдеев С.Н., Черняк А.В., Айсанов З.Р. Новый метод определения ограничения воздушного потока. 2, 80
 Авдеев С.Н. Форадил (формотерола фумарат): значение и место в терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. 3, 111
 Авдеев С.Н. Альмитрин при хронической обструктивной болезни легких. 4, 100
 Айсанов З.Р. см. Авдеев С.Н.
 Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии. 2, 57
 Архипов В.В., Демидова Г.В., Лазарева Н.Б., Цой А.Н. Фармакоэпидемиологическая и клиническая оценка эффективности образовательных программ и внедрения индивидуальных планов лечения больных бронхиальной астмой. 1, 105
 Архипов В.В. см. Цой А.Н.
 Батын С.З. см. Васильева О.С.
 Белова Т.А. см. Малахов А.Б.
 Бирюкова Н.В. см. Распопина Н.А.
 Бусарова Г.А. см. Маев И.В.
 Васильева О.С., Казакова Г.А., Батын С.З. Латексная аллергия. 2, 93
 Волков И.К. Применение флуимуцила (N-ацетилцистеина) при заболеваниях легких. 1, 116
 Воробьев Л.П. см. Маев И.В.
 Витушко С.А. см. Распопина Н.А.
 Гельцер Б.И., Куколь Л.В. Прогностические исследования при бронхиальной астме. 2, 66
 Генпе Н.А. см. Малахов А.Б.
 Дворецкий Л.И. см. Яковлев С.В.
 Демидова Г.В. см. Архипов В.В.
 Ефанов А.А. см. Распопина Н.А.
 Жданов В.Ф. О противовоспалительном лечении хронических бронхитов. 5, 102
 Зайцева О.В. Антигистаминные препараты в повседневной практике врача. 3, 107
 Казакова Г.А. см. Васильева О.С.
 Карпушкина А.В. см. Малахов А.Б.
 Княжеская Н.П. Место форадил (формотерола фумарата) в терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. 2, 88
 Корабельников Д.И., Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания органов пищеварения. 5, 87
 Куколь Л.В. см. Гельцер Б.И.
 Лазарева Н.Б. см. Архипов В.В.
 Маев И.В., Воробьев Л.П., Бусарова Г.А. Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких. 4, 85
 Маирко С.П. см. Малахов А.Б.
 Малахов А.Б., Генпе Н.А., Карпушкина А.В., Белова Т.А., Решетова Т.Г., Малахов М.А., Маирко С.П. Оценка эффективности и стоимости лечения обострений бронхиальной астмы или обструктивного бронхита у детей на догоспитальном этапе. 5, 92
 Малахов М.А. см. Малахов А.Б.
 Овчинников А.А. Патогенез и дифференциальная диагностика хронического кашля. 4, 92
 Прямова Ю.В. Бронхиальная астма и беременность. 1, 109
 Распопина Н.А., Шугинин И.О., Витушко С.А., Бирюкова Н.В., Ефанов А.А. Бенакорт в лечении бронхиальной астмы у беременных. 2, 100
 Решетова Т.Г. см. Малахов А.Б.
 Романова Л.К. Биология изолированных из легких и культивируемых *in vitro* альвеолоцитов 2-го типа. 2, 73
 Цой А.Н. Клиническая фармакология форадил (формотерола фумарат). 1, 101

Цой А.Н. см. Архипов В.В.
 Цой А.Н., Архипов В.В. Формотерол (форадил) в лечении хронической обструктивной болезни легких с позиций доказательной медицины. 4, 109
 Черняк А.В. см. Авдеев С.Н.
 Чучалин А.Г. см. Анаев Э.Х.
 Чучалин А.Г. см. Корабельников Д.И.
 Шугинин И.О. см. Распопина Н.А.
 Яковлев С.В. Моксифлоксацин при тяжелой внебольничной пневмонии: первая возможность монотерапии. 3, 123
 Яковлев С.В., Дворецкий Л.И. Инфекционное обострение хронического бронхита: логика выбора оптимального антибиотика. 5, 96

Лекции

Антонов В.Б. Кандидоз органов дыхания у детей. 5, 107
 Бараташвили В.Л. см. Верткин А.Л.
 Бузова А.А. см. Ноников В.Е.
 Ваганова Н.В. см. Верткин А.Л.
 Верткин А.Л., Намазова Л.С., Элькис И.С., Вилковский Ф.А., Бараташвили В.Л., Верткин М.А., Кривцова Е.В., Ваганова Н.В., Устинова С.В., Мкртычян А.В., Торшхоева Т.Т. Эффективность и безопасность небулайзерной терапии у больных бронхиальной астмой пожилого и старческого возраста на догоспитальном этапе. 2, 110
 Верткин М.А. см. Верткин А.Л.
 Вилковский Ф.А. см. Верткин А.Л.
 Дворецкий Л.И. Туберкулез или другое заболевание? (гипотезы о болезни и смерти Ф.Шопена). 4, 112
 Дворецкий Л.И. Оправдана ли антибактериальная терапия при обострении хронического бронхита. 4, 118
 Карзилов А.И. Синдром госпитальной абстиненции в пульмонологической практике. 5, 119
 Коровкин В.С. Отек легких. 5, 112
 Кривцова Е.В. см. Верткин А.Л.
 Макарова О.В. см. Ноников В.Е.
 Марченков Я.В. Методологические подходы к диагностике хронического кашля. 2, 107
 Машков В.Е. см. Ноников В.Е.
 Мкртычян А.В. см. Верткин А.Л.
 Намазова Л.С. см. Верткин А.Л.
 Ноников В.Е., Макарова О.В., Бузова А.А., Машков В.Е. Респираторные фторхинолоны при лечении внебольничных пневмоний. 2, 103
 Синопальников А.И. Левофлоксацин в ступенчатой терапии внебольничной пневмонии у взрослых. 2, 116
 Торшхоева Т.Т. см. Верткин А.Л.
 Устинова С.В. см. Верткин А.Л.
 Элькис И.С. см. Верткин А.Л.

Заметки из практики

Мурышкин Е.В. см. Письменный А.К.
 Письменный А.К., Федорин И.М., Мурышкин Е.В. Пневмоторакс при иглорефлексотерапии бронхиальной астмы. 2, 120
 Суханова Е.М. см. Черняев А.Л.
 Федорин И.М. см. Письменный А.К.
 Черняев А.Л., Суханова Е.М. Склерозирующая гемангиома легких, выявленная при диспансеризации. 4, 122

Новое о лекарственных препаратах

Eggleston A. см. Jones M.
 Ferrazzi S. см. Jones M.
 Jones M., Shaw I., Ferrazzi S., Eggleston A. Левофлоксацин и новые макролиды при внебольничной пневмонии: статистический метаанализ. 1, 121
 Shaw I. см. Jones M.

Дискуссии

Белевский А.С. см. Сенкевич Н.Ю.
 Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. Рецензия на статью "Ориентирование больного туберкулезом на излечение с помощью образовательной программы "фтиза-школа". 4, 126

Рецензии

Пашкова Т.Л. "Легочный кровоток и коррекция его нарушений при заболеваниях сердца и легких". 5, 126

КОММЕНТАРИЙ К "МАНИФЕСТУ ВРАЧА ЗА ГЛОБАЛЬНУЮ БОРЬБУ ПРОТИВ ТАБАКА"

Всероссийское общество пульмонологов уделяло проблеме табакокурения самое пристальное внимание на протяжении последних лет. Были проведены симпозиумы, конференции, подготовлены образовательные брошюры и, наконец, методические рекомендации Минздрава Российской Федерации. Особенно была приятна официальная позиция нашего государства в отношении табакокурения и его распространения, а также высокая озабоченность общества тем, что Россия является мировым лидером по распространению табакокурения. На международном уровне эта проблема является одной из ведущих, врачи различных обществ и научных направлений уделяют этой проблеме первостепенное значение. К таким обществам относятся Европейское респираторное общество, Американское торакальное общество, Общество кардиологов и целый ряд других. Всемирная организация здравоохранения, в том числе директор ВОЗ и целый ряд комитетов, уделяют особое внимание тому, чтобы врачи заняли более активную позицию в борьбе с табакокурением.

ВОЗ подготовила Манифест врача за глобальную борьбу против табака. Мне представляется важным познакомить наших читателей с этим манифестом, который содержит большую тревогу по поводу эпидемии табакокурения, пассивного отношения общества в борьбе с этой эпидемией, в котором врачам отводится самая активная роль в борьбе с табакокурением.

*Главный редактор журнала "Пульмонология",
председатель Всероссийского научного общества пульмонологов,
директор НИИ Пульмонологии Минздрава РФ, академик РАМН,
профессор А.Г.Чучалин*

МАНИФЕСТ ВРАЧА ЗА ГЛОБАЛЬНУЮ БОРЬБУ ПРОТИВ ТАБАКА

Табак — одна из самых больших опасностей для здоровья. По оценке, в 21-м веке от вызванных табаком болезней умрет один миллиард человек. Табачная эпидемия быстро перемещается от развитых стран к развивающимся. Давно пора предпринять решительные действия по борьбе против табака.

Врачи играют жизненно важную роль в сокращении предотвратимой заболеваемости и смертности. Однако табак — проблема не только для врачей. Необходимы действия правительств государств и международных организаций.

Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака учреждает обязывающее в международном плане соглашение, направленное на защиту общественного здоровья от табака. Врачи полагают, что Рамочная конвенция должна иметь доказательную научную основу.

Мы призываем все правительства обеспечить включение в Рамочную конвенцию стратегий, которые, как было доказано, сокращают потребление табака. Среди них меры, предусматривающие:

Помещение четких, информативных предупреждений о вреде курения для здоровья на каждой упаковке табачных изделий.

Запрет вводящих в заблуждение заявлений о том, что некоторые сигареты менее опасны, чем другие.

Повышение цен на табак посредством налогообложения.

Запрет рекламы табака.

Защиту некурящих от табачного дыма.

Долг врачей — способствовать самому высокому уровню здоровья. Наш Манифест призывает правительства государств и международные организации обеспечить, чтобы этот базовый принцип сохранился "в сердце" Рамочной конвенции.

Перевод с английского языка А.Демина, сентябрь 2002 г.



Научная программа 13-го Конгресса ERS, который состоится в Вене с 27 сентября по 1 октября 2003 г., посвящена современным аспектам постановки клинического диагноза и новейшим методам лечения легочных заболеваний. Она включает:

- 50 симпозиумов на актуальные темы респираторной медицины,
- 80 устных презентаций и 35 постерных сессий,
- 22 школы последипломного обучения специалистов,
- 20 семинаров с участием ведущих профессоров,
- более 10 симпозиумов ведущих фармацевтических компаний.

Образовательная программа

27 сентября 2003 г. состоятся 22 школы последипломного образования, в том числе 7 основных учебных курсов. Каждый участник получит пакет материалов, включающий резюме лекций, списки рекомендаций, слайды, анкеты оценки образовательной программы. Ежедневно во время завтрака будут организованы семинары — "встреча с профессором". Они рассчитаны на небольшую аудиторию, поскольку такая форма предусматривает диалог между докладчиками и участниками.

Основные учебные курсы

- основы рентгенологии легких: принципы, интерпретация, показания;
- рак легкого: диагноз и лечение;
- астма: патология и лечение;
- ХОБЛ: патология и лечение;
- соннозависимые расстройства: апноэ сна;
- педиатрия: основные темы;
- физиология: спирометрия.

Стандартные курсы

- неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением: оборудование, техника и показания;
- плевральное воспаление и рак легкого;
- молекулярные методы в диагностике болезней легкого: что клиницисты должны знать?
- как осуществлять легочную программу восстановления?
- современные подходы в понимании легочного фиброгенеза;
- современные кардиопульмонологические тесты и их интерпретация;
- биомаркеры воспаления при обструктивных заболеваниях легких;
- новые средства коммуникации в респираторной медицине;
- уменьшение и прекращение курения: новые разработки и будущие исследования;
- муковисцидоз: новые подходы к диагностике и лечению;
- эпидемиологические методы исследования и медицинская статистика в пульмонологии;
- трансплантация легкого: новые шаги;
- туберкулез легких: эпидемиология, контроль и устойчивость к терапии;
- новые шаги на пути успешного научного сотрудничества;
- пневмония: эпидемиология и диагностика.

Публикации конгресса

Полная программа конгресса, начиная с марта 2003 г., будет доступна на сайте ERS по адресу www.ersnet.org и будет обновляться. Предварительная программа конгресса, включая детальную программу всех симпозиумов, и форма для регистрации будут изданы в апреле 2003 г.

Для участия в конгрессе необходимо представить тезисы своего выступления в электронном виде, зарегистрировав их непосредственно на сайте ERS. Машинописные варианты тезисов не принимаются. В дальнейшем Программный комитет оставляет за собой право рекомендовать автору представить тезисы выступления в устной форме или в виде плаката (постера). Уведомления о приеме работ будут разосланы в мае 2003 г.

Сборник тезисов будет издан в виде приложения к журналу Европейского респираторного общества, распространяемого среди всех участников конгресса. Кроме того, сборник тезисов в электронном виде на CD-ROM будет разослан всем подписчикам журнала. Тезисы в сборнике публикуются только при условии регистрации на конгрессе одного из авторов.

Резюме тезиса должно быть представлено в электронном виде непосредственно на сайте ERS по адресу www.ersnet.org. Для успешной подачи материалов в режиме "on-line" следуйте указаниям программы. Перед вводом текста тезиса необходимо зарегистрироваться, указав имя пользователя и пароль. Набранный текст сохраняется программой до тех пор, пока Вы не дадите команду "отправить тезис". До этого момента Вы можете в любое время вернуться к редактированию своего текста, используя выбранные Вами имя пользователя и пароль.

После отправки тезиса в электронной форме Вам необходимо распечатать на бумаге и направить по факсу или письмом в адрес Программного комитета копию созданного тезиса, подписанную первым автором.

Спонсорская поддержка

Более 500 авторов лучших работ из стран Центральной и Восточной Европы и развивающихся стран получают спонсорскую поддержку ERS для посещения конгресса в Вене. Поддержка предоставляется только первым авторам принятых тезисов. В зависимости от определяемого Программным комитетом качества работы предусмотрены 3 уровня поддержки.

1-й уровень поддержки ("gold sponsorship") покрывает финансовые затраты на путешествие и размещение на время проведения конгресса, включает регистрацию на конгрессе, 2 курса последипломного обучения, а также регистрацию как ассоциативного члена общества на год без получения монографии,

2-й уровень поддержки ("silver sponsorship") покрывает финансовые затраты на размещение на время проведения конгресса, включает регистрацию на конгрессе, 2 курса последипломного обучения, а также регистрацию как ассоциативного члена общества на год без получения монографии,

3-й уровень поддержки ("bronze sponsorship") включает бесплатную регистрацию на конгрессе.

Aventis Pharma



www.tavanic.ru

главное — победа, а не участие

1

Таваник
удобный
антибиотик.
Эффективность
подтверждена
у 200 миллионов
пациентов

 **ТАВАНИК**
(левофлоксацин)

Серетид[™] Мультидиск[™]

Сальметерол / флутиказона пропионат

Подписной индекс – 73322

Для организаций – 80642

Контроль астмы

дающий свободу



00346623



- Полный контроль бронхиальной астмы с помощью одного ингалятора
- Уменьшение тяжести симптомов с первого дня лечения
- Комплементарность действия компонентов, позволяющая контролировать астму более низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов
- Высокий профиль безопасности
- Уникальная система доставки с точным счетчиком доз
- Удобная схема дозирования: по одной ингаляции два раза в день
- Повышение приверженности пациентов терапии бронхиальной астмы
- Улучшение качества жизни
- Снижение стоимости лечения по сравнению с одновременным применением сальметерола и флутиказона в отдельных ингаляторах



Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство GlaxoSmithKline по адресу:
Россия, 117418 Москва,
ул. Новочеремушкинская, 61
Тел. (095) 777 8900
Факс (095) 777 8901



GlaxoSmithKline