

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

2'2003





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**

Расширения,
включа' хроническую
обстр либо их

соче

а та

Улу

Упр

БЕРО Дозирс

Регистрацион
Состав: один
ипратропиум
фенотерола и
пропеллент;
другие напол
этанол.

Фармакологи
Беродуал сод
ностью: ипрат
гидробромид

Показания
Профилактика
заболеваний
бронхиальная
осложненный



но. При отсутствии иных предписаний
дыхающих доз:

ия симптомов достаточно двух ингаля-
: 5 минут облегчения дыхания не насту-
нные дозы.
х ингаляционных доз, и требуются
зз промедления обратиться за меди-

апия
ингаляций в день (в среднем по 1-2

детей следует применять только по
ослых.

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 по-
явления облака аэрозоля.

Противопоказания

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардия; повыше-
ная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веще-
ствам или любым другим компонентам препарата.

Первый триместр беременности.

Срок годности: 36 месяцев

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

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

- Зыяутдинов К.Ш., Малышева И.Ю., Визель А.А., Гильманов А.А., Сафин И.Н. Организация и становление пульмонологической службы в республике Татарстан

7

Оригинальные исследования

- Бойчук С.В., Мустафин И.Г., Фассахов Р.С. Механизмы дексаметазон-индуцированного апоптоза лимфоцитов при atopической бронхиальной астме 10
- Гайнутдинов А.Р., Иваничев Г.А., Лысцова З.Р. Рефлекторная активность межреберных мышц у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких 16
- Визель А.А., Хабибуллин К.А., Хабибуллина Р.Т., Мифтахутдинова Р.Т. Острые пробы с ипратропиума бромидом и салбутамолом у больных хроническим обструктивным бронхитом и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки 21
- Иваничев Г.А., Гайнутдинов А.Р., Чучалин А.Г. Функциональное состояние нейромоторной системы дыхания у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой 24
- Фассахов Р.С., Решетникова И.Д. Анализ госпитализаций по поводу острых аллергических реакций, вызванных лекарственными средствами 28
- Хамитов Р.Ф., Новоженев В.Г., Пальмова Л.Ю., Мустафин И.Г., Масленикова А.Л. Распространенность носительства антител к *Chlamydia Pneumoniae* и *Mycoplasma Pneumoniae* среди больных бронхиальной астмой 31
- Валиев Р.Ш., Идиятуллина Г.А. Туберкулез у работников здравоохранения 35
- Батагов С.Я., Трофимов В.И., Немцов В.И., Качанова Т.Л., Пащенко Н.А., Илькович Ю.М. Особенности своеобразия проявлений бронхиальной астмы в гериатрическом возрасте 38
- Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Сравнительная характеристика изменений кооперативности и качества жизни больных бронхиальной астмой при использовании различных способов доставки дозированных аэрозолей 42
- Бобров Л.Л., Обрезан А.Г., Середа В.П. Влияние симпатомиметиков на состояние внутрисердечной гемодинамики у больных бронхиальной астмой 48
- Козырев А.Г., Жданов В.Ф. Дневные колебания артериального давления и пиковой объемной скорости выдоха у больных бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью 52
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Легочная гипертензия и состояние правых отделов сердца у больных бронхиальной астмой 56
- Любимов Г.А. Об определении сопротивления дыхательных путей человека 62
- Емельянов А.В., Краснощекова О.И., Абудуэни Абулимити, Рудинский К.А., Сеницина Т.М., Лаврова О.В. Использование пероксида водорода выдыхаемого воздуха для оценки эффективности терапии бронхиальной астмы 73
- Колесникова Л.И., Хышиктыев Б.С., Хышиктыева Н.А. Перекисный статус при патологии легких у беременных 76
- Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Мусатова А.С., Люлина Н.В., Чучалин А.Г. Эпидемиологические и патоморфологические особенности рака легкого у работников предприятия атомной промышленности 81
- Баранова И.А., Гаджиев К.З., Чучалин А.Г. Профилактика и лечение глюкокортикоидиндуцированного остеопороза у больных тяжелой астмой: комбинация препаратов кальция, альфакальцитриола, кальцитонина 85
- Барламов П.Н. Гастроэзофагеальный рефлюкс при бронхиальной астме 90
- Волков И.К., Лукина О.Ф., Фисенко И.Д. Применение форадила у детей с хроническими заболеваниями легких 93

CONTENTS

Editorial column

Editorial

- Zyiautdinov K.Sh., Malysheva I.Yu., Visel A.A., Gilmanov A.A., Safin I.N. Organization and development of pulmonology healthcare in Republic of Tatarstan

Original studies

- Boichuk S.V., Mustafin I.G., Fassakhov R.S. Mechanisms of dexametazone-induced apoptosis of lymphocytes in atopical bronchial asthma 10
- Gainutdinov A.R., Ivanichev G.A., Lystsova Z.R. Reflex activity of intercostal muscles in patients with chronic obstructive pulmonary diseases 16
- Visel A.A., Khabibulin K.A., Khabibulina R.T., Miftakhutdinova R.T. Acute tests with ipratropium bromide and salbutamol in patients with chronic obstructive bronchitis and duodenal or stomach ulcers 21
- Ivanichev G.A., Gainutdinov A.R., Chuchalin A.G. Functional condition of efferent part of respiratory neuromotor system in patients with chronic obstructive pulmonary diseases 24
- Fassakhov R.S., Reshetnikova I.D. Analysis of hospitalizations of patients with acute allergic reactions caused by drugs 28
- Khamitov R.F., Novozhenov V.G., Palmova L.Yu., Mustafin I.G., Maslennikova A.L. Rate of antibodies against *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* in bronchial asthma patients 31
- Valiev R.Sh., Idiyatullina G.A. Tuberculosis in healthcare workers 35
- Batagov S.Ya., Trofimov V.I., Nemtsov V.I., Kachanova T.L., Paschenko N.A., Ilkovich Yu.M. Peculiarities of bronchial asthma manifestations in geriatric patients 38
- Belevsky A.S., Mescheryakova N.N. A comparative characterization of cooperation and quality of life of bronchial asthma patients using different dosed aerosol delivery systems 42
- Bobrov L.L., Obrezan A.G., Sereda V.P. An influence of sympathomimetics on heart haemodynamics in bronchial asthma patients 48
- Kozyrev A.G., Zhdanov V.F. Diurnal variability of arterial blood pressure and peak expiratory flow rate in patients with bronchial asthma and concurrent essential hypertension 52
- Karoli N.A., Rebrov A.P. Pulmonary hypertension and right heart condition in bronchial asthma patients 56
- Lyubimov G.A. Regarding measurement of human airway resistance 62
- Yemelyanov A.V., Krasnoschekova O.I., Abulimity Abuduani, Rudinsky K.A., Sinitsina T.M., Lavrova O.V. Use of exhaled hydrogen peroxide for asthma monitoring 73
- Kolesnikova L.I., Khyshiktuev B.S., Khyshiktueva N.A. Lipid peroxidation disorders under lung pathology in pregnancy 76
- Shpagina L.A., Panacheva L.A., Musatova A.S., Lyulina N.V., Chuchalin A.G. Epidemiological and pathological particularities of lung carcinoma in atomic industry workers 81
- Baranova I.A., Gadjiev K.Z., Chuchalin A.G. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with severe bronchial asthma: combination of calcium, alfacalcidol and calcitonin 85
- Barlamov P.N. Gastro-esophageal reflux 90
- Volkov I.K., Lukina O.F., Fisenko I.D. Foradil in children with chronic lung diseases 93

Ноников В.Е., Макарова О.В., Маликов В.Е. Внебольничная пневмония: ступенчатая терапия левофлоксацином	97
Черняк А.В., Авдеев С.Н., Амелина Е.Л., Айсанов З.Р. Ограничение воздушного потока при спокойном дыхании у взрослых больных муковисцидозом	100
Демко И.В., Тисленко Л.Н., Собко Е.А., Черкашина И.И., Кондакова Т.В., Кан И.Н. Применение серетид мультидиска в лечении среднетяжелой бронхиальной астмы	108
Куницына Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких	111

Обзоры

Авдеев С.Н. Роль комбинированного использования β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов при бронхиальной астме	117
Дворецкий Л.И. Внебольничные пневмонии тяжелого течения. Современные возможности антибактериальной терапии	123

Новости ERS

128

Nonikov V.E., Makarova O.V., Malikov V.E. Community-acquired pneumonia: consecutive therapy with levofloxacin	
Cherniak A.V., Avdeev S.N., Amelina E.L., Aisanov Z.R. Tidal expiratory flow limitation in adult cystic fibrosis patients during resting breathing	
Demko I.V., Tislenko L.N., Sobko E.A., Cherkashina I.I., Kondakova T.V., Kan I.N. Seretid Multidisk in therapy of moderate bronchial asthma	
Kunitsina Yu.L., Shmelev E.I. Antiinflammatory therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease	

Reviews

Avdeev S.N. Role of combined therapy with β_2 -agonists and anticholinergic drugs in bronchial asthma	
Dvoretzky L.I. Severe community-acquired pneumonia. Modern opportunities of antimicrobial therapy	

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

Российское общество врачей-пульмонологов уделяет большое внимание развитию региональных программ практического здравоохранения, важнейшей целью которых является совершенствование специализированной помощи больным с заболеваниями органов дыхания. В этом отношении Республика Татарстан является одним из ведущих регионов России, где достигнуты значительные успехи в организации и практической работе пульмонологической службы. В этом номере Вы сможете ознакомиться с интересной и впечатляющей историей развития аллергологии, пульмонологии, торакальной хирургии в Татарстане.

Значительный вклад внесли ученые Татарстана в развитие отечественной аллергологии. Неслучайно, что по количеству врачей, занимающихся лечением заболеваний органов дыхания в этой республике, аллергологи занимают второе место, уступая лишь фтизиатрам и опережая число врачей-пульмонологов. В нашей стране широко известны оригинальные работы ученых Татарстана, посвященные изучению механизмов апоптоза, их взаимосвязи с развитием воспалительных реакций дыхательных путей, исследованию профилактического действия противоастматических препаратов. Изучению вопросов фармакологической коррекции воспаления при бронхиальной астме посвящены работы проф. Р.С.Фассахова, убедительно демонстрирующие высокую профилактическую эффективность ингаляционных глюкокортикоидов. Эти исследования позволяют более четко сформулировать основные принципы базисной терапии бронхиальной астмы, которая должна оставаться традиционно глюкокортикостероидной и обеспечивать качественный контроль за симптомами и динамикой заболевания.

По-прежнему актуальной и вызывающей крайнюю обеспокоенность всего общества является проблема туберкулеза. Известно, что медицинские работники относятся к группе риска по заболеваемости туберкулезом. В этом номере журнала Вы сможете ознакомиться с новыми, представляющими огромный интерес, данными по эпидемиологии этого заболевания среди медработников Татарстана, оценить действенность предложенных методов выявления, профилактики и лечения туберкулеза.

Значительный вклад в разработку современных подходов к диагностике и лечению саркоидоза в России связан с исследованиями проф. А.А.Визеля, возглавляющего соответствующую региональную программу. Проф. А.А.Визель одним из первых начал консультировать больных с саркоидозом через Интернет, что позволило широкому кругу как российских, так и зарубежных пациентов получить своевременную качественную помощь. Это новая форма консультирования больных представляет несомненный интерес и имеет огромный потенциал.

Вашему вниманию предлагается фундаментальный обзор по нетрадиционным функциям легких — статья из Московского государственного университета. Освещаются вопросы респираторной физиологии, имеющей большое значение как в правильной диагностике болезней органов дыхания, так и в проведении эффективных методов лечения.

Редакция надеется, что читатели с интересом встретят очередной номер журнала.

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

GlaxoSmithKline в мире и России

Появление в России корпорации **GlaxoSmithKline** — результат слияния двух крупнейших фармацевтических компаний **GlaxoWellcome** и **SmithKline Beecham** в транснациональную компанию. Официально о слиянии было объявлено 9 января 2001 г. Вошедшие в состав корпорации компании присутствуют в России уже давно — с 1992 г.

GlaxoSmithKline — одна из ведущих мировых фармацевтических компаний, которая проводит самостоятельные научные исследования, разрабатывает, производит и продает лекарственные препараты. Имея штаб-квартиру в Великобритании и операционные отделения в других странах, **GlaxoSmithKline** поставляет препараты более чем в 160 стран мира. Доля рынка — 7% всего фармацевтического рынка в мире.

В мире в компании работает более 100 тыс. сотрудников, из них на 104 производственных фабриках в 140 странах 42 тыс. человек, 40 тыс. сотрудников в отделах маркетинга и продаж и более 16 тыс. в исследовательском подразделении.

Направления деятельности

GlaxoSmithKline занимает лидирующее положение по нескольким терапевтическим направлениям: антибактериальные, противовирусные, противоопухолевые, препараты для лечения заболеваний центральной нервной системы, онкологических заболеваний, препараты для лечения респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Кроме того, компания является лидером в направлениях, которые приобретают все более возрастающее значение: разработка вакцин и препаратов для лечения ВИЧ-инфекции.

Продукция компании

В России зарегистрировано более 86 препаратов **GSK**. В портфель компании входят такие известные препараты **GSK**, как вакцина против гепатита В *Энджерикс В*, антибиотики *Фортум* и *Аугментин*, противоастматические средства *Фликсотид*, *Серетид*, *Серевент*, антидепрессант *Паксил*.

GSK входит в тройку мировых ведущих производителей безрецептурных препаратов, биологически активных добавок и средств для ухода за полостью рта. В России, как и во многих других странах, широко известны бренды компании — *Витамакс*, *Профилактин*, *Колдрекс*, *Аквафреш* и *Панадол*.

Компания занимает ведущее место в производстве препаратов, применяющихся у пациентов с заболеваниями органов дыхания, такими как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. Именно такие препараты, как *Серетид*, *Фликсотид*, *Серевент*, включенные в международные и отечественные стандарты терапии, позволили не просто говорить о лечении бронхиальной астмы, а о полном контроле заболевания и качестве жизни этих пациентов. *Фликсоназе* — самый широко применяемый интраназальный кортикостероид для лечения аллергического ринита в настоящее время.

Кроме того, компания делает особый акцент на проведение в России международных многоцентровых клинических испы-



таний, позволяющих российским пульмонологам одними из первых применять новые препараты и схемы лечения.

Научно-исследовательская деятельность

В результате объединения **GSK** получила серьезную научно-исследовательскую базу, которая позволяет выходить на рынок с самыми передовыми разработками. Компания занимает лидирующее положение в технологии исследований человеческого генома. В компании 24 научных центра в 7 странах. Самой важной задачей для компании на сегодняшний день является повышение производительности научных разработок для создания новейших препаратов.

Инвестиции **GSK** в научные исследования и разработки ежегодно составляют 4 млрд долларов. Это означает, что в скором времени компания сможет выпустить на рынок целый ряд новых препаратов для лечения таких заболеваний, как астма, хроническая обструктивная болезнь легких, диабет, онкологические заболевания, ВИЧ/СПИД.

Благодаря подобным акциям, а также гибкой ценовой политике, российские пациенты могут получить новейшие лекарства от **GSK** — компании, для которой обеспечение доступности медицинской продукции является одной из наиболее существенных составляющих бизнеса.

Все эти достижения стали возможны благодаря работе высококвалифицированных специалистов из российского отделения **GSK**, в которой работают 200 сотрудников под руководством генерального директора **GlaxoSmithKline Pharmaceuticals** в РФ Галины Лысковой.

GSK развивает свою деятельность в России на долгосрочной основе, неотступно следуя своей миссии. В компании уверены, что могут внести вклад в российское здравоохранение и сделать так, чтобы люди могли сделать больше, чувствовать себя лучше и жить дольше.

С наилучшими пожеланиями,

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК [616.24:614] (470.41)

К.Ш.Зыяутдинов, И.Ю.Малышева, А.А.Визель, А.А.Гильманов, И.Н.Сафин

ОРГАНИЗАЦИЯ И СТАНОВЛЕНИЕ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Министерство здравоохранения Республики Татарстан;
кафедра фтизиопульмонологии Казанского медицинского университета Минздрава РФ;
Республиканский центр "Медсоцэконом" Минздрава РТ

Казань на протяжении 3 последних столетий является настоящим центром научной мысли. Работы *Н.Н.Зинина, А.М.Бутлерова, А.Е.Арбузова* заложили основу Казанской школы химиков-органиков, которая во второй половине XX века под руководством акад. *Б.А.Арбузова* стала еще и школой создания отечественных лекарств. Казань дала России таких выдающихся терапевтов, как *Н.А.Виноградов, С.С.Зимницкий, Н.К.Горяев, А.М.Казем-Бек, А.Б.Терегулов* и др. Трудно переоценить значение работ акад. *А.Д.Адо*, возглавлявшего в Казани научную школу патофизиологов, в развитии учения о бронхиальной астме. Оригинальный взгляд на инфекционную аллергию и патогенез бронхиальной астмы проф. *Б.Л.Мазура* сегодня реализован Российским НИИ пульмонологии Минздрава РФ в препаратах серии "Рузам".

В XX столетии существенный вклад в пульмонологию внесла проф. Казанского медицинского университета *Р.Ш.Абдрахманова*, при участии которой были апробированы отечественные пневмотахограф, бодиплетизмограф и диффузиометр. Под ее руководством была выполнена серия работ по оценке функционального состояния аппарата дыхания у больных с заболеваниями легких, с системными заболеваниями соединительной ткани. Значительный вклад в развитие антибактериальной терапии в пульмонологии и фтизиатрии внес проф. Казанской медицинской академии *Г.А.Смирнов*.

Преподавание дисциплин, занимающихся проблемами туберкулеза и легочных болезней, ведется уже 166 лет в Казанском медицинском университете и 70 лет — в Казанской медицинской академии последипломного образования.

Таким образом, имеющие исторические корни терапевтическая, фтизиатрическая, онкологическая, аллергологическая, хирургическая школы создали фундамент для оказания помощи больным с патологией органов дыхания.

Создание пульмонологической службы в Республике Татарстан стало возможным в результате боль-

шой организационной работы, проведенной акад. РАМН *А.Г.Чучалиным* с сотрудниками по разработке законодательно-нормативной базы этого направления практического здравоохранения в России.

Пульмонологическая помощь в Республике Татарстан была организована в соответствии с приказом Минздрава РТ № 280 от 28 апреля 1998 г. "О развитии пульмонологической помощи населению Республики Татарстан", который проводил в жизнь основные положения приказа федерального Министерства здравоохранения и был дополнен региональными особенностями. С этой отправной точки начинается развитие пульмонологической службы Республики Татарстан, которая сегодня проходит этапы становления.

В июле 1999 г. был издан приказ Минздрава РТ № 513, в соответствии с которым в республике с 1 августа 1999 г. были введены в действие "Протоколы диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (взрослое население)". Территориальные стандарты были подготовлены на основании приказа Минздрава РФ № 300 от 9 октября 1998 г. "Об утверждении стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких". Для этого при Минздраве РТ была создана рабочая группа из ведущих специалистов-пульмонологов, фтизиатров, аллергологов, терапевтов, клинических фармакологов. Это позволило выработать общую точку зрения специалистов Минздрава РТ, Казанского медицинского университета и Казанской медицинской академии последипломного образования на столь непростой вопрос, как введение единого подхода к бронхолегочной патологии для всех врачей Республики Татарстан.

Стандарты используются также в экспертной работе с историями умерших от бронхолегочных заболеваний, в повседневной работе клинико-экспертного отдела Республиканской клинической больницы Минздрава РТ, при оценке знаний врачей во время прохождения аттестации.

2 марта 2000 г. Минздрав РТ издал приказ № 208 "Об организации в течение 2000 года мониторингирования протоколов диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких в РКБ МЗ РТ, ОАО "КМКБ № 12", Бугульминской ЦРБ, Арской ЦРБ, Высокогорской ЦРБ и Зеленодольской ЦРБ", который стал нормативной основой для оценки эффективности внедрения современных лечебно-диагностических протоколов в республике.

Сегодня в Казани существуют 3 пульмонологических отделения, где организован постоянный амбулаторный консультативный прием. Наряду с этим больным бронхиальной астмой помощь оказывают 2 аллергологических центра и 1 аллергологическое отделение. Пациентам с профессиональными заболеваниями легких лечебно-консультативная помощь оказывается в Республиканском центре профессиональной патологии на базе АО "Многопрофильная клиническая больница № 12". Пульмонологические отделения работают в городах республики Бугульма, Зеленодольск, Набережные Челны, Нижнекамск, Альметьевск. В Казани расположены Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер Минздрава РТ и городской противотуберкулезный диспансер, которые играют заметную роль в дифференциальной диагностике заболеваний органов дыхания.

Диагностика обструктивной патологии органов дыхания ведется на уровне учреждений "переднего" края здравоохранения: поликлиники и лечебно-профилактические учреждения общего профиля располагают более чем 50 аппаратами "ЭТОН-01". Все ведущие учреждения республиканского уровня терапевтического, онкологического, фтизиатрического профиля оснащены электронными пневмоторахографами с ведением компьютерной базы данных (АД-02м, НПО "Медфизприбор", Казань). Кроме того, Татарстан располагает 3 импортными бодиплетизмографами, 2 установками для оценки диффузионной способности легких. 21 учреждение республики в лечении бронхообструктивной патологии использует небулайзеры, в том числе службы скорой и неотложной помощи в Казани и Бугульме.

В течение последних 10 лет в лечебно-профилактических учреждениях Татарстана происходит планомерное обновление оборудования для лучевых исследований. Установлены приборы для низкодозной цифровой рентгенографии отечественного и зарубежного производства, рентгеновские компьютерные томографы (РКТ), включая спиральные РКТ высокого разрешения, ангиографические установки.

Хирургическую помощь больным с патологией органов дыхания оказывают в Республиканской клинической больнице, Республиканском клиническом онкологическом центре, Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере, городской больнице № 16 Казани. Онкологи и торакальные хирурги Татарстана одними из первых в России начали проводить диагностические и лечебные видеоторакоскопические вмешательства. Широко распространена фибробронхоскопическая диагностика. Эндоскопиче-

ские методы позволяют своевременно и точно диагностировать онкологические заболевания легких, саркоидоз, альвеолиты. На базе Республиканского клинического онкологического диспансера создана и работает Централизованная лаборатория иммуногистохимической диагностики опухолей. Детская республиканская больница располагает центром по лечению муковисцидоза.

Среди региональных медицинских центров особое место занимает Бугульма (зав. врач *В.А.Носова*), где более 10 лет используются электронные пневмоторахографы и впервые в Татарстане был развернут первый лечебно-реабилитационный комплекс, где в противотуберкулезном диспансере проводят такие исследования, как функциональная диагностика дыхания, интракавернозная и интраплевральная лазерная терапия, иммуноферментный анализ на микобактерии туберкулеза.

Подготовка врачей-пульмонологов ведется в клинической ординатуре на кафедре фтизиопульмонологии Казанского медицинского университета и на циклах последипломной подготовки в Казанской медицинской академии последипломного образования (совместные циклы кафедры фтизиатрии и пульмонологии с кафедрой аллергологии). Все кафедры проводят выездные циклы в районах Татарстана, 7 врачей-пульмонологов прошли обучение в Российском медицинском университете, врачей-аллергологов готовят кафедры аллергологии двух Казанских медицинских вузов.

В настоящее время в Республике Татарстан сертификат врача-пульмонолога имеют 18 врачей (население 3,7 млн) или 1 сертифицированный пульмонолог на 205555 населения. Всего же имеется 27 штатных должностей пульмонологов (26 занятых), из них 10 (9 занятых) в поликлиниках; 95 штатных должностей аллергологов (92 занятых), из них 79 (62) в амбулаторной сети; торакальных хирургов (17 физических лиц); 283 ставки фтизиатра (186 физических лиц). В каждом районе республики определен врач (терапевт, пульмонолог), ответственный за оказание пульмонологической помощи на своей территории.

В республике заболеваемость населения болезнями органов дыхания на 1000 постоянного населения в 2000 г. составила 300,4 случая, в 1995 г. — 291,4, в 1996 г. — 266,3, в 1997 г. — 318,2, в 1998 г. — 288,0, в 1999 г. — 285,4.

С пневмониями в стационарах республики в 1999 г. находилось 9553 человека (174588 койко-дня), 280 человек умерли. Летальность у взрослых и подростков от пневмонии в 1999 г. составила 2,75%. Больных с хроническим бронхитом и эмфиземой было 8592 (139852 койко-дня), из них 36 умерли. Летальность у взрослых и подростков от хронического бронхита, бронхита неуточненного характера и эмфиземы в 1999 г. составила 0,42%. Другие хронические обструктивные заболевания и бронхоэктатическая болезнь были констатированы у 4185 человека (72467 койко-дня), 26 умерли. Летальность у взрос-

лых и подростков от прочих обструктивных заболеваний легких, в том числе эмфиземы, в 1999 г. составила 0,62%. Бронхиальная астма и астматические состояния привели к госпитализации 5604 человек (93187 койко-дня), 26 умерли. Летальность у взрослых и подростков от астмы в 1999 г. составила 0,46%.

В Татарстане работает Ассоциация фтизиатров и пульмонологов, в состав которой входят научное общество врачей-пульмонологов (председатель — проф. *А.А.Визель*) и научное общество врачей-фтизиатров (председатель — доцент *Р.Ш.Валеев*). Каждое третье заседание проходит совместно с научным обществом аллергологов (председатель — проф. *Р.С.Фассахов*).

За последние 5 лет в Татарстане прошли Республиканские научно-практические конференции с приглашением врачей из всех районов республики, в которых приняли участие акад. РАМН *А.Г.Чучалин*, член-корр. РАМН *И.Гущин*, профессора *А.И.Синопальников*, *Е.И.Шмелев*, *А.С.Белевский*, *Л.С.Страчунский*, а также был проведен пленум правления Научной медицинской ассоциации фтизиатров СНГ с участием академиков РАМН *А.Г.Хоменко* и *М.И.Перельмана*.

Научные исследования, проводимые учеными Казани, многообразны. Совершенствованием диагностики и лечения аллергических заболеваний занимаются сотрудники кафедры аллергологии КГМА Минздрава РФ под руководством проф. *Р.С.Фассахова*. Ведутся исследования эпидемиологии аллергических заболеваний, особенно таких острых, угрожающих жизни реакций, как анафилактический шок, вызванный прежде всего лекарственными препаратами. Большое научное значение имеет изучение патогенеза бронхиальной астмы и прежде всего роли апоптоза клеток воспаления (эозинофилы, лимфоциты). Кафедра фтизиопульмонологии КГМУ Минздрава РФ в течение 19 лет занимается проблемами диагностики нарушений внешнего дыхания при ХНЗЛ, туберкулезе и других заболеваниях легких. В настоящее время эпидемиологические, клинические и функциональные исследования саркоидоза в Казани проводятся под руководством и при участии проф. *А.А.Визеля*. Ведется оценка информативности РКТ высокого разрешения при саркоидозе и туберкулезе, продолжаются работы по эпидемиологии микрофлоры дыхательных путей и ее устойчивости к антибактериальным препаратам, изучается танатогенез пневмоний. Наряду с этим активизирована работа по сравнительной оценке эффективности современных ингаляционных препаратов бронхолитического и противовоспалительного действия, в том числе отечественного производства. При участии сотрудников

этой кафедры были разработаны и внедрены оригинальные лекарственные препараты. Фосфорорганический препарат "димефосфон" нашел применение в пульмонологии, аллергологии и фтизиатрии. Иммуномодулирующий эффект пиримидинового производного "ксимедона" при туберкулезе был защищен российским патентом. Кафедра фтизиатрии и пульмонологии КГМА Минздрава РФ проводит исследования психологического статуса больных туберкулезом и саркоидозом, доктором мед. наук *Р.Ш.Валиевым* изучены особенности течения и эффективности лечения различных вариантов деструктивного туберкулеза легких в современных социально-экономических условиях. Сотрудники кафедры ведут большую организационно-методическую работу по совершенствованию оказания противотуберкулезной помощи в Татарстане. Под руководством проф. *В.Н.Цибулькиной* (кафедра аллергологии КГМУ Минздрава РФ) проведено изучение ксимедона в лечении бронхиальной астмы, ведется изучение распространенности бронхиальной астмы у детей в Татарстане. Доктором мед. наук *А.Р.Гайнутдиновым* (КГМА Минздрава РФ) на стыке пульмонологии и неврологии ведутся исследования патогенеза обструктивных нарушений и их коррекции посредством мануальной терапии (постизометрической релаксации дыхательной мускулатуры) и рефлексотерапии. В Казанском медицинском университете ведутся работы по изучению роли внутриклеточных патогенов в патогенезе бронхиальной астмы (*Р.Ф.Хамитов*), по оценке эффективности лазеротерапии в лечении пневмонии (*Н.Б.Амиров*).

Исследования ученых Татарстана отражены на страницах глобальной сети Интернет, в том числе в Канаде и Голландии, работы Казанских пульмонологов и аллергологов ежегодно представлены на Национальном и Европейском респираторных конгрессах, на форумах аллергологов и клинических фармакологов.

Безусловно, организация медицинской помощи больным с заболеваниями органов дыхания в Татарстане не лишена проблем. Необходимо привести в соответствие финансирование здравоохранения и высокую стоимость современных противоастматических и антибактериальных средств, целесообразно усилить оказание пульмонологической и аллергологической помощи на амбулаторном этапе, сократив время пребывания больных в стационарах. Как на уровне центральных институтов, так и в регионах целесообразно продолжить работу по стандартизации диагностики и лечения, разработки алгоритмов для таких заболеваний, как поражения плевры, диссеминированные процессы в легких, гнойные заболевания органов дыхания.

Поступила 03.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248-085.357.45-07:616.155.32-092.18

С.В.Бойчук, И.Г.Мустафин, Р.С.Фассахов

МЕХАНИЗМЫ ДЕКСАМЕТАЗОН-ИНДУЦИРОВАННОГО АПОПТОЗА ЛИМФОЦИТОВ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Кафедра патофизиологии Казанского государственного медицинского университета;
Республиканский Центр по борьбе со СПИДом Минздрава РТ;
Кафедра аллергологии Казанской государственной медицинской академии

MECHANISMS OF DEXAMETHAZONE-INDUCED APOPTOSIS OF LYMPHOCYTES IN ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA

S.V.Boichuk, I.G.Mustafin, R.S.Fassakhov

Summary

Study results of spontaneous and dexamethazone (DEX)-induced or Ca^{2+} ionophor-induced apoptosis of peripheral blood lymphocytes (PBL) in healthy donors and atopic asthma (BA) patients are shown at the present work. The apoptosis was evaluated by several parameters: change in mitochondrial potential (MP), a level of phosphatidylserine (PS) expression on the outer leaflet of the cell membrane, forward (FSC) and side scatter (SSC) parameters and DNA fragmentation using flow cytometry. PBL of BA patients incubated in a culture showed later and less intensive DNA fragmentation in comparison with the controls. There were no differences between spontaneous MP and PS dynamics between the study groups. The DEX induced DNA fragmentation significantly earlier and greater after 72, 96 and 120 hrs of the incubation in the BA patients than in the controls. PBL incubation with DEX in the BA patients showed a significant decrease in the MP after 48 hrs of the incubation and later compared with the donors. The DEX-induced MP reduction correlated with the increase in the PS expression level. The analogous results were obtained for the Ca^{2+} ionophor-induced apoptosis. They demonstrated the resistance of PBL to spontaneous apoptosis in BA patients. The DEX-induced apoptosis of PBL was mitochondria-dependent. The PBL sensitivity to the DEX-induced apoptosis in the BA patients may be provided by their MP significant shifts compared with the controls.

Резюме

Изучали механизмы спонтанного апоптоза лимфоцитов (Лф) периферической крови доноров и больных atopической бронхиальной астмой (АБА), а также апоптоза, индуцированного дексаметазоном (Дн) и ионофором Ca^{2+} . В качестве маркеров апоптоза Лф использовали динамику изменения величины митохондриального потенциала (МП), уровня экспрессии фосфатидилсерина (ФС), параметров прямого и бокового светорассеивания, а также фрагментации ДНК. Изучаемые параметры апоптоза оценивали методом проточной цитофлуорометрии. У Лф больных АБА при инкубации в среде фрагментации ДНК наблюдается в меньшей степени и на более поздних сроках по сравнению с контролем. Различий в остальных изучаемых показателях апоптоза Лф между исследуемыми группами не выявлено. Дн индуцирует фрагментацию ДНК у Лф больных АБА на более ранних сроках и в большей степени при 72, 96 и 120 ч инкубации по сравнению с контролем. Инкубация Лф больных АБА с Дн приводила к значительному снижению их МП по сравнению с контролем, начиная с 48 ч инкубации. Дн-индуцированное снижение МП коррелирует с повышением уровня экспрессии ФС. Аналогичные результаты получены при апоптозе Лф, индуцированном ионофором Ca^{2+} . Результаты свидетельствуют об устойчивости Лф больных АБА к спонтанному апоптозу. Дн-индуцированный апоптоз Лф является митохондриально-опосредованным, а чувствительность Лф больных АБА к Дн-индуцированному апоптозу может быть обусловлена значительными (по сравнению с контролем) изменениями величины их МП.

Известно, что atopические заболевания и, в частности, atopическая бронхиальная астма (АБА) сопровождаются инфильтрацией бронхиального дерева клетками, мигрировавшими из кровяного русла. К ним относятся в первую очередь лимфоциты (Лф) и эозинофилы (Эф). Этот факт подтвержден многочисленными исследователями [7,13]. Также известно, что клеткам, мигрировавшим в ткани, отведен строго определенный срок жизни, по истечении которого они подвергаются элиминации посредством запуска процесса их программированной клеточной гибели (ПКГ), или апоптоз. Длительный характер течения atopических заболеваний, в том числе АБА, позволяет предположить, что одной из причин хронизации процесса является нарушение элиминации клеток из легких вследствие нарушений запуска и регулирования (как внеклеточного, так и внутриклеточного) процессов апоптоза.

Факторы, участвующие в регуляции процессов ПКГ, многочисленны и разнообразны и их перечисление не входит в нашу задачу. Следует отметить лишь то, что в последнее время при изучении механизмов апоптоза большое внимание уделяется митохондриям. Этот факт не случаен, так как в процессе ПКГ из них выделяется большое количество биологически активных веществ (БАВ), крайне необходимых для перехода апоптоза в конечную и необратимую стадию, сопровождающуюся упорядоченной деградацией ДНК [9]. К ним относятся апоптозиндуцирующий фактор, цитохром *c*, каспазы 2 и 9 и др. Считается, что высвобождение данных факторов из митохондрий тесно связано с величиной МП. Следовательно, изменение (снижение) величины МП позволяет говорить о высвобождении их из митохондрий в цитозоль и вовлечении митохондрий в процесс ПКГ. Участие данных органелл в процессах ПКГ обусловлено также присутствием в них разнообразных белков (*bcl-x*, *bcl-2* и др.), являющихся внутриклеточными регуляторами апоптоза. Тем не менее, несмотря на большое количество исследований, посвященных участию митохондрий в апоптозе, до настоящего времени не существует однозначного мнения, касающегося их обязательного участия в ПКГ [2,4-6,10,18,22].

Нарушение элиминации клеток из органов-мишеней может быть обусловлено также ослаблением экспрессии на их клеточной поверхности молекул (фосфатидилсерин, тромбосподин и др.), сигнализирующих об апоптозе и обеспечивающих их распознавание и последующее переваривание макрофагами. В частности, небезосновательным представляется существующее мнение о том, что причиной длительного воспаления в легких при АБА является не нарушение процессов регуляции апоптоза вышеуказанных клеток, а нарушение их распознавания. В результате этого "апоптотирующие" Эф не фагоцитируются макрофагами, а агрессивные БАВ (в частности, основной щелочной белок и др.) высвобождаются во внеклеточное пространство и существенно усиливают повреждение бронхиального дерева [19,25].

В последнее время в терапии АБА широкое распространение получило применение ингаляционных глюкокортикоидов (ГК). Долгое время считали, что традиционной мишенью ГК как индукторов апоптоза являются незрелые Лф. Однако недавно было показано, что определенные субпопуляции зрелых Т-лимфоцитов (НК-клетки, цитотоксические Лф, Т-хелперы) подвергаются апоптозу под влиянием ГК. В противоположность этому считается, что В-лимфоциты резистентны к действию ГК. Также убедительно доказана способность ГК индуцировать апоптоз Эф [13]. Следовательно, способность ГК индуцировать апоптоз клеток, инфильтрирующих бронхиальное дерево при АБА, может являться одним из факторов, обуславливающим их клиническую эффективность. Проведенные исследования показали, что применение ГК приводило к уменьшению количества клеток, мигрировавших в легкие после ингаляции специфического аллергена [14,20].

Несмотря на эти относительно давно известные факты, механизмы запуска процессов ПКГ под влиянием ГК остаются малоизученными. Показано, что их способность вызывать апоптоз может быть обусловлена, в частности, активацией Ca^{2+} -зависимых эндонуклеаз. Ca^{2+} -опосредованный механизм индукции апоптоза под влиянием ГК подтверждается тем, что в ядрах тимоцитов, обработанных ионами Ca^{2+} и Mg^{2+} , наблюдается такая же картина фрагментации ДНК, как и в тимocyтах, обработанных дексаметазоном (Дн). Показано, что похожая конденсация хроматина и деградация ДНК, полученная при Дн-индуцированном апоптозе, может быть достигнута обработкой клеток веществами, повышающими уровень внутриклеточного Ca^{2+} [3]. Таким образом, изменение уровня внутриклеточного Ca^{2+} считается одним из факторов, необходимых для реализации программы запуска апоптоза, в том числе ГК-индуцированного.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение некоторых механизмов спонтанного и Дн-индуцированного апоптоза Лф доноров и больных АБА.

Материалы и методы

Объектом исследований явились Лф периферической крови 26 больных АБА и 24 здоровых доноров. Группу больных АБА составляли лица с легкой и средней степенью заболевания, на момент забора крови не получавшие ГК. Лф выделяли из периферической крови (20 мл) путем центрифугирования на градиенте плотности перколлы ("Pharmacia"), предварительно осадив эритроциты 4,5% раствором декстрана Т-500 ("Loba Chemie"). Клетки, выделенные с интерфазы 1.077, культивировали в 96-луночных пластиковых плоскодонных планшетах ("Nung") в среде RPMI 1640 ("Flow") с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 200 мкг/мл L-глутамина ("Flow"), гентамицина (100 мкг/мл). Клетки инкубировали с Дн ("Sigma") (10^{-4} – 10^{-6} М), ионо-

фором Ca^{2+} A23187 ("Sigma") (1–5 мкМ), m-CLCCP ("Sigma") (50–150 мкМ). Клетки инкубировали в CO_2 -инкубаторе в течение 1–6 сут.

Оценка апоптоза Лф осуществлялась методом проточной цитофлуориметрии на приборе *Facscan* ("Becton Dickinson") по следующим параметрам.

1. При окрашивании ДНК Лф с помощью гипотонического раствора пропидия йодида (PI) ("Sigma"), содержащего 0,1% тритона X-100 и 0,1% цитрата натрия, клетки предварительно фиксировали 70° этанолом. Подсчитывали процент клеток, обнаруживаемых в гиподиплоидной зоне гистограммы (M2), располагающейся левее основного пика (M3), соответствующего диплоидным клеткам. Известно, что именно в гиподиплоидной зоне локализуются клетки, подвергшиеся апоптозу. Некротические клетки располагались в зоне M1 и отсекались из анализа курсором. Клетки, располагающиеся в зоне M4, отражали процесс пролиферации Лф. Регистрацию результатов проводили на втором детекторе (FI2) флюоресценции [16].

2. Изменение величины митохондриального потенциала (МП) измеряли с помощью флюорохромов CMX-ROS ("Molecular Probes") [11] и DiOC₆

("Sigma") [4]. Оценку величины МП по флюоресценции CMX-ROS и DiOC₆ проводили соответственно на втором (FL2) и первом (FL1) детекторах флюоресценции. В качестве контроля уровня флюоресценции флюорохромов, используемых для оценки величины МП, в отдельных экспериментах клетки инкубировали 15 мин с m-CLCCP ("Sigma") (150 мкМ). Данное вещество является специфическим индуктором, снижающим величину МП.

3. Экспрессию фосфатидилсерина (ФС) определяли с помощью флюорохрома MC540 ("Sigma"). Регистрацию результатов проводили на втором детекторе (FI2) флюоресценции [15].

4. Оценка показателей прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеивания. Об изменении данных показателей судили по смещению основного "гейта" свежевыделенных Лф периферической крови.

Результаты исследований

Культивирование в среде RPMI Лф доноров и больных АБА индуцировало с течением времени их гибель. Часть клеток погибала по типу некроза, часть — посредством апоптоза. Показано, что сни-

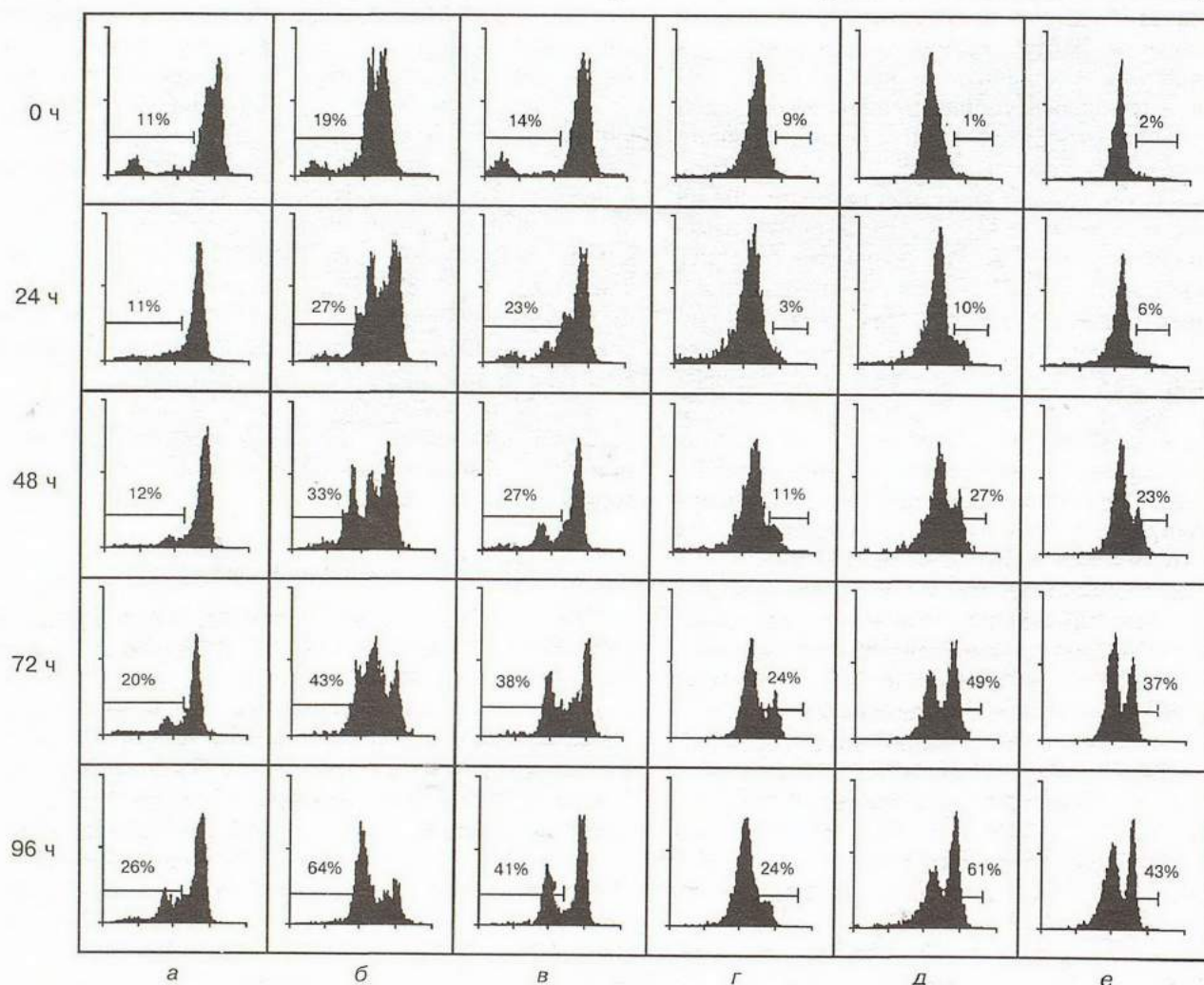


Рис. 1. Цитофлуорограмма величины митохондриального потенциала и экспрессии фосфатидилсерина на лимфоцитах доноров. Здесь и на рис. 2: а, б, в — CMX-Ros, г, д, е — MC540; а, г — контроль, б, д — инкубация с A23187 (2 мкМ), в, е — инкубация с Дн (10^{-4} М).

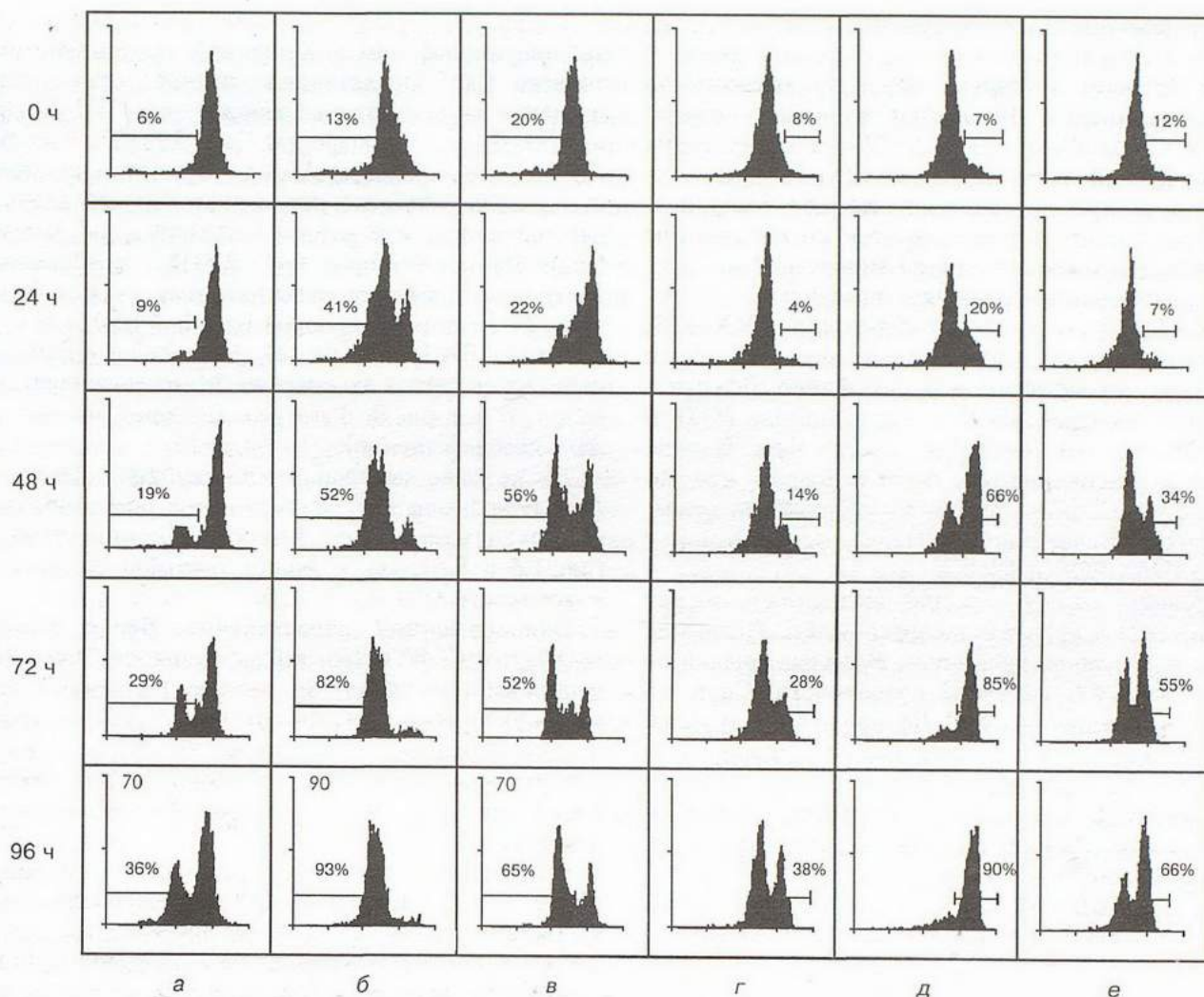


Рис.2. Цитофлуорограмма величины митохондриального потенциала и экспрессии фосфатидилсерина на лимфоцитах больных АБА.

жение величины МП Лф происходило после 48 ч инкубации (рис.1,а, 2,а), экспрессия молекул ФС на поверхности происходила в это же время (рис.1,г, 2,г). Показатели FSC и SSC у основной популяции Лф изменялись после 72 ч инкубации. Достоверное увеличение уровня фрагментация ДНК Лф началось также спустя 72 ч инкубации.

Таким образом, снижение величины МП и появление ФС на поверхности Лф происходят в первую очередь и практически одновременно. Таким же образом изменения плотности и размеров клеток, (оцениваемое по показателям FSC и SSC соответственно) и фрагментация ДНК Лф также начинались в сопоставимые друг с другом сроки.

Вышеуказанные признаки ПКГ наблюдались как у Лф доноров, так и больных АБА. Различий в спонтанном изменении показателей МП (см.рис.1,а, 2,а) и ФС (см. рис.1,г, 2,г) между исследуемыми группами не было выявлено. Несмотря на отсутствие различий в изменении величины МП и экспрессии ФС на поверхности Лф исследуемых групп, было показано, что фрагментация Лф больных АБА при 96-часовой инкубации была выражена в меньшей степени по сравнению с контролем (рис.3,а). Аналогичная тенденция

сохранялась и в дальнейшем. Процесс фрагментации ДНК коррелировал с изменением показателей светорассеивания в течение всего периода инкубации.

Инкубация Лф с Дн индуцировала в них вышеперечисленные изменения. Однако их динамика существенно различалась между Лф исследуемых групп.

Показано, что инкубация Лф с Дн дозозависимо приводила к снижению величины МП (рис.1, а и в, рис.2, а и в). Дн в одинаковой степени снижал величину МП у Лф доноров и больных АБА только при 24-часовой инкубации. Однако через 48 ч инкубации Лф с Дн количество клеток со сниженным МП среди Лф больных АБА было выше по сравнению с Лф доноров. Аналогичная тенденция сохранялась и в дальнейшем (рис.1,в и 2,в). Следует также отметить тот факт, что при инкубации Лф как доноров, так и больных АБА с Дн происходило снижение величины МП только у определенной части клеток, в то время как у остальных Лф величина МП не изменялась.

Инкубация Лф с Дн также приводила к достоверному повышению уровня экспрессии ФС на их поверхности после 48 ч инкубации (рис.1, г и е, рис.2, г и е). Также было выявлено, что количество ФС⁺-Лф после их инкубации с Дн было существенно выше

среди Лф больных АБА по сравнению с контролем (рис.2,е и 1,е соответственно).

Таким образом, выявлена обратная зависимость между спонтанным и Дн-индуцированным изменением МП и появлением молекул ФС на поверхности Лф. Полученный факт позволил сделать предположение, что экспрессия ФС на клеточной поверхности Лф происходит только у клеток со сниженным МП. Для подтверждения данной гипотезы было проведено одновременное измерение вышеуказанных показателей. Для этого вместо флюорохрома CMX-ROS, использованного для оценки величины МП, было произведено одновременное окрашивание Лф с помощью флюорохрома DiOC₆ (для оценки МП) и MC540 (для оценки уровня экспрессии ФС). В предварительных экспериментах было показано, что инкубация Лф с CLCCP приводит в одинаковой степени к снижению величины МП Лф, оцениваемой с помощью CMX-ROS и DiOC₆.

Обнаружена четкая обратная зависимость между величиной МП и уровнем экспрессии ФС. Показано, что Лф с нормальной величиной МП практически не экспрессируют ФС на своей поверхности. Спонтанное снижение величины МП Лф предшествует появлению ФС на клеточной поверхности. Более того, экспрессия ФС появляется только на клетках со сниженным МП. Аналогичные изменения наблюдались и в случае Дн-индуцированного апоптоза Лф.

Дн также индуцировал фрагментацию ДНК Лф после 72 ч инкубации. Количество клеток, в которых наблюдалась упорядоченная фрагментация ДНК, было достоверно выше среди Лф больных АБА по сравнению с Лф доноров (см. рис.3). Аналогичное различие в изменении этого показателя апоптоза между Лф исследуемых групп отмечалось при 96 и 120 ч инкубации Лф с Дн.

Учитывая важную роль ионов Ca²⁺ в регуляции ПКГ и значительные сходства, касающиеся измене-

ний ядра, при ГК-индуцированным апоптозе и апоптозе, индуцированном повышением уровня внутриклеточного Ca²⁺, представляло интерес сравнительное изучение вышеуказанных параметров ПКГ Лф после их инкубации с ионофором Ca²⁺ A23187. Инкубация Лф доноров и больных АБА с данным препаратом индуцировала в той же последовательности все вышеперечисленные изменения. Было показано, что инкубация Лф с ионофором Ca²⁺ A23187 по сравнению с Дн приводит к более значительному снижению величины МП как у Лф доноров (рис.1, б и в), так и у Лф больных АБА (рис.2, б и в). Аналогичные изменения касались и уровня экспрессии ФС на поверхности Лф (рис.1, д и е, рис.2, д и е для Лф доноров и больных АБА соответственно).

Также было выявлено, что инкубация Лф больных АБА ионофором Ca²⁺ индуцирует в большей степени по сравнению с Лф доноров как снижение МП (рис.1,б и 2,б), так и экспрессию ФС на клеточной поверхности (рис.1,д и 2,д).

Одновременное окрашивание Лф с помощью DiOC₆ и MC540 также выявило аналогичную Дн-индуцированному апоптозу четкую обратную зависимость экспрессии ФС на поверхности Лф и уровнем их МП. Показано, что экспрессия ФС на наружной поверхности цитоплазматической мембраны Лф наблюдается только среди клеток со сниженным уровнем МП.

Инкубация Лф с ионофором Ca²⁺ индуцировала также и фрагментацию ДНК. Количество гиподиплоидных клеток среди Лф после их инкубации с препаратом было существенно выше по сравнению с Дн-индуцированным апоптозом (рис.3, б и в), но тем не менее было одинаковым в обеих исследуемых группах.

Таким образом, снижение величины МП Лф с использованием различных индукторов апоптоза свидетельствует об обязательном участии митохондрий в процессах ПКГ Лф. Первичное изменение данного показателя при апоптозе, вызванном Дн и ионофором Ca²⁺, свидетельствует о том, что снижение величины МП является самым ранним признаком апоптоза Лф, индуцирующим ряд других проявлений апоптоза.

Подтверждением данного предположения являются эксперименты с использованием вещества, специфически снижающего МП — CLCCP. Показано, что инкубация Лф доноров и больных АБА с CLCCP дозависимо снижала величину их МП, а экспрессия ФС происходила позже и находилась в обратной зависимости от МП в течение всего срока инкубации.

Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют, что изменение величины МП Лф является самым ранним и обязательным признаком спонтанного и индуцированного различными факторами апоптоза Лф доноров и больных АБА. Инкубация Лф с ионофором Ca²⁺ A23187 и Дн приводила в первую очередь к

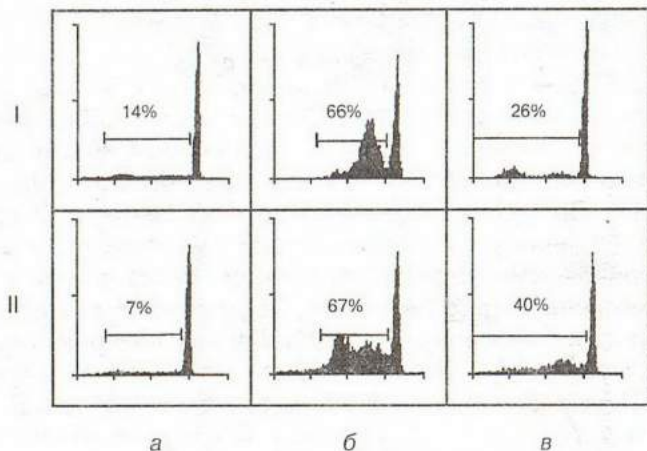


Рис.3. Спонтанная и индуцированная фрагментация ДНК на 96 ч инкубации.

I — Лф донора, II — Лф больного АБА; а — контроль, б — инкубация с A23187 (2 мкМ), в — инкубация с Дн (10⁻⁴М).

снижению величины МП и последующей экспрессии ФС и фрагментации ДНК. Более того, целенаправленное снижение МП с помощью CLCCP также дозозависимо индуцировало последующую экспрессию ФС на поверхности Лф. Следовательно, логично предположить, что БАВ, выделяющиеся из митохондрий после снижения их МП, могут участвовать как в деградации ДНК (см. выше), так и создавать предпосылки для последующей элиминации клеток, подвергающихся апоптотической гибели посредством усиления экспрессии специфических молекул (см. выше) на их поверхности. В частности, можно предположить, что вышеуказанные БАВ могут активировать ФС-транслоказы или оказывать протеолиз компонентов цитоскелета (например, фодрина), удерживающих ФС на внутренней поверхности мембраны. Известно, что протеолиз фодрина инициирует транслокацию ФС на наружную поверхность клетки [12]. Участие митохондрий в апоптозе и последующей элиминации апоптотирующих клеток подтверждают и другие исследователи. Например, показано, что блокада митохондриальной АТФ-азы индуцирует экспрессию ФС на поверхности Лф [4]. Высвобождение из митохондрий большинства БАВ, участвующих в регуляции ПКГ, сопряжено со снижением величины их МП, поэтому блокирование этого процесса способно предотвратить большинство характерных признаков апоптоза. Например, показано, что преинкубация тимоцитов с веществами, препятствующими снижению величины их МП, одновременно предотвращает появление на поверхности клеток молекул ФС [4] и фрагментацию ДНК в ответ на различные стимулы [22]. К сожалению, использование веществ, предотвращающих снижение величины МП, при изучении индуцированного апоптоза Лф периферической крови является неприемлемым из-за кратковременности их действия (30–60 мин) [23].

Известно, что в митохондриях содержатся белки (bcl-2, bcl-x, bcl-xL и др.), регулирующие процессы ПКГ. Одной из точек приложения в функционировании данных белков является контроль за высвобождением вышеперечисленных БАВ из митохондрий. Обнаружено, что высвобождение из митохондрий ряда апоптогенных факторов, в частности цитохрома c, блокируется гиперэкспрессией белка bcl-2 [21]. Также показано, что уровень экспрессии в клетках этих белков при различных патологических состояниях может изменяться и оказывать существенное влияние на их течение. Например, показано, что экспрессия белка bcl-2, являющегося продуктом одноименного протоонкогена в Лф, полученных из бронхоальвеолярного лаважа больных АБА со средней и тяжелой степенью заболевания, оказывается повышенной, в то время как у Лф доноров и больных АБА с легкой степенью тяжести заболевания не отличается друг от друга [17].

Следовательно, функциональное состояние митохондрий и их способность реагировать на апоптотические сигналы выделением различных БАВ опреде-

ляет характер воспаления, а следовательно, и повреждения бронхиального дерева при АБА.

Учитывая высокую эффективность ГК, используемых в терапии АБА, было проведено изучение их влияния на ПКГ Лф доноров и АБА.

Показано, что несмотря на "устойчивость" Лф больных АБА к процессам спонтанного апоптоза, проявляющегося в замедлении фрагментации их ДНК, данные клетки являются более "чувствительными" к Дн-индуцированному апоптозу, что проявляется в увеличении количества клеток с признаками упорядоченной фрагментации ДНК по сравнению с контролем (рис.3,б). Аналогичным образом Дн-индуцированное снижение величины МП наблюдается в большей степени среди Лф больных АБА. Эти данные свидетельствуют о том, что способность Дн вызывать фрагментацию ДНК Лф обусловлена не только активацией группы эндонуклеаз, как это указывают литературные данные (см. выше). Дн-индуцированный апоптоз Лф является митохондриальным опосредованным. Повышенная чувствительность Лф больных АБА к разнообразным индукторам апоптоза (например, Дн и ионофору Ca^{2+}) может быть обусловлена "гиперреактивностью" митохондрий данных клеток. Это в свою очередь приводит к большему снижению (по сравнению с контролем) величины их МП, сопровождающейся выбросом в цитоплазму различных апоптогенных факторов, способных запускать каскад последовательных реакций, приводящих в конечном счете к упорядоченной деградации ДНК и экспрессии ФС на поверхности Лф, "обеспечивающих" соответственно их гибель по механизму апоптоза и элиминацию.

Нельзя исключить тот факт, что повышенная чувствительность Лф больных АБА по сравнению с контролем к Дн-индуцированному апоптозу может быть обусловлена их предварительной активацией. Известно, что предварительно активированные клетки, в том числе и Лф, способны подвергаться апоптозу при повторном действии активационного стимула [1,24]. Этому способствует, например, одновременное появление на поверхности Т-Лф *Fas*-рецептора и его лиганда (*FasL*), запускающих программу их клеточной гибели [8]. Активация Лф при АБА, возможно, делает их более чувствительными к Дн-индуцированному пути запуска программированной клеточной гибели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярилин А.А., Никонова М.Ф., Ярилина А.А. и др. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки в клинико-иммунологическом обследовании больных. Мед. иммунол. 2000; 2 (1): 7–16.
2. Banki K., Hutter E., Gonchoroff N., Perl A. Elevation of mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen intermediate levels are early events and occur independently from activation of caspases in *Fas* signaling. J. Exp. Med. 1995; 182: 367–377.
3. Caron-Leslie L.-A., Evans R.B., Cidlowski J.A. Bcl-2 inhibits glucocorticoid-induced apoptosis but only partially blocks calcium ionophore or cycloheximide-regulated apoptosis in S49 cells. FASEB J. 1994; 8: 639–645.

4. Castedo M., Hirsch T., Susin S. et al. Sequential acquisition of mitochondrial and plasma membrane alterations during early lymphocyte apoptosis. *J. Immunol.* 1996; 157: 512-521.
5. Cossarizza A., Kalashnikova G., Grassilli E. et al. Mitochondrial modifications during rat thymocyte apoptosis: a study at the single cell level. *Exp. Cell Res.* 1994; 214: 323-330.
6. Jacobson M.D., Burne M.P., King T. et al. Bcl-2 blocks apoptosis in cells lacking mitochondrial DNA. *Nature* 1993; 361: 365-369.
7. Kodama T., Matsuyama T., Miwata S. et al. Late and prolonged induction of eosinophil apoptosis in sensitized mouse lung after ovalbumin challenge. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28: 1435-1443.
8. Krammer P.H. CD95 (APO-1/Fas)-mediated apoptosis: live and let die. *Adv. Immunol.* 1999; 71: 163-210.
9. Kroemer G., Zamzani N., Susin S. Mitochondrial control of apoptosis. *Immunol. Today* 1997; 18 (1): 44-51.
10. MacDonald G., Shi L., Vande Velde C. et al. Mitochondria-dependent and independent regulation of granzyme B-induced apoptosis. *J. Exp. Med.* 1999; 189: 131-143.
11. Macho A., Decandin D., Castedo M. et al. Chloromethyl-X-Rosamine is an aldehyde-fixable potential-sensitive fluorochrome for the detection of early apoptosis. *Cytometry.* 1996; 25: 333-340.
12. Martin S.J., Brein C.A., Nishioka W.K. et al. Proteolysis of fodrin (non-erythroid spectrin) during apoptosis. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 6425.
13. Meaher L., Cousin J., Seckl J., Haslett C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J. Immunol.* 1996; 156: 4422-4428.
14. Metzger W.J., Zavala D., Richerson H. et al. Local allergen challenge and bronchoalveolar lavage of allergic asthmatics lung: description of model and local inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 135: 433-440.
15. Mower D.A., Jr., Peckhman D.W., Illera V.A. et al. Decreased membrane phospholipid packing and decreased cell size precede DNA cleavage in mature mouse B cell apoptosis. *J. Immunol.* 1994; 152: 4832-4842.
16. Nicoletti I., Migliorati G. Rapid and simple method of measurement of nuclear apoptosis. *J. Immunol. Meth.* 1991; 139: 271-279.
17. Panagou P., Karameris S., Tspira S. et al. BCL-2 expression in asthma: Analysis of sputum induction samples. In: Abstracts of Annual Congress of European respiratory society. Berlin; 1997. P2066.
18. Petit P.X., LeCocuer H., Zorn E. et al. Alterations in mitochondrial structure and function are early events of dexamethasone-induced thymocyte apoptosis. *J. Cell Biol.* 1995; 130: 157-167.
19. Susin S., Lorenzo H., Zamzani N. et al. Mitochondrial release of caspase-2 and caspase-9 during the apoptotic process. *J. Exp. Med.* 1999; 189: 381-393.
20. Walsh G.H., Dewson G., Wardlaw A.J. et al. A comparative study of different methods for the assessment of apoptosis and necrosis in human eosinophils. *J. Immunol. Meth.* 1998; 217 (1-2): 153-163.
21. Wesselborg S., Janssen O., Kabelitz D. Induction of activation-driven death (apoptosis) in activated but not resting blood cells. *J. Immunol.* 1993; 150: 4338-4345.
22. Xin-le Cui, Yuan-Jue Zhu, Zi-Jian Guo et al. Aerosol administration of dexamethasone and methotrexate attenuated the reaction of eosinophil infiltration of the lung in ovalbumin sensitized mice. In: Abstracts of Annual Congress of European respiratory society. Berlin; 1997. P0430.
23. Yang J., Bhalla K., Kim C.N. et al. Prevention of apoptosis by Bcl-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked. *Science* 1997; 275: 1129.
24. Zamzani N., Marchetti P., Castedo M. et al. Reduction in mitochondrial potential constitutes an early irreversible step of programmed lymphocyte death in vivo. *J. Exp. Med.* 1995; 182: 1661-1672.
25. Zamzani N., Susin P., Marchetti P. et al. Mitochondrial control of nuclear apoptosis. *Ibid.* 1996; 183: 1533-1547.

Поступила 03.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24-036.12-07:616.745.6-092

А.Р.Гайнутдинов, Г.А.Иваничев, З.Р.Лыцова

РЕФЛЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕЖРЕБЕРНЫХ МЫШЦ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Казанская государственная медицинская академия

REFLEX ACTIVITY OF INTERCOSTAL MUSCLES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

A.R.Gainutdinov, G.A.Ivanichev, Z.R.Lystsova

Summary

The lung function, the contractile ability of the diaphragm, spinal and spino-bulbo-spinal reflexes of intercostal muscles were investigated in 97 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Disturbances of the reflex activity of spinal and supraspinal structures of the breathing neuromotor system were determined under a high bronchial resistance and the diaphragm weakness.

Резюме

У 97 больных хроническими обструктивными заболеваниями легких мы изучали функцию внешнего дыхания, сократительную способность диафрагмы, а также спинальные и спинобульбоспинальные

рефлексы межреберных мышц. Установлено, что в условиях высокого бронхиального сопротивления и сократительной слабости диафрагмы имеет место нарушение рефлекторной активности спинальных и супраспинальных структур нейромоторной системы дыхания.

В последние десятилетия доказана несомненная роль дыхательной мускулатуры в формировании нарушений вентиляции и газообмена у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) [16,17]. Однако до настоящего времени недостаточно изучено функциональное состояние стволовых структур мозга, обеспечивающих координацию рефлекторной деятельности нейромоторной системы дыхания в условиях повышенного сопротивления дыханию респираторной мышечной недостаточности. Известно, что наряду с возбуждающими нисходящими влияниями бульбарная ретикулярная формация оказывает тоническое тормозящее действие на спинальные нейроны, участвующие в осуществлении спинальных (С) рефлексов [10]. Кроме того, она непосредственно вовлекается в осуществление генерализованной моторной реакции, описанной как спинобульбо(ретикуло)спинальный рефлекс (СБС) [7]. Экспериментальными исследованиями было установлено, что нейрональные группировки мозгового ствола, осуществляющие координацию спинальных и реализацию СБС-рефлексов, имеют 2-сторонние проприоретикулярные связи с бульбарными ядрами, ответственными за создание ритмической дыхательной активности [3,13]. Более того, через ретикулоспинальные нейроны осуществляется управление и координация сложным моторным актом дыхания [14].

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка рефлекторной активности спинальных и супраспинальных структур нейромоторной системы дыхания у больных ХОЗЛ.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 97 больных ХОЗЛ, среди них 40 с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) и 57 с бронхиальной астмой (БА). Среди больных ХОБ было 11 женщин и 29 мужчины. Пациенты были в возрасте от 29 лет до 61 года (средний возраст $43,6 \pm 2,3$ года). Все пациенты находились в стадии ремиссии или в фазе стихания воспалительного процесса. Длительность заболевания составляла от 4 до 30 лет (в среднем $12,6 \pm 1,44$ года).

Среди больных БА было 20 женщин и 37 мужчины. Возраст больных составлял 19–59 лет (в среднем $42,1 \pm 4,4$ года), длительность заболевания — от 1 года до 16 лет (в среднем $9,7 \pm 1,1$ года). По степени тяжести течения астмы выделяли 7 больных с легкой степенью, 22 — среднетяжелого течения и 28 — тяжелой степени.

Наряду с общеклиническим и неврологическим обследованием всем пациентам проводились тесты на выявление признаков вентиляционной (ВН) и респираторной мышечной недостаточности (РМН). Для этого по специальному опроснику и шкале Борга

[17] определяли интенсивность диспноэ, а также переносимость нагрузок в пределах повседневной жизни. Для удобства обработки данных, степень ВН выражали в баллах: 0—I степень соответствовала 1 баллу, I — 2, IIa — 3 баллам, IIб — 4, IIIa — 5, IIIб — 6 баллам. Кроме этого, отмечали вовлечение вспомогательных мышц в респираторный акт, а также дискоординацию инспираторных и экспираторных мышечных групп. Методом регистрации ротового давления при максимальном инспираторном ($P_{i\ max}$) и экспираторном усилиях ($P_{ex\ max}$) определяли общие силовые возможности дыхательной мускулатуры [12].

Контрольную группу составили 36 здоровых добровольцев в возрасте от 17 до 46 лет.

Функцию внешнего дыхания изучали на легочном компьютерном анализаторе АД-02.1 ("Медфизприбор", Казань) по кривым поток-объем форсированного выдоха и спирограмме. Определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ), дыхательный объем (ДО), резервные объемы вдоха и выдоха (соответственно $RO_{вд}$, $RO_{выд}$), частоту дыхательных движений (ЧД), минутный объем дыхания (МОД), фракционное время вдоха ($Ti/Ttot$), пик объемной скорости выдоха (ПОС), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), мгновенные объемные скорости выдоха ($МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$). Методом перекрытия воздушного потока определяли бронхиальное сопротивление ($R_{бр}$).

Сократительную способность диафрагмы измеряли с помощью дифференциального блока давления ПДД-1000 и самописца ("Медфизприбор", Казань) путем регистрации трансдиафрагмального давления (P_{di}) и его компонентов. В условиях спокойного дыхания отдельно регистрировали внутрижелудочное (P_{ga}), внутрипищеводное давление (P_{es}), а также P_{di} . Затем измеряли трансдиафрагмальное давление при максимальном инспираторном усилии ($P_{di\ max}$). С целью определения вклада диафрагмы в создание ДО и ЖЕЛ рассчитывали соответственно следующие отношения: P_{ga}/P_{es} , $P_{di}/P_{di\ max}$. Затем вычисляли индекс время — напряжение диафрагмы ($TTdi = P_{di}/P_{di\ max} \cdot Ti/Ttot$), где $Ti/Ttot$ является фракционным отношением времени вдоха (Ti) в длительности всего дыхательного цикла ($Ttot$). Данный индекс отражает силовой резерв и устойчивость к утомлению [16].

Регистрация рефлекторных ответов проводилась на электрофизиологическом комплексе "Counterpoint" фирмы "Dantec" (Дания). С целью регистрации С- и СБС-рефлексов применяли электрическую стимуляцию плечевого сплетения в надключичной области и межреберных нервов 9-го интеркостального промежутка. Отведение рефлекторных ответов осуществляли стандартными поверхностными электродами в 7-м межреберье по среднеключичной линии. Интен-

сивность стимуляции выбиралась с учетом вовлечения высокопороговых афферентов, при этом длительность стимула составляла 0,2 мс, частота импульса не превышала 0,1 Гц. В ряде случаев оценивалась динамика рефлекторных ответов при стимуляции с частотой 1 Гц.

Согласно методическим рекомендациям С-рефлекс считали показателем тонического тормозящего действия ретикулярной формации (РФ) на спинномозговые структуры, а СБС-рефлекс — показателем возбуждающей активности РФ [8].

Всем больным предварительно разъяснялось значение процедуры, цели, которые она преследует, возможные ощущения в период ее проведения. Обязательным условием было обучение пациентов дыхательным маневрам для изучения механики дыхания и максимального мышечного усилия. За 8–12 ч до исследования отменялись все лечебные процедуры.

Результаты и обсуждение

Предварительное тестирование больных ХОЗЛ на выявление клинических признаков РМН позволило нам выделить 2 группы. В 1-ю группу вошло 47 больных без признаков РМН (средний возраст 41,6 года), во 2-ю — 50 больных ХОЗЛ с РМН (средний возраст 46,7 года).

В 1-й группе индекс диспноэ и выраженность ВН составляли $1,9 \pm 0,2$ и $2,25 \pm 0,19$ балла соответственно. Дыхательные движения осуществлялись без вовлечения вспомогательной респираторной мускулатуры. Отмечалась некоторая ригидность реберно-позвоночных и позвоночно-двигательных суставов на уровне Th₂–Th₇, а также повышение тонуса мышц плечевого пояса и шеи. В отличие от контрольной группы, где $P_{i\max}$ и $P_{ex\max}$ составляли $125 \pm 6,9$ и $154 \pm 8,2$ см вод. ст., аналогичные показатели в 1-й группе больных были меньше — $89 \pm 5,4$ см вод.ст. ($p < 0,01$) и $97 \pm 7,2$ см вод.ст. ($p < 0,01$) соответственно.

Состояние ФВД больных 1-й группы соответствовало умеренным и значительным нарушениям бронхиальной проходимости на фоне легкого снижения ЖЕЛ. При сравнении с показателями контрольной группы все параметры внешнего дыхания были снижены: ФЖЕЛ на 30,2%, ОФВ₁ на 32,5%, ПОС на 39,4%, МОС₂₅ на 41,2%, МОС₅₀ на 44,9%, МОС₇₅ на 48,2% (для всех показателей $p < 0,001$). Бронхиальное сопротивление у больных данной группы было равно $-0,49 \pm 0,05$ кПа·с·л⁻¹, у здоровых $-0,26 \pm 0,02$ кПа·с·л⁻¹ (для обоих показателей $p < 0,001$). Сравнительный анализ показателей трансдиафрагмального давления выявил небольшое снижение $P_{di\max}$ в среднем на 12,7% ($88 \pm 4,1$ мм рт.ст.; $p < 0,05$), некоторое уменьшение отношения P_{ga}/P_{es} ($-0,4 \pm 0,03$; $p < 0,05$), однако при этом индекс $TTdi$ не превышал значений 0,07. Эти данные свидетельствовали о сохранении резерва диафрагмы к утомлению при умеренном снижении ее максимальных силовых

характеристик, а также об увеличении вклада вспомогательных дыхательных мышц в создание ДО.

Во 2-й группе больных ХОЗЛ наблюдалось активное вовлечение в респираторный акт мышц шеи и плечевого пояса. У 18 (36%) больных отмечалось также парадоксальное втяжение межреберных промежутков и брюшных мышц на вдохе. При кинестезической пальпации все пациенты 2-й группы отмечали болезненность и ригидность мышечно-суставных структур торакального скелета. Интенсивность диспноэ и выраженность ВН составляли $4,7 \pm 0,2$ балла ($p < 0,01$) и $4,2 \pm 0,23$ балла ($p < 0,01$), а значения $P_{i\max}$ и $P_{ex\max}$ соответственно $69 \pm 5,8$ см вод.ст. ($p < 0,01$) и $77 \pm 6,2$ см вод.ст. ($p < 0,01$).

Значения ФВД данной группы характеризовались резкими нарушениями бронхиальной проходимости на фоне умеренного и значительного снижения ЖЕЛ. В частности, значения параметров форсированного выдоха были снижены в среднем: ФЖЕЛ на 57,7%, ОФВ₁ на 54,9%, ПОС на 59,5%, МОС₂₅ на 78%, МОС₅₀ на 81%, МОС₇₅ на 85,3% (для всех показателей $p < 0,001$). Бронхиальное сопротивление у больных данной группы было равно $-0,82 \pm 0,12$ кПа·с·л⁻¹ ($p < 0,001$).

Анализ трансдиафрагмального давления выявил выраженное уменьшение значений $P_{di\max}$ ($55,2 \pm 3,16$ мм рт.ст.; $p < 0,001$) на фоне повышения P_{ga}/P_{es} ($-0,23 \pm 0,04$; $p < 0,001$) и индекса $TTdi$ ($0,13 \pm 0,012$; $p < 0,001$), что указывало на значительное падение сократительной способности диафрагмы и ее силового резерва.

В контрольной группе во время спокойного дыхания электрическая стимуляция 9-го интеркостального нерва вызывала в смежных межреберных мышцах устойчивый рефлекторный разряд, который нами был классифицирован как С-рефлекс. Латентный период данного рефлекса составлял в среднем $11,9 \pm 0,83$ мс, амплитуда — $251,6 \pm 7,7$ мкВ, длительность — $7,1 \pm 0,31$ мс. В свою очередь раздражение плечевого сплетения сопровождалось формированием компактного позднего рефлекторного разряда с латентным периодом $121,3 \pm 4,7$ мс и длительностью — $83,3 \pm 5,5$ мс. По своим характеристикам данный рефлекторный разряд полностью соответствовал СБС-рефлексу.

Модулирующее влияние дыхания на амплитудно-временные характеристики рефлекторных ответов выражалось в незначительном уменьшении амплитуды СБС-рефлекса в фазу инспирации и некотором его облегчении в экспираторную фазу.

Необходимо отметить, что изменения С-рефлекса не являлись следствием изменения СБС-рефлекса и наоборот. В частности, при наличии устойчивых фоновых СБС-рефлексов увеличение частоты стимуляции вызывало отчетливое их подавление, при этом у С-рефлекса наблюдалась лишь тенденция к уменьшению амплитуды ответа. В тех случаях, когда фоновые СБС-рефлексы были слабовыраженными, высокочастотное раздражение (0,5–1 Гц) приводило к их рас-

Параметры С- и СБС-рефлексов межреберных мышц ХОЗЛ

Показатель	Контроль	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3
С-рефлекс				
Латенция, мс	11,9±0,53	12,7±0,64	14,7±0,76*	10,1±0,31*
Амплитуда, мкВ	251,0±7,67	239,9±6,98	146,0±11,35**	416,0±28,10**
Длительность, мс	7,1±0,31	6,9±0,24	6,3±0,30	11,3±0,60**
Число пациентов	36	36	32	29
СБС-рефлекс				
Латенция, мс	121,3±4,7	114,5±5,2	87,5±3,7**	143,0±5,2**
Длительность, мс	83,3±5,5	98,0±6,9	150,0±9,45**	22,4±2,3**
Число пациентов	36	16	42	12 (из 39)

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

тормаживанию, однако и в этих случаях С-рефлекс продолжал сохранять тенденцию к уменьшению.

Сравнительный анализ С- и СБС-рефлексов у больных ХОЗЛ позволил нам выделить 3 практически независимых варианта рефлекторной возбудимости спинальных и супраспинальных структур мозга. Результаты обследования представлены в таблице.

При первом варианте амплитудно-временные характеристики С-рефлекса достоверно не отличались от значений контрольной группы (рис.1,а). Такой вариант рефлекторной активности был выявлен у 36 больных ХОЗЛ без признаков РМН (27 больных ХОБ, 5 больных БА легкого течения и 3 больных БА средней тяжести).

Второй вариант характеризовался достоверным уменьшением амплитуды С-рефлекса ($-15,9 \pm 2,8\%$; $p < 0,01$) на фоне увеличения его латентного времени ($25,7 \pm 7,2\%$; $p < 0,05$). Такое сочетание наблюдалось у 32 больных ХОЗЛ, среди них 11 больных ХОЗЛ 1-й группы и 21 больной ХОЗЛ 2-й группы (рис.1,б). Считается, что торможение спинального рефлекторного разряда обусловлено сложным комплексом явлений, возникающих на сегментарном уровне под

влиянием супраспинальной импульсации: 1) пресинаптическое торможение терминалей афферентных волокон; 2) постсинаптическое торможение интернейронов, а также "дисфасилитацией" части мотонейронов [9,10]. Возможно, такая динамика С-рефлекса является следствием прогрессивного нарастания тонического подавляющего действия бульбарной РФ на спинальные нейроны [8].

Третий вариант (рис.1,в) рефлекторной активности спинальной системы больных ХОЗЛ отличался увеличением амплитуды ($65,9 \pm 10,8\%$; $p < 0,01$) С-рефлекса и некоторым уменьшением его латентного времени ($12,9 \pm 6,2\%$; $p < 0,05$). Такой тип рефлекторной возбудимости спинальных структур был выявлен у 29 (29,8%) больных ХОЗЛ с явными признаками вентиляционной недостаточности и сократительной слабости диафрагмы. На основании результатов исследований можно предположить, что у данных пациентов имеет место некоторое "освобождение" от надсегментарного тормозного контроля определенных спинальных полисинаптических путей к мотонейронам дыхательных мышц, эффективность синаптического действия которых значительно выше, чем эффективность действия спинальных тормозящих путей.

Как уже отмечалось, электрическое раздражение надключичной области в проекции плечевого сплетения также вызывало у больных ХОЗЛ 3 варианта СБС-активности. При первом варианте регистрировался рефлекторный ответ, который по своим харак-

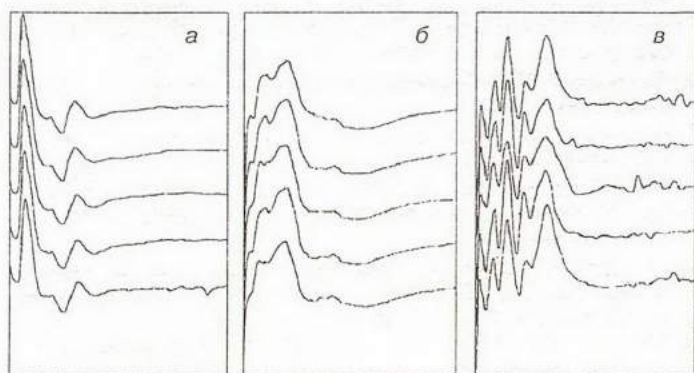


Рис.1. Варианты С-рефлекса межреберных мышц 7-го межреберья у больных ХОЗЛ в ответ на стимуляцию 9-го интеркостального нерва.

а — первый вариант (норморефлекторный); б — второй вариант (гипорефлекторный); в — третий вариант (гиперрефлекторный).

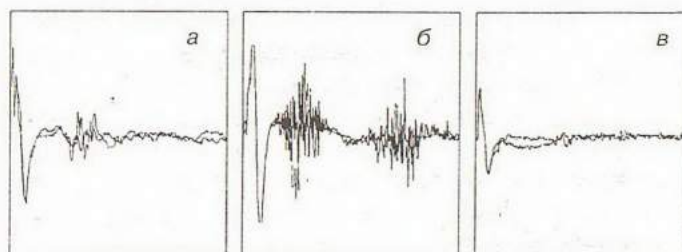


Рис.2. Варианты СБС-рефлекса межреберных мышц 7-го межреберья у больных ХОЗЛ в ответ на стимуляцию плечевого сплетения.

теристикам практически не отличался от СБС-рефлекса контрольной группы (рис.2,а). Латентный период его составлял $114,0 \pm 5,2$ мс ($p > 0,1$), длительность $98,0 \pm 6,9$ мс ($p > 0,1$). Данный вариант СБС-активности был характерен для 16 (34,5%) больных ХОЗЛ 1-й группы (12 больных ХОБ и 4 больных БА легкого течения).

Второй вариант СБС-активности выражался в появлении одного (68,3%) или двух (32,7%) мощных высокоамплитудных разрядов с тенденцией к слиянию при увеличении интенсивности стимула или частоты стимуляции (рис.2,б). Уменьшение латентного времени первого компонента СБС-рефлекса составляло $27,9 \pm 1,5\%$ ($p < 0,01$), прирост его длительности — $83,3 \pm 9,3\%$ ($p < 0,01$). Латенция второго компонента была в среднем равна $289,5 \pm 12,1$ мс, его длительность — $137,5 \pm 11,3$ мс. Данный вариант рефлекторной активности встречался у 22 (46,6%) больных ХОЗЛ без признаков РМН и у 20 (40%) пациентов больных ХОЗЛ с признаками РМН.

Возможно увеличение амплитудно-временных характеристик СБС-рефлекса является следствием активизации проприорецепторных нейронов, ответственных за реализацию СБС-рефлекса. Причинами такого повышения возбудимости могут быть ослабление тормозных влияний на данные структуры со стороны респираторных нейронов [3,5], ряда моноаминергических структур ствола мозга [6] и ретикулярных ядер таламуса [1].

Третий вариант СБС-активности (гипорефлекторный) характеризовался отсутствием позднего рефлекторного ответа (рис.2,в). Лишь при супрамаксимальных раздражениях у 12 пациентов намечался слабый ответ, латентный период которого был больше на $18,3 \pm 2,5\%$ ($p < 0,01$), чем в контрольной группе, а длительность ответа короче в 3,5 раза. Такой тип рефлекторной активности наблюдался у 30 (60%) больных ХОЗЛ 2-й группы и 9 (18,9%) больных ХОЗЛ 1-й группы.

Габитуацию СБС-рефлексов у больных ХОЗЛ 1-й группы мы объясняли следующим образом. Добавочное сопротивление дыханию сопровождается активизацией инспираторных нейронов дыхательного центра [2], которые в свою очередь оказывают тормозящее действие на уровне пресинаптических входов в РФ образованных окончаниями спиноретикулярных путей, а также на проприобульбарные нейроны, ответственные за реализацию СБС-рефлексов [3]. Кроме этого, определенную роль в подавлении СБС-рефлексов могут играть тормозящие влияния ряда супрастволовых структур на проприорецепторные нейроны каудальной части ствола мозга, через которые замыкаются СБС-рефлексы [6]. В результате таких влияний по всей видимости происходит ослабление возбуждающих ретикулоспинальных влияний на тормозные премоторные нейроны спинного мозга, а также мотонейроны межреберных мышц.

Что касается механизма подавления СБС-рефлексов у больных ХОЗЛ с признаками сократительной

слабости диафрагмы, то мы не исключаем возможных влияний сопряженных нарушений газового состава крови. Данное предположение основывалось на известной корреляционной связи между снижением $P_{di\ max}$ и парциальным напряжением углекислого газа крови — p_aCO_2 ($r=0,58$; $p < 0,01$), отношением P_{ga}/P_{es} и p_aCO_2 ($r=0,63$; $p < 0,01$), а также на достоверном снижении парциального напряжения кислорода в крови — p_aO_2 ($p < 0,01$) в условиях сократительной слабости диафрагмы у больных ХОЗЛ [4]. Кроме того, мы отметили, что улучшение общего состояния пациентов, регресс сенсорных признаков дыхательной недостаточности и сократительной слабости респираторной мускулатуры сопровождался положительной динамикой СБС-активности.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать заключение, что у больных ХОЗЛ имеет место изменение двух существенных физиологических регуляторных функций бульбарной РФ: первая, связанная с тоническим тормозящим влиянием РФ на проприоспинальные рефлексы, и вторая, связанная с осуществлением СБС-рефлекса. По нашему мнению, обнаруженные нами варианты рефлекторной активности свидетельствуют о нарушении функционального состояния стволовых структур мозга, обеспечивающих нисходящий моторный контроль системы дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баклаваджян О.Г., Нерсисян Л.Б., Манукян Н.К. Реакции нейронов бульбарного дыхательного центра на раздражение переднего вентрального и медиального ядер таламуса. *Нейрофизиология* 1993; 1 (3): 218–223.
2. Бреслав И.С. Паттерны дыхания. Л.: Наука; 1984.
3. Бреслав И.С. и Исаев Г.Г. (отв. ред.) Физиология дыхания. СПб: Наука; 1994.
4. Гокин А.П. Изменение спино-бульбо-спинальных рефлексов в течение дыхательного цикла кошек. *Нейрофизиология* 1981; 3: 421–425.
5. Гуков Б.А. Клинические аспекты сократительной способности дыхательных мышц. В кн.: Современные проблемы клинической физиологии дыхания. Л.: 1987. 44–56.
6. Еськов В.М., Филатова О.Е. Роль тормозных процессов в генерации дыхательной ритмики. *Нейрофизиология* 1993; 1 (6): 421–427.
7. Карпущина М.В., Гокин А.П. Влияние центрального серого вещества и черной субстанции на низко- и высокопороговые старт-рефлексы у наркотизированных крыс. Там же 1990; 2: 276–278.
8. Лиманский Ю.П. Рефлексы ствола головного мозга. Киев: Наукова думка; 1987.
9. Николов Н.Д., Гокин А.П., Ванков А.В. Изменение тонической регуляции спинальных и бульбо-спинальных рефлексов под влиянием серии электрических раздражений вагуса. В кн.: Исследование механизмов нервной деятельности. М.: Наука; 1984. 58–66.
10. Павласек Ю., Дуда П., Гокин А.П., Пилявский А.И. Исследование внутриретикулярных механизмов, формирующих ретикуло-спинальные сигналы. Там же. 44–57.
11. Павласек Ю., Шалинг М., Штраус П. Роль ретикулярной формации в регуляции моторики. Исследование некоторых внутриретикулярных механизмов и функциональных свойств ретикуло-спинальной системы. *Нейрофизиология* 1984; 5: 637–651.
12. Структура и функциональная организация дыхательного центра / Сергиевский М.В., Огородов А.М., Сафонов В.А. и др. Новосибирск: Изд-во НГУ; 1993.

13. Bellamare F., Grassino A. Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Appl. Physiol.* 1983; 55 (1): 8–15.
14. Borg G.A.V. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982; 14 (2): 377–411.
15. Nardini S. Respiratory muscle function and COPD. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1995; 50 (4): 325–336.
16. Rochester F. Respiratory muscle weakness, pattern of breathing, and CO₂ retention in COPD. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (4): 901–903.
17. Similowski T., Derenne J.-P.H. Inspiratory muscle testing in stable COPD patients. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1871–1876.

Поступила 03.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК [616.233–002.2+616.33–002.44]–074

А.А.Визель, К.А.Хабибуллин, Р.Т.Хабибулина, Р.Т.Мифтахутдинова

ОСТРЫЕ ПРОБЫ С ИПРАТРОПИУМА БРОМИДОМ И САЛЬБУТАМОЛОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Кафедра фтизиопульмонологии Казанского медицинского университета Минздрава РФ;
городская больница № 11, Казань

ACUTE TESTS WITH IPRATROPIUM BROMIDE AND SALBUTAMOL IN PATIENTS WITH
CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS AND DUODENAL OR STOMACH ULCERS

A.A. Visel, K.A. Khabibulin, R.T. Khabibulina, R.T. Miftakhutdinova

Summary

A comparative assessment of acute bronchodilating tests with ipratropium bromide and salbutamol was performed in 22 chronic obstructive bronchitis (COB) patients, 23 patients with COB and duodenal or stomach ulcers, 23 patients with duodenal or stomach ulcers not having COB and 15 healthy volunteers. The most bronchodilating effects of ipratropium was noted in patients with combination of COB and duodenal or stomach ulcers. The drug minimally influenced the expiration parameters in healthy. The conclusion was made regarding the reasonability of its application in patients with COB and duodenal or stomach ulcers.

Резюме

Была проведена сравнительная оценка острых бронхолитических проб с ипратропиума бромидом и сальбутамолом у 22 больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), 23 больных ХОБ в сочетании с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, 23 больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки без ХОБ и у 15 здоровых добровольцев. Было установлено, что наиболее выраженное бронхорасширяющее действие ипратропиума было при сочетании ХОБ и язвенной болезни, при этом препарат минимально влиял на параметры выдоха здоровых людей. Сделан вывод о целесообразности его применения при сочетании ХОБ и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

В соответствии с современной концепцией хронический обструктивный бронхит (ХОБ) является самостоятельным заболеванием, входящим в группу хронических обструктивных болезней легких [6]. В патогенезе бронхиальной обструкции при ХОБ вследствие патологических изменений структуры дыхательных путей тонус блуждающего нерва вызывает значительное влияние на динамику дыхания, пропорциональное величине радиуса соответствующего бронха, возведенной в четвертую степень [5]. Согласно Российским протоколам (стандартам) диагностики и лечения больных с неспецифическими

заболеваниями легких (приказ Минздрава РФ № 300 от 09.10.98) препарат холинолитического действия ипратропиума бромид (“атровент”) рекомендован в качестве бронхолитического средства на всех этапах лечения ХОБ, а также включен в Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярную систему) [4]. В соответствии с современными представлениями антихолинергические средства находят применение и при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, особенно селективные препараты этой группы. Следовательно, парасимпатическая активность имеет

значение в патогенезе как ХОБ, так и язвенной болезни, что и стало причиной проведения данного исследования.

Целью работы была сравнительная оценка влияния разовой ингаляции бронхолитиков холинолитического и β -симпатомиметического действия на больных ХОБ и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

В исследование вошли 4 группы пациентов: 1-я группа — 22 больных ХОБ (средний возраст $48,7 \pm 2,5$ года), 2-я группа — 23 больных ХОБ в сочетании с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки ($44,8 \pm 2,2$ года), 3-я группа — 23 больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки без ХОБ (средний возраст $45,8 \pm 2,2$ года) и 4-я группа — 15 здоровых добровольцев. При отборе в группы всем (включая добровольцев) проводили физикальное и лабораторное обследование, исследование внешнего дыхания (кривая поток-объем форсированного выдоха, анализатор дыхания АД-02м, НПО "Медфизприбор", Казань) и фиброскопия желудка и двенадцатиперстной кишки. Критериями диагноза ХОБ были наличие кашля 3 мес и более в течение 2 последних лет в сочетании с инструментально подтвержденной бронхиальной обструкцией, отсутствие приступов одышки. Длительность ХОБ в 1-й и 2-й группах и не различалась (более 5 лет — 63,6 и 73,5% больных соответственно). Результаты клинического анализа периферической крови в сравниваемых группах существенно не различались. Так, количество лейкоцитов у больных 1-й группы было $6,75 \pm 0,42 \cdot 10^9/\text{л}$, 2-й группы — $7,5 \pm 0,36 \cdot 10^9/\text{л}$, 3-й — $7,42 \pm 0,64 \cdot 10^9/\text{л}$ и у здоровых $7,28 \pm 0,66 \cdot 10^9/\text{л}$, а СОЭ — соответственно $19,68 \pm 2,12$, $11,9 \pm 2,29$, $12,42 \pm 3,06$ и $11,26 \pm 2,36$ мм/ч. Показатели лейкоцитарной формулы не имели достоверных различий. Пациентам трех групп проводили прямую обзорную

рентгенографию органов грудной клетки, а в 4-й группе — профилактическое флюорографическое обследование, что исключало наличие каких-либо локальных изменений в легких, плевральной полости и средостении, а также костно-суставную патологию. У больных 1-й и 2-й групп наиболее частым skiалогическим признаком было усиление легочного рисунка (68,2 и 72,6% соответственно). У больных 3-й и 4-й групп рентгенологическая картина легких и органов средостения соответствовала норме.

В исходном состоянии параметры кривой поток-объем форсированного выдоха у больных первых 2 групп характеризовались умеренно выраженной обструкцией с нарастанием снижения скоростных показателей от крупных бронхов к мелким, тогда как у больных 3-й и 4-й групп функция внешнего дыхания оставалась нормальной (см.таблицу). Все показатели у больных 1-й и 2-й групп были достоверно ниже соответствующих показателей в 3-й и 4-й ($p < 0,05$).

Фармакологические пробы проводились с двумя дозами ипратропиума бромид (40 мкг — ингалятор) и с 2 дозами сальбутамола (200 мкг) в течение 2 последовательных дней. Повторные записи кривых поток-объем проводили через 30 и 60 мин после проведения ингаляций. Вся информация о пациентах собиралась в базах данных и обрабатывалась на персональной ЭВМ в среде Windows-95 с помощью программы Microsoft Excel.

У больных 1-й группы ингаляции 40 мкг атровента на 30-й минуте вызвали достоверное улучшение всех основных параметров форсированного выдоха, которые к 60-й минуте стали более выраженными. Так, МОС₂₅ имел прирост на 8% ($p < 0,05$) и на 10,9% ($p < 0,05$) соответственно. В то же время увеличение МОС₇₅ носило характер тенденции. Реакция на сальбутамол была также достоверной по большинству объемных скоростей выдоха. ПОС через 30

Таблица

Параметры кривой поток-объем форсированного выдоха (в % от должной) у больных ХОБ, ХОБ в сочетании с язвенной болезнью, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и у здоровых добровольцев до проведения фармакологических проб

Параметр	Группа			
	1-я (n=22)	2-я (n=23)	3-я (n=23)	4-я (n=15)
ЖЕЛ	93,95 $\pm$ 3,73	96,0 $\pm$ 3,44	109,95 $\pm$ 3,07	111,8 $\pm$ 3,2
ОФВ ₁	76,86 $\pm$ 3,167	74,1 $\pm$ 3,39	100,91 $\pm$ 2,57	102,7 $\pm$ 3,8
ИТ, %	78,5 $\pm$ 2,20	78,1 $\pm$ 2,67	93,08 $\pm$ 2,19	77,76 $\pm$ 1,87
ПОС	78,72 $\pm$ 3,84	76,4 $\pm$ 4,50	98,69 $\pm$ 3,52	96,7 $\pm$ 7,2
МОС ₂₅	61,09 $\pm$ 3,74	59,4 $\pm$ 4,21	93,60 $\pm$ 4,80	99,6 $\pm$ 7,3
МОС ₅₀	45,09 $\pm$ 3,507	47,0 $\pm$ 3,12	88,43 $\pm$ 4,66	87,3 $\pm$ 6,4
МОС ₇₅	43,36 $\pm$ 2,55	42,2 $\pm$ 2,88	80,43 $\pm$ 5,45	82,4 $\pm$ 8,1
СОС ₂₅₋₇₅	50,63 $\pm$ 2,54	48,5 $\pm$ 2,94	91,78 $\pm$ 4,88	88,0 $\pm$ 6,8

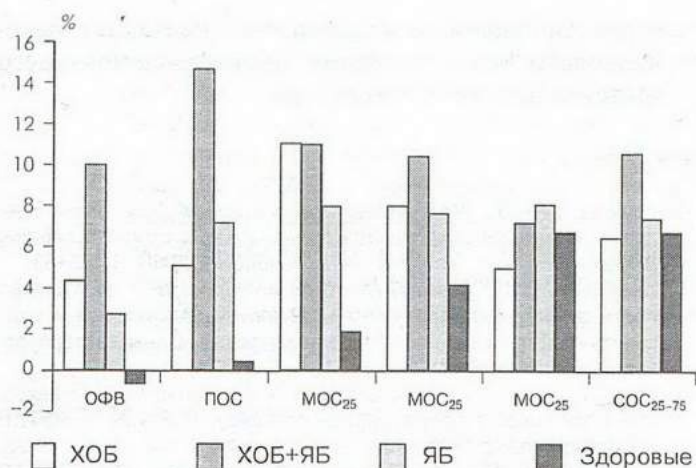


Рис.1. Изменение параметров кривой поток-объем (% от исходных) у больных 1, 2, 3, и 4-й групп через 60 мин после ингаляции 40 мкг ипратропия бромида.

Обозначение здесь и на рис.2.

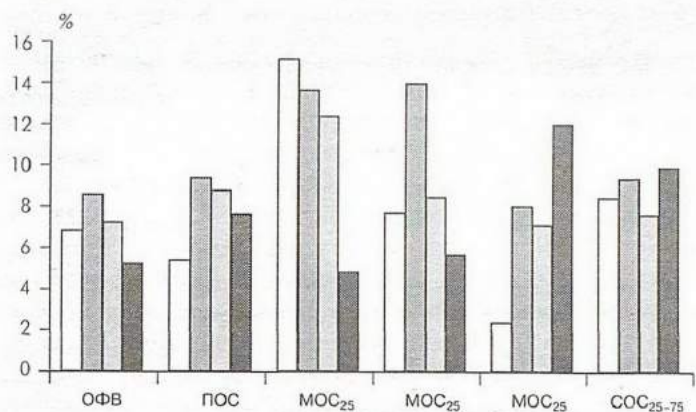


Рис.2. Изменение параметров кривой поток-объем (% от исходных) у больных 1, 2, 3 и 4-й групп через 60 мин после ингаляции 200 мкг салбутамола.

мин увеличился на 9% ($p<0,001$), а через 60 мин прирост составлял 5,4% ($p<0,001$).

Ингаляция атровента больным 2-й группы вызвала достоверное увеличение всех изучаемых параметров внешнего дыхания. На 30-й и 60-й минутах наблюдения увеличение ПОС составляло 13,9% ($p<0,001$) и 14,7% ($p<0,001$), а МОС₇₅ — 13,3% ($p<0,001$) и 10,5% ($p<0,06$) соответственно. Одновременно через 1 ч происходило увеличение ЖЕЛ на 3% ($p<0,05$) и ОФВ₁ на 10,1% ($p<0,001$). Ингаляция 200 мкг салбутамола привела к увеличению ПОС в той же группе больных на 7,3% ($p<0,05$) и 9,3% ($p<0,001$). Прирост ОФВ₁ к 60-й минуте наблюдения составил 8,7% ($p<0,001$).

У больных 3-й группы вдыхание 40 мкг ипратропия бромида к 30-й минуте наблюдения привело к незначительным изменениям параметров дыхания, тогда как к 60-й минуте динамика всех показателей стала статистически достоверной. Наибольший прирост был у МОС₇₅ (+8,1%, $p<0,001$). Ингаляции 200 мкг салбутамола также сопровождались достоверными положительными изменениями только к концу

часового наблюдения, при этом наиболее выраженным было увеличением МОС₂₅ (+12,5%, $p<0,001$).

У здоровых людей вдыхание атровента не сопровождалось однонаправленной достоверной динамикой показателей как на 30-й, так и на 60-й минутах, тогда как салбутамол приводил к достоверному приросту ОФВ₁ (+5,1%, $p<0,05$), МОС₇₅ (+12%, $p<0,05$).

Сопоставление эффекта ипратропия у обследованных больных представлено на рис.1, эффекты салбутамола отражены на рис.2. Несмотря на то что улучшение бронхиальной проходимости во всех случаях было умеренным (что характерно для ХОБ и отличает его от бронхиальной астмы), можно отметить, что ипратропия бромид был более эффективен в случаях сочетания ХОБ и язвенной болезни (наиболее наглядна динамика ОФВ₁, ПОС, СОС₂₅₋₇₅), тогда как салбутамол не имел избирательной активности и вызывал достоверные изменения нормальных параметров в группе здоровых людей.

Еще более наглядно избирательную бронхолитическую активность отражают рис.3 и 4, где можно видеть очевидное преимущество влияния ипратропия бромида на ОФВ₁ и ПОС именно при сочетании ХОБ с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Отмечена необходимость дифференцированного лечения больных бронхиальной астмой и заболева-

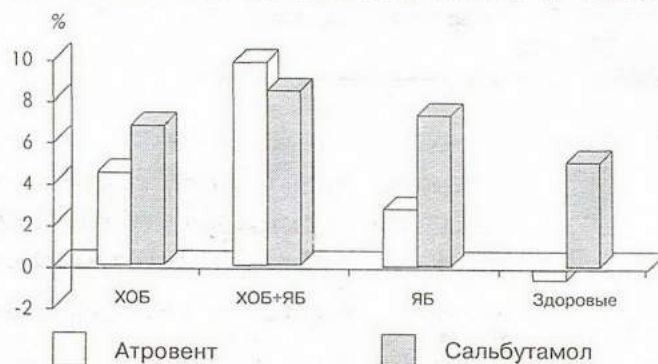


Рис.3. Изменения объема форсированного выдоха за 1 с через 60 мин после ингаляций ипратропия бромида и салбутамола у больных 1, 2, 3 и 4-й групп.

Обозначение здесь и на рис.4.

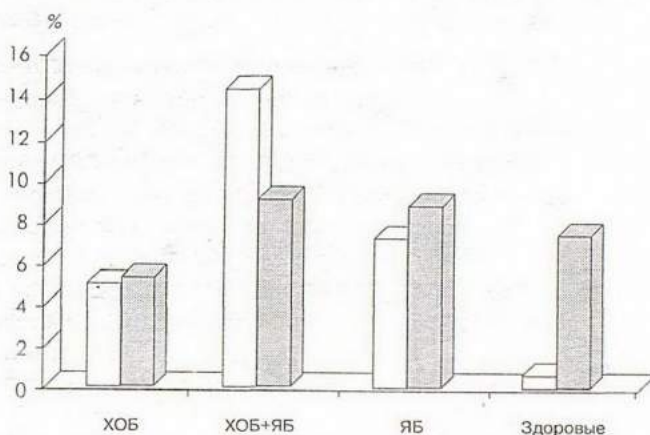


Рис.4. Изменения пика объемной скорости форсированного выдоха через 60 мин после ингаляций ипратропия бромида и салбутамола у больных 1, 2, 3 и 4-й групп.

ниями желудочно-кишечного тракта [1]. Известно, что с клинических позиций сочетание бронхиальной астмы и патологии гастродуоденальной зоны приводит к взаимному отягощению процессов. Препаратами выбора в этом случае считаются М-холинолитические препараты либо их комбинации с β_2 -адреномиметиками [2]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что при сочетании ХОБ и язвенной болезни преимуществом обладает М-холинолитик атровент, что подтверждает мнение некоторых авторов о том, что в этом случае воздействие на тонус блуждающего нерва имеет ведущее значение.

Выводы

1. М-холинолитик ипратропиума бромид более избирательно влияет на бронхиальную проходимость у больных ХОБ и в сравнении с β_2 -адреномиметиком салбутамолом минимально влияет на параметры форсированного выдоха здоровых людей.
2. Ипратропиума бромид оказывает более выраженный бронхолитический эффект у больных при сочетании ХОБ и язвенной болезни двенадцати-

перстной кишки и желудка, что позволяет рекомендовать его в качестве бронхорасширяющего средства при этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириллов М.М., Шаповалова Т.Г., Шашина М.М. и др. Внелегочная патология у больных бронхиальной астмой (клинико-морфологические аспекты). Пульмонология 2000; 3: 50–53.
2. Петрова М.А., Гулева Л.И., Кудреватых И.П. и др. Особенности формирования, течения и лечения бронхиальной астмы, сочетанной с язвенной болезнью. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2000; 3: 70–73.
3. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып.1.М.: ГЭОТАР Медицина; 2000. 145–146.
4. Чучалин А.Г. (Гл. ред.) Терапия: Пер. с англ. М.: ГЭОТАР Медицина; 1996. 256–262.
5. Шварц Г.Я., Цой А.Н. Антихолинергические средства в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб: Невский диалект; 1998. 234–248.
6. Шмелев Е.И. Хронический обструктивный бронхит. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб: Невский диалект; 1998. 39–56.

Поступила 03.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.244–036.12–092

Г.А.Иваничев¹, А.Р.Гайнутдинов¹, А.Г.Чучалин²

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙРОМОТОРНОЙ СИСТЕМЫ ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

¹ Казанская государственная медицинская академия; ² НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

FUNCTIONAL CONDITION OF EFFERENT PART OF RESPIRATORY NEUROMOTOR SYSTEM
IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

G.A.Ivanichev, A.R.Gainutdinov, A.G.Chuchalin

Summary

The functional condition of efferent part of respiratory neuromotor system (RNS) was examined in 67 patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) using transcerebral and transspinal magnetic stimulation of diaphragm. The research results demonstrated that in spite of the absence of clinical features of respiratory muscles failure (RMF) in 28 COPD patients the maximal transdiaphragmic pressure ($P_{di\ max}$) was decreased, cerebral and spinal response amplitudes were reduced (0.74 ± 0.43 mV; $p < 0.05$ and 0.8 ± 0.43 mV; $p < 0.05$ respectively) under the reliable prolongation of latent time of the spinal motor response (6.4 ± 0.35 ms; $p < 0.01$). Thirty six patients with RMF showed the increased latention of the cerebral and spinal motor responses (17.5 ± 0.9 and 7.9 ± 0.42 ms; $p < 0.01$) against the background of the apparent drop in their amplitudes (0.44 ± 0.039 and 0.51 ± 0.004 mV; $p < 0.01$ in both the cases). Furthermore, the central conduction time was increased by $12.3 \pm 1.1\%$ ($p < 0.05$) in 8 (23%) patients with RMF. The study results demonstrated the central and peripheral disturbances of the efferent part of RNS in COPD patients.

Резюме

Методом транскеребральной и транспинальной магнитной стимуляции диафрагмы оценивали функциональное состояние эфферентного звена нейромоторной системы дыхания (НСД) у 67 больных

хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ). Исследование показало, что, несмотря на отсутствие клинических признаков респираторной мышечной недостаточности (РМН), у 28 больных ХОЗЛ наблюдалось снижение максимального трансдиафрагмального давления ($P_{di\ max}$), уменьшение амплитуды коркового ($0,74 \pm 0,43$ мВ; $p < 0,05$) и спинального ответа ($0,8 \pm 0,43$ мВ; $p < 0,05$) на фоне достоверного удлинения латентного времени спинального моторного ответа ($6,4 \pm 0,35$ мс, $p < 0,01$). У 36 больных с РМН на фоне явного падения амплитудных значений корковых и спинальных моторных ответов (соответственно $0,44 \pm 0,039$ и $0,51 \pm 0,004$ мВ; в обоих случаях $p < 0,01$) наблюдалось увеличение их латенции ($17,5 \pm 0,9$ и $7,9 \pm 0,42$ мс; $p < 0,01$). Кроме того, у 8 (23%) пациентов с РМН отмечалось увеличение времени центрального проведения на $12,3 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$). Результаты исследования свидетельствуют о центральном и периферическом характере нарушений эфферентного звена НСД у больных ХОЗЛ.

В последние десятилетия доказана несомненная роль дыхательной мускулатуры в формировании компенсированных и декомпенсированных нарушений вентиляции и газообмена у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) [1–11]. Однако респираторная мускулатура является хотя и важным, но лишь звеном нейромоторной системы дыхания, которая представляет собой совокупность афферентных нейронов, связывающих проприорецепторы дыхательных мышц с бульбарными респираторными и супрабульбарными структурами мозга, а также эфферентные пути, вызывающие сокращение дыхательных мышц [5].

До настоящего времени недостаточно изучено функциональное состояние нисходящих путей нейромоторной системы дыхания у больных ХОЗЛ. В современной электрофизиологии с целью функциональной оценки состояния кортико-спинальных трактов с успехом применяется магнитная стимуляция (МС) церебральных и спинальных структур. Данный метод базируется на способности переменного магнитного поля индуцировать электрическое поле и посредством быстрого потока ионов формировать в жидких средах центральной и периферической нервной системы появление соответствующих электрических потенциалов [6]. Важной особенностью МС является возможность неинвазивной, прямой стимуляции глубоко расположенных мозговых структур. В этой связи целью настоящего исследования явилось изучение функционального состояния кортико-спинального тракта и моторных аксонов диафрагмального нерва у больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) и бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы

Под наблюдением находились 64 больных ХОЗЛ, среди них 34 больных ХОБ и 30 больных БА. Среди больных ХОБ было 9 женщин и 25 мужчин в возрасте 30–56 лет (средний возраст $43,6 \pm 2,3$ года). Пациенты находились в стадии ремиссии или в фазе стихания воспалительного процесса. Длительность заболевания составляла от 7 до 30 лет (в среднем $15,6 \pm 1,44$ года). Среди больных БА было 11 женщин и 19 мужчин, в возрасте от 21 до 59 лет (средний возраст $46,1 \pm 2,4$ года). Среди них 16 больных со средней тяжестью и 14 пациентов с тяжелой сте-

пенью персистирующей астмы. Средняя продолжительность заболевания составила $9,8 \pm 2,4$ года (от 4 до 24 лет). Все пациенты находились в фазе нестойкой ремиссии. Диагноз ставился на основании общепринятых критериев по результатам общеклинического, лабораторного и функционального обследования. Контрольную группу составили 29 здоровых добровольцев (19 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 19 до 41 года.

Наряду с общеклиническим и неврологическим обследованием всем пациентам проводили тесты на выявление признаков вентиляционной (ВН) и респираторной мышечной недостаточности (РМН). Для данных целей по специальному опроснику и шкале Борга [8] определяли интенсивность диспноэ, а также переносимость нагрузок в повседневной жизни. Для удобства обработки данных, степень ВН выражали в баллах, где 0–I степень соответствовала 1 баллу, I — 2 баллам, IIa — 3, IIb — 4, IIIa — 5, IIIb — 6 баллам. Кроме этого, отмечали вовлечение вспомогательных мышц в респираторный акт, а также дискоординацию инспираторных и экспираторных мышечных групп.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) изучали на легочном компьютерном анализаторе АД-02.1 ("Медфизприбор", Казань) по кривым поток-объем форсированного выдоха и спирограмме. Определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ), дыхательный объем (ДО), резервные объемы вдоха и выдоха (соответственно $RO_{вд}$, $RO_{выд}$), частоту дыхательных движений (ЧДД), минутный объем дыхания (МОД), фракционное время вдоха (T_i/T_{tot}), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), пик объемной скорости выдоха (ПОС), мгновенные объемные скорости выдоха на уровне 25, 50, 75% от ЖЕЛ (соответственно $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$). Методом перекрытия воздушного потока определяли бронхиальное сопротивление ($R_{бр}$).

Сократительную способность диафрагмы измеряли с помощью дифференциального блока давления ПДД-1000 и самописца ("Медфизприбор", Казань) путем регистрации трансдиафрагмального давления (P_{di}) и его компонентов: внутрижелудочного давления (P_{ga}) и внутрипищеводного давления (P_{es}). Затем измеряли трансдиафрагмальное давление при максимальном инспираторном усилии ($P_{di\ max}$). С целью определения вклада диафрагмы в создание ДО

и ЖЕЛ рассчитывали следующие отношения: P_{ga}/P_{es} , $P_{di}/P_{di\ max}$. Затем вычисляли индекс время-напряжение диафрагмы ($TT_{di}=P_{di}/P_{di\ max} \cdot T_i/T_{tot}$) где T_i/T_{tot} является фракционным отношением времени вдоха (T_i) к длительности всего дыхательного цикла (T_{tot}). Данный индекс отражает силовой резерв и устойчивость к утомлению [7].

МС проводилась с помощью кольцевых электродов МС-125 и серийного магнитного стимулятора "Mag-Lite-2" ("Dantec"). Регистрация и анализ вызванных моторных ответов (ВМО) осуществлялись на электрофизиологическом комплексе "Keypoint" фирмы "Dantec" (Дания). Магнитной стимуляции последовательно подвергали: 1) корковую моторную зону; 2) спинальные ядра диафрагмы на уровне 4–6-го шейных двигательных сегментов. Регистрация ВМО осуществлялась накожными электродами в зоне прикрепления диафрагмы к грудной клетке (уровень 7–8-го межреберья по передней подмышечной линии). Кроме амплитуды ВМО, оценивали время проведения импульса от коры и спинальных ядер до диафрагмальной мышцы, соответственно КВП и СВП. Определение разности латентного времени ВМО, возникающей при стимуляции коры в проекции спинальных ядер диафрагмы, позволяло оценить время центрального проведения импульса (ВЦП).

Результаты и обсуждение

Первичная клиническая оценка сенсорных эквивалентов дыхательной и респираторной мышечной недостаточности позволила разделить всех обследованных нами больных ХОЗЛ на 2 группы. 1-ю группу составили 28 больных ХОЗЛ без клинических признаков РМН, средний возраст 41,7 года. Во 2-ю группу вошло 36 больных с признаками РМН, средний возраст составил 46,5 года.

В 1-й группе индекс диспноэ и выраженность ВН составляли $1,7 \pm 0,15$ и $2,09 \pm 0,18$ балла соответственно. Дыхательные движения осуществлялись без вовлечения вспомогательной респираторной мускулатуры. Отмечалась умеренная болезненность и повышение тонуса мышц торакального скелета и шеи. В отличие от контрольной группы, где $P_{i\ max}$ и $P_{ex\ max}$ составляли $120 \pm 6,7$ и $151 \pm 8,1$ см вод.ст., аналогичные показатели в 1-й группе больных были меньше — $91 \pm 5,2$ ($p < 0,01$) и $99 \pm 7,3$ см вод.ст. ($p < 0,01$) соответственно.

ФВД больных 1-й группы соответствовало умеренным и значительным нарушениям бронхиальной проходимости на фоне легкого снижения ФЖЕЛ. При сравнении с показателями контрольной группы все параметры внешнего дыхания были снижены: ФЖЕЛ на 36,7%, ОФВ₁ на 41,3%, ПОС на 52,9%, МОС₂₅ на 69%, МОС₅₀ на 71%, МОС₇₅ на 74,2% (во всех случаях $p < 0,01$). Бронхиальное сопротивление у больных данной группы было равно $-0,72 \pm 0,12$ кПа·с·л⁻¹, у здоровых $-0,25 \pm 0,03$ кПа·с·л⁻¹ ($p < 0,01$). Анализ показателей трансдиафрагмального

давления выявил небольшое снижение $P_{di\ max}$ в среднем на 14,8% ($82 \pm 4,5$ мм рт.ст.; $p < 0,01$), некоторое уменьшение отношения P_{ga}/P_{es} ($-0,42 \pm 0,04$; $p < 0,05$), однако при этом индекс TT_{di} не превышал значений 0,08. Эти данные свидетельствовали о сохранении резерва диафрагмы к утомлению при некотором снижении ее максимальных силовых характеристик.

Во 2-й группе больных ХОЗЛ наблюдалось активное вовлечение в респираторный акт мышц шеи и плечевого пояса. У 14 (38,8%) больных отмечалось также втяжение межреберных промежутков и брюшных мышц на вдохе. При кинестезической пальпации все пациенты данной группы отмечали болезненность и ригидность мышечно-суставных структур торакального скелета. Интенсивность диспноэ и выраженность ВН составляли $4,5 \pm 0,2$ балла ($p < 0,01$) и $4,3 \pm 0,21$ балла ($p < 0,01$), а значения $P_{i\ max}$ и $P_{ex\ max}$ соответственно $65 \pm 5,7$ см вод.ст. ($p < 0,01$) и $73 \pm 6,1$ см вод.ст. ($p < 0,01$).

Значения ФВД у больных 2-й группы характеризовались резкими нарушениями бронхиальной проходимости на фоне умеренного и значительного снижения ФЖЕЛ. В частности, значения параметров форсированного выдоха были снижены, в среднем: ФЖЕЛ на 56,2%, ОФВ₁ на 53,4%, ПОС на 58,3%, МОС₂₅ на 79%, МОС₅₀ на 84%, МОС₇₅ на 89,2% (во всех случаях $p < 0,01$). Бронхиальное сопротивление у больных данной группы было равно $0,84 \pm 0,11$ кПа·с·л⁻¹ ($p < 0,001$). Анализ трансдиафрагмального давления выявил выраженное уменьшение значений $P_{di\ max}$ ($56,9 \pm 3,24$ мм рт.ст.; $p < 0,001$) на фоне повышения P_{ga}/P_{es} ($-0,24 \pm 0,04$; $p < 0,001$) и индекса TT_{di} ($0,128 \pm 0,014$; $p < 0,001$), что указывало на падение сократительной способности диафрагмы и устойчивости к утомлению.

Последовательная двусторонняя магнитная стимуляция проекции кортикальной моторной зоны диафрагмы и ее спинальных ядер вызывала у обследуемых контрольной группы регистрацию ВМО (рис.1). Латенция коркового и спинального ответа составила в среднем $14,6 \pm 0,75$ и $5,5 \pm 0,32$ мс, а значения их амплитуд соответственно $-0,9 \pm 0,056$ и $1,05 \pm 0,07$ мВ. ВЦП составляло в контрольной группе $8,2 \pm 0,5$ мс.

Сравнительный анализ ВМО у больных ХОЗЛ с контрольной группой показал, что у пациентов 1-й группы наблюдалось лишь некоторое уменьшение амплитуды коркового ($0,74 \pm 0,043$ мВ; $p < 0,05$) и спинального ответа ($0,8 \pm 0,043$ мВ; $p < 0,05$) на фоне достоверного удлинения латентного времени спинального моторного ответа — $6,4 \pm 0,35$ мс ($p < 0,01$). Латентный период коркового моторного ответа достоверно не отличался от контрольной группы и составил $15,5 \pm 0,73$ мс ($p > 0,1$). Во 2-й группе больных ХОЗЛ на фоне явного снижения амплитудных значений корковых и спинальных моторных ответов (соответственно $0,44 \pm 0,039$ и $0,51 \pm 0,04$ мВ; в обоих случаях $p < 0,01$) наблюдалось увеличение их латенции ($17,5 \pm 0,81$ и $7,9 \pm 0,42$ мс; $p < 0,01$) (рис.2). Достоверные различия

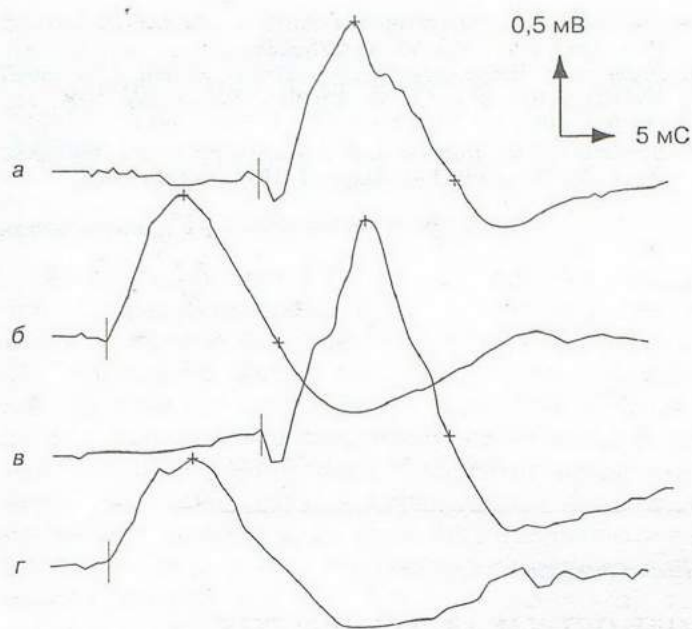


Рис.1. Вызванные ответы диафрагмы у здорового добровольца.

Трансцеребральная магнитная стимуляция (а — справа; в — слева) и трансспинальная магнитная стимуляция (б — справа; г — слева).

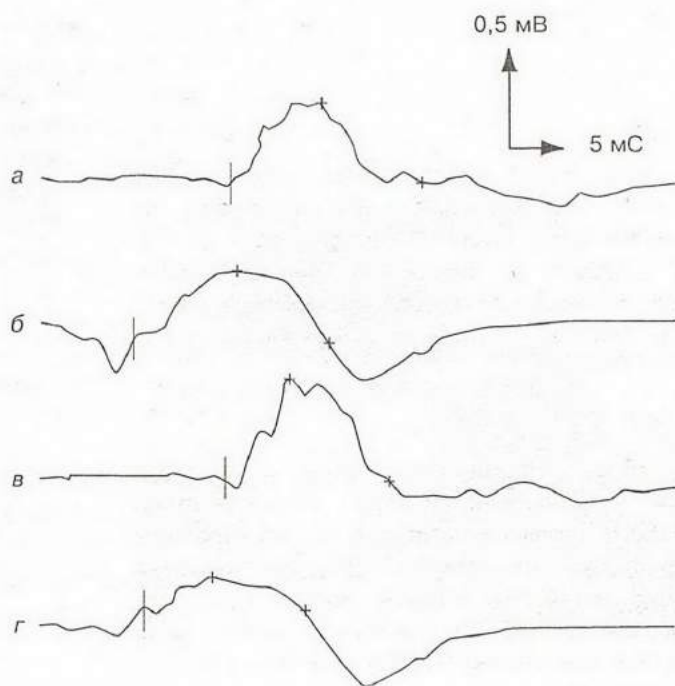


Рис.2. Вызванные ответы диафрагмы у больных ХОЗЛ.

Трансцеребральная магнитная стимуляция (а — справа; в — слева) и трансспинальная магнитная стимуляция (б — справа; г — слева).

наблюдались между группами больных БА. Так, прирост латентного периода спинального ВМО составлял $19,2 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$), а снижение амплитуды коркового и спинального ВМО — $56,7 \pm 3,1\%$ ($p < 0,01$) и $63,7 \pm 3,3\%$ ($p < 0,01$) соответственно. Кроме этого, у 8 (23%) пациентов данной группы ВЦП составляло в среднем $10,2 \pm 0,6$ мс ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов

Сопоставление данных клинического и функционального обследования позволяет говорить об этапности нарушений функциональной активности центральных и периферических звеньев нейромоторной системы дыхания у больных ХОЗЛ. По нашему мнению, в условиях высокого бронхиального сопротивления и обструктивной эмфиземы в первую очередь наблюдается нарушение контрактильного механизма диафрагмы с последующим ухудшением проведения по моторным аксонам диафрагмального нерва. Далее, на этапе прогрессирующей ВН и РМН происходит ухудшение проведения по нисходящим трактам нейромоторной системы дыхания. На это, в частности, указывало увеличение латенции корковых и спинальных вызванных моторных ответов, а также замедление ЦВП от корковых структур до спинальных ядер диафрагмы. Возможно, одной из вероятных причин нарушения ЦВП у больных ХОЗЛ на этапе сократительной слабости респираторной мускулатуры может быть сопряженное ухудшение газового состава артериальной крови. Данное предположение основывалось на известной корреляционной связи между снижением $P_{di\ max}$ и парциальным напряжением углекислого газа крови — p_aCO_2 ($r=0,58$; $p < 0,01$), отношением P_{ga}/P_{es} и p_aCO_2 ($r=0,63$; $p < 0,01$), а также достоверным снижением парциального напряжения кислорода в крови — p_aO_2 ($p < 0,01$) в условиях сократительной слабости диафрагмы у больных ХОЗЛ [1]. Известно, что гипоксемия и гиперкапния обладают прямым повреждающим действием не только на контрактильный механизм дыхательных мышц, но и на нейрональную систему, вызывая в них нарушение процессов возбуждения, проведения и переработки информации [2–4].

Таким образом, представленные данные демонстрируют, что у больных ХОЗЛ с клиническими признаками РМН наблюдается нарушение функциональной активности эфферентного звена нейромоторной системы дыхания. Метод трансспинальной и трансцеребральной МС является адекватным и высокоинформативным для тестирования центральных и периферических нисходящих путей, регулирующих сокращение диафрагмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуков Б.А. Клинические аспекты сократительной способности дыхательных мышц. В кн.: Современные проблемы клинической физиологии дыхания. Л.: 1987. 44–56.
2. Квитницкий-Рыжов Ю.Н. Основные направления изучения структурных реакций головного мозга на кислородное голодание. Журн. невропатол. и психиатр. 1991; 3: 107–114.
3. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина; 1997.
4. Мотин В.Г., Тараканов И.А., Семкина Г.А., Калужный Л.В. Внеклеточный pH, калий и синаптическая передача в дорзальном роге спинного мозга крыс при гиперкапнии. Бюл. эксп. биол. 1992; 1: 8–10.
5. Сергеевский М.В., Сафонов В.Я., Якунин В.Е. Структура и функциональная организация дыхательного центра. Новосибирск: Изд-во НГУ; 1993.

6. *Barker A.T., Freeston I.L., Jarratt J.A.* Magnetic stimulation of the brain peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 1987; 20 (2): 100–109.
7. *Bellmare F., Grassino A.* Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Appl. Physiol.* 1983; 55 (1): 8–15.
8. *Borg G.A.V.* Psychophysical basis of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982; 14 (2): 377–411.
9. *Nardini S.* Respiratory muscle function and COPD. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1995; 50 (4): 325–336.
10. *Rochester F.* Respiratory muscle weakness, pattern of breathing, and CO₂ retention in COPD. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (4): 901–903.
11. *Similowski T., Derenne J.-P.H.* Inspiratory muscle testing in stable COPD patient. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1871–1876.

Поступила 23.02.99

© ФАССАХОВ Р.С., РЕШЕТНИКОВА И.Д., 2003

УДК 616–056.3–036.11–02:615.065

Р.С.Фассахов, И.Д.Решетникова

АНАЛИЗ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПО ПОВОДУ ОСТРЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Кафедра аллергологии и иммунологии
Казанской государственной медицинской академии Минздрава РФ

ANALYSIS OF HOSPITALIZATIONS OF PATIENTS WITH ACUTE ALLERGIC REACTIONS CAUSED BY DRUGS

R.S.Fassakhov, I.D.Reshetnikova

Summary

1301 medical histories of patients admitted to a specialized allergologic hospital by the reason of acute allergic disorders (AAD) for 8 yrs (1992 to 1999) were analyzed. More than a half of all the hospitalizations (50.1%) were caused by drug-related allergic disorders. Mainly the drug-related AAD were generated by beta-lactams (17.8%), non-steroid anti-inflammatory drugs (16.6%), vaccines and sera (6.4%). There was a great number of recurrent drug-related AAD. The AAD were typically manifested as urticaria and Quincke's edema (40.8%), dermatitis (35.6%), and anaphylactic shock (13.7%). The Lyell syndrome in 50% of the cases was caused by sulfonamides.

Резюме

Проведен анализ 1301 истории болезни пациентов, госпитализированных с острыми аллергическими реакциями (ОАР) в специализированный аллергологический стационар, за 8-летний период (1992–1999 гг.). Более половины госпитализаций (50,1%) связано с аллергией к лекарственным средствам (ЛС). Наиболее часто ОАР вызывали беталактамы антибиотики (17,8%), нестероидные противовоспалительные средства (16,6%), вакцины и сыворотки (6,4%). Обращает внимание высокий процент повторных ОАР, связанных с приемом ЛС. Наиболее часто ОАР проявлялись крапивницей и отеком Квинке (40,8%), дерматитом (35,6%), анафилактическим шоком (13,7%). У 50% больных с синдромом Лайела причиной явились сульфаниламидные препараты.

В последние 10-летия в развитых странах отмечен существенный рост заболеваемости аллергическими болезнями. Проводимые по единой методологии многочисленные эпидемиологические исследования в различных странах мира, в том числе и России, /SAAC и другие организации представили убедительные доказательства о высокой и постоянно растущей заболеваемости бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и атопическим дерматитом, что позволило говорить об "эпидемии аллергии". Наряду с

этим исследования распространенности острых аллергических реакций (ОАР), вызванных лекарственными средствами (ЛС), носят разрозненный характер [2–6]. Вместе с тем ежегодно арсенал врачей пополняется новыми классами ЛС, расширяется спектр препаратов из числа известных фармакологических групп. Изменяются подходы к лечению наиболее распространенных заболеваний, что приводит к увеличению потребления одних и снижению использования других ЛС. Все это вызывает измене-

ния частоты ОАР, а также спектра вызывающих неблагоприятные реакции ЛС.

В связи с этим представляет интерес изучение распространенности, анализ нозологии и причин ОАР на ЛС.

Материалы и методы

Проанализировано 1301 история болезни пациентов, госпитализированных за период с 1992 по 1999 г. в аллергологическое отделение городской больницы № 7 Казани по поводу острой аллергической реакции. На базе этого отделения с марта 1993 г. организовано оказание круглосуточной неотложной помощи больным с ОАР Казани. Пациентов направляют врачи участковой сети, а также скорой помощи. В случае необходимости больные госпитализируются в аллергологическое или, по показаниям, в реанимационное отделение клиники. Сведения о диагнозе, вызвавшем ОАР препарате, аллергологическом анамнезе вносились в специально разработанную карту, некоторые аспекты анализа которых и представлены в данной работе.

Результаты исследования

В 652 случаях ОАР (50,1% всех больных с ОАР) причиной явился прием ЛС. В 89 случаях аллергическая реакция проявилась в виде лекарственного анафилактического шока (ЛАШ). Динамика количества госпитализаций по поводу ОАР на ЛС представлена на рисунке. Возросшее количество ОАР отражает и увеличение количества обращений за скорой помощью по поводу ОАР: по нашим данным, оно возросло с 348 за период с мая по август 1995 г. до 481 за тот же период в 1999 г. [1].

Клинически ОАР наиболее часто проявлялись острой крапивницей и отеком Квинке (табл.1).

Анализ ОАР показал, что наиболее часто причиной госпитализации являлись антибиотики — 116 (17,8%) случаев, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — 108 (16,6% от всех ОАР на ЛС) случаев, вакцины и сыворотки — 42 (6,4%), сульфаниламидные препараты — 32 (4,9%) случая, нитрофурановые производные — 25 (3,8%), витамины — 20 (3%).



Рис. Динамика госпитализаций больных с ОАР и ЛАШ.

Таблица 1

Клинические проявления ОАР

Нозологическая форма	Число больных	ОАР на ЛС, %
Крапивница и отек Квинке	266	40,8
Дерматит	232	35,6
Анафилактический шок	89	13,7
Многоформная эритема (в том числе Синдром Стивенса–Джонсона)	24	3,7
Сывороточная болезнь	14	2,1
Феномен Артюса	11	1,7
Геморрагический васкулит	8	1,2
Синдром Лайела	6	0,9
Синдром Бехчета	2	0,3

ОАР на антибиотики. В 116 случаях больные получали только антибиотики, в 46 случаях аллергическая реакция развилась у больных, получавших наряду с антибиотиками другие ЛС. Среди больных с реакцией на антибиотики преобладали женщины (80,4%). Наиболее часто ОАР вызывали беталактамы и препараты хлорамфеникола (табл.2).

ОАР на антибиотики наиболее часто проявлялась крапивницей и отеком Квинке (41,2%), дерматитом (35,3%). В 10 случаях антибиотики явились причиной АШ (11,2% всех ЛАШ). Более чем у половины больных с ОАР на беталактамы антибиотики в

Таблица 2

ОАР на антибиотики

Препарат	Количество ОАР	Процент реакций, вызванных антибиотиками
Беталактамы	51	44,0
ампициллин	24	
пенициллин	9	
бициллин	7	
ампиокс	3	
оксациллин	4	
цефалоспорины	4	
Хлорамфеникол	35	30,2
Линкомицин	8	6,9
Тетрациклины	8	6,9
Макролиды	6	5,2
Аминогликозиды	4	3,5
Фторхинолоны	2	1,8
Противогрибковые	8	1,8

анамнезе отмечена лекарственная аллергия, причем у 1/3 (17 пациентов) — на антибиотики пенициллинового ряда. Среди причин повторного назначения непереносимых препаратов были неполный сбор анамнеза, а также новые названия лекарственных препаратов. Так, в 3 случаях больным с аллергией на беталактам-ы назначался флемоксин-солютаб.

ОАР на НСПВС. Второй по частоте причиной ОАР явились НСПВС (табл.3). Среди больных преобладали женщины (66,3%). В 17 случаях НСПВС явились причиной АШ, в 1 случае — синдрома Лайела. Лекарственную аллергию в анамнезе отмечали 60% больных, причем у каждого четвертого она была вызвана НСПВС. Тем не менее 14 из них получали НСПВС по назначению медицинских работников, а 16 — в результате самолечения.

ОАР на сульфаниламиды. Из 32 госпитализаций по поводу ОАР на сульфаниламидные препараты наиболее частой причиной осложнений были бисептол (17 больных), стрептоцид (4 случая), а также сульфадиметоксин и сульфален — по 3. Среди больных с реакцией на сульфаниламиды преобладали женщины — 69%. Именно с приемом сульфаниламидов ассоциируется половина всех случаев (3) наиболее тяжелого осложнения — токсического эпидермального некролиза (синдром Лайела).

Представляют интерес и результаты анализа ОАР среди больных, которым ЛС назначали по поводу заболевания органов дыхания.

Из 108 больных этой группы у 68 поводом к фармакотерапии явилось ОРВИ, острый (или обострение хронического) бронхит — 33, пневмония — 5 и ларингит — 2. В 49 случаях ОАР протекала в виде крапивницы и отека Квинке, 34 — дерматита, у 10 пациентов развился АШ, многоформная эритема — у 10 пациентов, геморрагический васкулит и синдром Бехчета — по 2 случая, в 1 случае ОАР проявилась в виде синдрома Лайела.

Наиболее часто в качестве причины ОАР у больных с патологией органов дыхания выступали беталактамные антибиотики — 26 пациентов (у каждого второго из них ампициллин), в 24 случаях — НСПВС.

У 42 больных в анамнезе уже отмечались аллергические реакции на ЛС, причем у 24 повторная ОАР развилась после приема ЛС той же группы. В 10 случаях причиной повторной ОАР явились беталактамные антибиотики, 6 — НСПВС, 6 — сульфаниламиды, 2 — эритромицин.

Обсуждение результатов

Анализ госпитализаций по поводу ОАР показал, что реакции на ЛС являются нередкой причиной госпитализации. По данным *T.Einarson* [3], 5,1% всех госпитализаций вызваны побочным действием ЛС, 11,3% — аллергического генеза. В США в 1994 г. побочное действие ЛС явилось причиной 4,7% всех госпитализаций, что в абсолютных цифрах составило 1 547 000 человек. По нашим данным, количество больных, госпитализируемых с ОАР, имеет четкую тенденцию к росту. Особую тревогу вызывает увеличение тяжелых угрожающих жизни ОАР, прежде всего ЛАШ. При этом следует учитывать, что в большинстве случаев в неспециализированных учреждениях регистрируются далеко не все случаи ОАР. Так, по данным *А.С.Лопатина*, за период с 1970 по 1980 г. в СССР было зарегистрировано 520 АШ, из которых 48 закончились летально (9,2%), что составило приблизительно 1 случай на 5 млн населения в год. По нашим данным, в городе с миллионным населением ежегодно госпитализируются от 11 до 24 больных с ЛАШ. Несомненно, что говорить о 50–100-кратном увеличении количества АШ за 20 лет некорректно — просто большинство ОАР скрывается. Аналогичные данные приводят и другие исследователи, отмечая что регистрируется лишь 1 из 6000 серьезных осложнений, связанных с применением ЛС [5]. Наряду с увеличением количества приведших к госпитализации ОАР серьезную проблему представляет и количество повторных ОАР, достигающее среди разных ЛС 25%. Кроме недостатков в сборе аллергологического анамнеза и в знаниях о перекрестных аллергических реакциях, одной из причин является чрезмерное увеличение количества генерических названий, объем которых на сегодня так велик, что врачу, а тем более пациенту, часто сложно сориентироваться в принадлежности препарата к той или иной фармакологической группе. Вызывает тревогу и большое количество ОАР, связанных с применением широко рекламируемых препаратов безрецептурного отпуска, прежде всего группы НПВС.

Непредсказуемость ОАР, часто молниеносное развитие клинических симптомов, представляющее угрозу жизни больного, ятрогенный характер осложнений фармакотерапии требуют повышенного внимания врачей к сбору аллергологического и лекарственного анамнеза и учету перекрестных реакций при

Таблица 3

ОАР на НСПВС

Препарат	Количество ОАР
Анальгин	24
Аспирин	18
Цитрамон	13
Ортофен	5
Бутадиен	4
Спазган	3
Парацетамол	3
Другие	16
Сочетание нескольких НСПВС	22

назначений ЛС, прежде всего больным с аллергическими реакциями в анамнезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопатин А.С. Лекарственный анафилактический шок. М.: Медицина; 1983.
2. Решетникова И.Д., Фассахов Р.С., Низамова И.Г. и др. Место острых аллергических реакций в структуре обращений за скорой медицинской помощью. Аллергология 2000; 4: 3–6.
3. Bates D., Cullen D., Laird N. et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. J.A.M.A. 1995; 274: 29–54.
4. Einarson T.R. Drug-related hospital admission. Ann. Pharmacother. 1993; 27: 833–840.
5. Lazarou J., Pomeranz B., Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. J.A.M.A. 1998; 279: 1200–1205.

Поступила 03.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–092:612.017.1+616.2–008.87:[579.882.11+579.887.111].83

Р.Ф.Хамитов, В.Г.Новожинов, Л.Ю.Пальмова, И.Г.Мустафин, А.Л.Масленникова

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НОСИТЕЛЬСТВА АНТИТЕЛ к *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* и *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* СРЕДИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Казанский медицинский университет;
Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом Минздрава РТ;
Центр государственного санитарно-эпидемиологического контроля, Казань

RATE OF ANTIBODIES AGAINST *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* AND *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

R.F.Khamitov, V.G.Novozhenov, L.Yu.Palmova, I.G.Mustafin, A.L.Maslennikova

Summary

The aim of this study was to search a level of antibodies against *Chlamydia pneumoniae* (Cp) and *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) in patients with stable bronchial asthma (BA). Sixty five BA patients were examined. Anti-Cp antibodies were found using the indirect immunofluorescent reaction, anti-Mp antibodies were revealed using the indirect immune enzyme assay. The diagnostic titers of anti-CP antibodies were detected in 23 patients and of anti-Mp antibodies in 25 of 65 patients (38%). It was important that 6 of them (9.2%) had the anti-Cp antibodies as well. Due to this fact all the patients were divided in 2 groups: serologically positive and serologically negative. Differences were displayed in history and laboratory data, comorbidity and treatment. The results provide the necessity of further investigations in this field.

Резюме

Целью этого этапа работы явилось изучение уровня антител к *Chlamydia pneumoniae* (Cp) и *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) у больных бронхиальной астмой (БА) в фазе клинической ремиссии. Обследовано 65 пациентов с БА. Для выявления антител к Cp применяли реакцию непрямой иммунофлуоресценции, к Mp — метод непрямого иммуноферментного анализа. В диагностическом титре антитела к Cp были обнаружены у 23 пациентов, а к Mp — у 25 (38%) пациентов из 65. Следует отметить, что у 6 из них (9,2%) также определялись антитела и к Cp. В связи с этим больные были разделены на 2 группы: серопозитивную и серонегативную. Были выявлены различия по некоторым анамнестическим и лабораторным данным, сопутствующей соматической патологии и примененному лечебному комплексу. Полученные данные предполагают актуальность продолжения исследований в данном направлении.

За последнее 10-летие микробиология инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей претерпела значительные изменения. В этиологической структуре современной воспалительной легочной патологии все более возрастает роль факультативных и облигатных внутриклеточных микро-

организмов — *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp.* и т.д. И если касательно пневмоний их позиции уже достаточно четко определены, то относительно бронхиальной астмы и хронического бронхита на эти вопросы еще предстоит ответить.

По данным ВОЗ, на долю респираторного микоплазмоза (РМ) среди распространенной бронхолегочной патологии различной этиологии приходится от 7 до 21% [2]. В ряде стран отмечена определенная цикличность развития эпидемических вспышек РМ. Наиболее актуальным возбудителем РМ человека является *Mycoplasma pneumoniae* (Мр). Изолированные и полуизолированные коллективы детей и взрослых лиц относительно молодого возраста являются благоприятной средой для циркуляции возбудителя и его носительства в бессимптомной форме [3]. Уровень заболеваемости резко возрастает в периоды эпидемий острых респираторных вирусных инфекций, в свою очередь являющихся также важными факторами, способствующими возникновению и обострению течения бронхиальной астмы (БА) [5]. Последнее обстоятельство в немалой степени способствовало формированию понятия вирусиндуцированной БА [4]. Респираторные вирусы достаточно часто выступают в ассоциации с Мр. По данным ряда авторов, смешанная вирусная и вирусно-микоплазменная инфекция отмечалась в 40–42% случаев хронических обструктивных заболеваний легких, к которым относится и БА [1].

Анализ зарубежных и отечественных публикаций с 1986 по 2000 г. указывает на связь респираторных инфекций с инициацией развития БА и ее обострений.

В последнее время Мр и *Chlamydia pneumoniae* (Ср) все чаще упоминаются в контексте самостоятельных этиологических факторов персистирующей астмы [7–10]. Этот факт заставляет в несколько ином ракурсе рассматривать проблему БА, поскольку в случае накопления достаточного материала на основе широкомасштабных контролируемых мировых исследований остро встанет вопрос о внесении корректив в лечебные подходы.

Представленные факты обуславливают актуальность исследования возможного хламидийного и микоплазменного инфицирования больных БА.

Целью этого этапа работы явилось изучение уровня антител к Ср и Мр среди больных БА в фазе клинической ремиссии.

Обследовано 65 человек с БА в возрасте от 21 года до 69 лет (21,5% мужчин, 78,5% женщин). В 58,5% случаев определялась эндогенная, в 35,4% — смешанная, у 4 человек — атопическая форма заболевания, 7 больных не переносили аспирин.

В диагностике Ср-инфекции использовали серологический метод определения суммарных антител класса М и G против Ср в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с хламидийным диагностиком ХламиПневмоСкрин ("Ниармедик", Москва). За диагностический титр хламидийных антител в исследуемых сыворотках принимали разведение 1:256, при котором отмечалась четкая яркая флюоресценция, связанная с хорошо различимыми элементарными и ретикулярными тельцами хламидий, не менее, чем на ++. Для выявления антител классов IgM и IgG к антигенам Мр использовался метод

непрямого иммуноферментного анализа на твердой фазе с использованием пероксидазы хрена в качестве маркерного фермента ("Ниармедик", Москва). Результаты анализа регистрировали с помощью ридера, измеряя оптическую плотность при длине волны 492 нм.

В процессе исследования в диагностическом титре антитела к Ср были обнаружены у 23 из 65 пациентов, в том числе у 5 в титре 1:512. При статистической оценке доверительных границ полученного значения при вероятности безошибочного прогноза 0,95 получается, что случаи выявления антител к Ср могут встречаться не более, чем в 46%, и не менее, чем в 22% случаев. В связи с этим все больные были разделены на 2 группы: 1-я — с обнаруженными антителами к Ср (серопозитивные) — группа сравнения, 2-я — с отрицательными результатами анализа (серонегативные — группа сравнения). Средний возраст пациентов обеих групп был одинаковым ($45,67 \pm 2,96$ и $45,03 \pm 2,13$ года). Удельный вес мужчин 1-й группы заметно превышал данные группы сравнения (30,4% против 16,6%). Эндогенная форма БА недостоверно преобладала во 2-й группе (56,5–59,5%), тогда как смешанная форма — в 1-й группе (43,5–31%). Пациенты с атопической формой заболевания достоверно чаще встречались в группе сравнения ($p < 0,05$) (табл.1). Стаж БА в 1-й группе был незначительно выше ($7,23 \pm 1,37$ — $6,47 \pm 1,2$ года).

Процент курящих в 1-й группе в 13 раз превышал показатели в группе сравнения ($p < 0,001$), тогда как в отношении употребления алкоголя наблюдалось обратное соотношение (8,7–19%). Ночные приступы экспираторной одышки, купируемые короткодействующими β_2 -адреноагонистами, чаще беспокоили больных 1-й группы (47,8–38%), которые также по тем или иным причинам чаще обращались к аллергологам (73,9–66,7%). Эозинофилия периферической крови более чем в 2,5 раза чаще сохранялась у пациентов 1-й группы, несмотря на клиническую ремиссию заболевания ($p < 0,05$) (табл.2).

Базисную противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами в 1-й группе применяли недостоверно реже, тогда как число боль-

Таблица 1
Формы бронхиальной астмы (в %)

Инфекция	Эндогенная	Смешанная	Атопическая	Аспириновая
Ср:				
1-я	56,5	43,5	—	13,6
2-я	59,5	31	9,5*	9,5
Мр:				
1-я	52	44	4	4
2-я	65	27,5	7,5	15

Примечание. Здесь и в табл.2, 4, 5 достоверность различий в 1-й и 2-й группах * — $p < 0,05$.

Таблица 2

Анамнестические и лабораторные данные (в %)

Инфекция	Курение	Алкоголизация	Лечение у аллерголога	Отягощенная наследственность	Эозинофилия крови
<i>Ср:</i>					
1-я	31,8**	8,7	73,9	17,4	43,5*
2-я	2,4	19	66,7	21,4	16,7
<i>Мр:</i>					
1-я	4	12	76	16	24
2-я	10,3	15,4	65	17,5	30

Примечание. ** — $p < 0,001$.

ных группы сравнения, использующих таблетированные стероиды, более чем в 2 раза превышало показатели 1-й группы (17,4–38%) (табл.4). С данными обстоятельствами по всей видимости также связано и преобладание в группе сравнения пациентов со II группой инвалидности (26,1–33,3%) (табл.3), что в целом отражает более тяжелое течение заболевания.

Сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также ишемическая болезнь сердца статистически достоверно преобладали во 2-й группе ($p < 0,05$), тогда как ЛОР-патология и артериальная гипертензия примерно в 1,5 раза — в 1-й группе (табл.5).

В процессе исследования в диагностическом титре антитела к *Мр* были обнаружены у 25 (38%) пациентов из 65 (11 — к IgG; 14 — к IgM, 7 — к IgM и IgG). Следует отметить, что у 6 (9,2%) из них также обнаруживались антитела к *Ср*. При статистической оценке доверительных границ полученных значений при вероятности безошибочного прогноза 0,95 получается, что случаи выявления антител к *Мр* могут встречаться не более, чем в 51%, и не менее, чем в 26% случаев.

В соответствии с результатами анализа все больные были также разделены на 2 группы: 1-я — серопозитивные к *Мр* и 2-я — серонегативные (группа сравнения). В возрастном составе достоверных отличий не

было ($43,71 \pm 2,61$ и $46,49 \pm 2,34$ года). Достоверных различий по половому признаку также не обнаруживалось, хотя процент женщин в группе сравнения был заметно выше, чем в 1-й группе (29 и 49%). Эндогенная форма БА незначительно преобладала во 2-й группе (52 и 65%), тогда как смешанная форма — в 1-й группе (44–27,5%) (см.табл.1). Достоверных различий по стажу БА в исследованных группах выявлено не было ($7,28 \pm 1,35$ и $6,97 \pm 1,2$ года), как и по степени стойкой утраты трудоспособности (см.табл.3).

Соотношение курящих (4–10%) и алкоголиков (12–15,4%) по группам также достоверно не отличалось. Ночные приступы удушья были актуальными в течении заболевания у 60% пациентов обеих групп. Пациенты 1-й группы несколько чаще обращались за помощью к аллергологам (76–65%). Отягощенная по БА наследственность, а также эозинофилия периферической крови встречались в обеих группах примерно одинаково (16–17,5% и 24–30%) (см.табл.2).

Процент лиц, использующих таблетированные и ингаляционные глюкокортикостероиды в базисной противовоспалительной терапии БА, был выше в группе сравнения, причем это различие для лиц, применяющих таблетированные стероиды, являлось статистически достоверным (16 и 38,5%; $p < 0,05$). В противовес этому, пациенты 1-й группы почти в 2

Таблица 3

Стойкая утрата трудоспособности (группа инвалидности), %

Инфекция	III группа	II группа	Инвалидности нет
<i>Ср:</i>			
1-я	13	26,1	56,5
2-я	9,5	33,3	38
<i>Мр:</i>			
1-я	4	32	52
2-я	12,5	41	28,3

Таблица 4

Базисная противовоспалительная терапия (в %)

Инфекция	Глюкокортикостероиды		Прочие
	ингаляционные	таблетированные	
<i>Ср:</i>			
1-я	47,8	17,4	34,8
2-я	57	38	35,7
<i>Мр:</i>			
1-я	40	16*	52
2-я	51,3	38,5*	27,5

Сопутствующие заболевания (в %)

Инфекция	Хронический бронхит	Сахарный диабет и другая эндокринная патология	Артериальная гипертензия	ИБС	ЛОР-патология	Патология ЖКТ
<i>Ср:</i>						
1-я	17,4	4,3	21,7	—	21,7	8,7*
2-я	19	9,5	12	9,5*	14,3	33,3*
<i>Мр:</i>						
1-я	36	8	20	—	16	24
2-я	27,5	7,7	15,4	12,8*	20	25,6

раза чаще применяли кромоны и теофиллины (52–27,5%) (см.табл.4).

Сопутствующая ЛОР-патология, заболевания ЖКТ, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания встречались в обеих группах примерно с одинаковой частотой, тогда как артериальная гипертензия и хронический бронхит несколько чаще сопровождали БА у пациентов 1-й группы (20–15,4% и 36–27,5%). Представлял интерес выявленный факт достоверного превышения частоты ишемической болезни сердца у больных группы сравнения ($p < 0,05$) (см.табл.5).

Большинство выявленных различий не носили статистически достоверного характера и позволяли говорить лишь о тех или иных тенденциях. В первую очередь это связано с относительной малочисленностью сравниваемых групп на первом этапе проводимого исследования. Во-вторых, результаты, полученные в ходе РНИФ и иммуноферментного анализа, как и в большинстве других серологических реакций, направленных на выявление антител, дают возможность только констатировать контакт больных БА с *Ср*- и *Мр*-инфекцией, не позволяя делать объективные выводы о носительстве инфекции или давности контакта. Значительно более информативным в данном аспекте является использование полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющей выявить участки ДНК микроорганизмов и как следствие уверенно рассуждать о распространенности патогена и его клинико-эпидемиологической значимости. Вместе с тем широкому распространению ПЦР-диагностики препятствуют как технологические трудности (необходимость специального оборудования, проведение отдельных этапов в изолированных помещениях и т.д.), так и ощутимая дороговизна расходного материала. В связи с этим исследования, основанные на результатах серологических реакций и не включающие ПЦР-диагностику, являются достаточно распространенными и зарубежом, даже несмотря на существующие различия в материально-техническом обеспечении лабораторно-диагностического процесса [6].

Настоящий этап работы проводился в русле таких исследований и предваряет продолжение изучения

роли *Ср*- и *Мр*-инфекции при БА в более широком масштабе с дальнейшим накоплением фактического материала, изучением коррелятивных взаимосвязей динамики уровня антител с особенностями течения заболевания и различиями лечебного подхода. Необходимо также продолжение изысканий в данном направлении с целью изучения влияния возможной антибактериальной коррекции, в частности современными макролидами, на длительность ремиссии заболевания и дальнейшую оценку роли *Ср* и *Мр* в развитии и течение БА. Представляет интерес дальнейшая разработка вопросов достоверно более низкой распространенности ишемической болезни сердца среди лиц, имеющих антитела к *Мр*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишнякова Л.А. Роль различных микроорганизмов и инфекционных процессов в возникновении и течении бронхиальной астмы. Тер. арх. 1990; 11: 59–62.
2. Прозоровский С.В., Вульфович Ю.В., Раковская И.В. Микоплазмы и микоплазменные инфекции человека. Клини. мед. 1992; 9–10: 14–19.
3. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. М. Медицинская микоплазмология. М.: Медицина; 1995.
4. Солдатов Д.Г. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т.2: 83–117.
5. Busse W.W., Godard P., Howarth P. et al. Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 48 (suppl.17): 57–61.
6. Herrmann H., Bottcher M., Wiersbitzky H. et al. Clinical significance of antibodies against the lipopolysaccharide of chlamydia in children with acute respiratory diseases. In: Proceedings 3-rd Meeting of European Society for Chlamydia Research. Vienna; 1996. 233
7. Kalman S., Mitchell W., Marathe R. et al. Comparative genomes of Chlamydia pneumoniae and C.trachomatis. Nat. Genet. 1999; 21 (4): 385–389.
8. Leinonen M. Легионеллезные инфекции и атипичные пневмонии (по материалам 9-й конференции Европейской рабочей группы по легионеллезу). Рос. мед. вести 1997; 2 (1): 74–76.
9. Yano T., Ichikawa Y., Komatu S. et al. A case having initial onset of bronchial asthma, probably induced by prolonged mycoplasma infection, accompanied with concurrent highly suspicious chlamydial infection. Kansensho-Gaku Zasshi 1990; 64 (12): 1566–1571.
10. Yano T., Ichikawa Y., Komatu S. et al. Association of Mycoplasma pneumoniae antigen with initial onset of bronchial asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149 (5): 1348–1353.

Поступила 03.05.01

Р.Ш.Валиев, Г.А.Идиятуллина

ТУБЕРКУЛЕЗ У РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Кафедра фтизиатрии и пульмонологии Казанской государственной медицинской академии

TUBERCULOSIS IN HEALTHCARE WORKERS

R.Sh.Valiev, G.A.Idiyatullina

Summary

Tuberculosis constitutes an occupational risk for healthcare workers. We studied tuberculosis morbidity in healthcare workers in 1996–2000. For this period tuberculosis was diagnosed in 266 healthcare workers (220 females and 46 males), among them 239 (89.8%) became ill with lung tuberculosis.

We divided all the healthcare workers into 4 groups according to their contacts with tuberculosis patients: 1) medical staff of tuberculosis settings who are in direct touch with tuberculosis patients; 2) workers of tuberculosis settings who do not render medical services for tuberculosis patients; 3) medical staff of general medical settings who diagnose and treat diseases disguising tuberculosis; morbid anatomic and forensic medical staff; 4) the rest healthcare workers not getting a direct contact with tuberculosis patients.

Резюме

Туберкулез представляет профессиональный риск для работников здравоохранения. Нами изучена заболеваемость туберкулезом среди работников здравоохранения (РЗ) за период с 1996 по 2000 г. За это время заболело туберкулезом 266 РЗ (220 женщин и 46 мужчин), из них туберкулез органов дыхания выявлен у 239 (89,8%) человек.

По степени контакта с туберкулезными больными всех РЗ мы разделили на 4 категории: 1) медицинские работники противотуберкулезных учреждений, непосредственно контактирующие с больными; 2) работники противотуберкулезных учреждений, не оказывающие непосредственно медицинские услуги больным туберкулезом; 3) медицинские работники ЛПУ, участвующие в диагностике и лечении заболеваний, под маской которых может протекать туберкулез; работники патолого-анатомической и судебно-медицинской служб; 4) остальные работники системы здравоохранения, не контактирующие непосредственно с больными туберкулезом.

Несмотря на то что еще в 1994 г. Всемирная организация здравоохранения объявила туберкулез проблемой для всего мирового сообщества и предприняла соответствующие меры, он остается одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. Более того, количество новых случаев туберкулеза, выявляемых ежегодно, продолжает увеличиваться [1,2].

Туберкулез давно признан заболеванием, представляющим профессиональный риск для врачей, среднего, младшего и прочего обслуживающего персонала. Проведенный анализ доступной мировой литературы за последние 30 лет отразил недостаточную изученность и освещенность данного вопроса по сравнению с другими направлениями, особенно в области профессиональных заболеваний. Между тем туберкулез у медицинских работников представляет не только медицинскую, но и серьезную социальную проблему, так как приводит к потере трудоспособности квалифицированных кадров [3–5]. Поэтому изучение эпидемиологии туберкулеза легких у работни-

ков здравоохранения, его клинического течения в современных условиях и совершенствование методов его лечения представляется актуальной задачей фтизиатрии.

В связи с вышеизложенным нами проведено изучение заболеваемости туберкулезом среди работников здравоохранения за период с 1996 по 2000 г. За это время всего заболело 266 работников здравоохранения (РЗ), из них 220 женщин и 46 мужчин, городских жителей 213, сельских 53 человека. Из 266 заболевших туберкулез органов дыхания выявлен у 239 (89,8%) человек (табл.1). При этом у 151 (56,7%) заболевшего патология выявлена при профилактическом осмотре. Из табл.2 видно, что доля больных, выявленных при профилактическом осмотре, ежегодно росла и составила в 1999 г. 70,7%.

Как известно, от 30 до 50% вновь выявленных больных туберкулезом выявляются общей лечебной сетью и, как правило, в этих случаях определяется обильное бацилловыделение по данным бактериоскопии мокроты по Цилю–Нильсену. Поэтому очень вы-

Таблица 1

Туберкулез органов дыхания и внелегочной туберкулез у работников здравоохранения за период 1996–2000 г.

Показатель	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	2000 г.	Всего
Заболевшие работники здравоохранения:	48	53	56	58	57	266
туберкулез органов дыхания:						
абс.	43	48	49	54	45	239
%	89,5	90,5	87,5	93,1	88,2	89,8
внелегочной туберкулез:						
абс.	5	5	7	4	6	27
%	10,4	9,4	12,5	6,9	11,8	10,2

сок риск заражения туберкулезом медицинских работников, контактирующих с этой группой пациентов.

Из 239 заболевших РЗ туберкулезом органов дыхания бацилловыделители составили 77 (32,2%) человек, 59 человек имели подтвержденные полости распада (из них врачей 8, средних медицинских работников 21, санитарок 10); у 27 (10,2%) человек выявлен внелегочной туберкулез.

Структура больных внелегочными формами туберкулеза представлена на рисунке, из которого видно, что наиболее часто выявлялся туберкулез мочеполовой системы — 55,6% случаев, что совпадает со структурой заболеваемости населения.

В возрасте 18–24 года РЗ было 59 человек, 25–29 лет — 75 человек, 30–39 лет — 60 человек, 40–49 лет — 44 человека, 50–59 лет — 21 человек, 60 и старше — 7 человек. Таким образом, 134 (50,4%) человека заболели туберкулезом в возрасте 18–29 лет, т.е. вероятнее всего заболевание возникло в период первичного инфицирования, что подтверждается данными о туберкулиновой чувствительности. Учитывая высокую степень вторичной лекарственной устойчивости туберкулеза в настоящее время,

вероятность первичной лекарственной устойчивости у этих больных также высока и поэтому в большинстве случаев требуется лечение резервными препаратами, что связано со значительными экономическими затратами. Во всех возрастных категориях преобладали женщины, что отражает общую тенденцию заболеваний туберкулезом РЗ.

Среди всех заболевших РЗ противотуберкулезных учреждений составили 34 (12,8%) человека, при этом 32 медицинских работника (врачи, медицинские сестры, санитарки). По учреждениям общей лечебной сети заболевшие распределились следующим образом: районные больницы и городские поликлиники 208 (78,2%) заболевших, из них непосредственно медицинских работников 188 (90,4%), работников центров санитарно-эпидемиологического надзора 4 (3 врача, 1 санитарка), работников бюро судебно-медицинских экспертиз 20 (7,5%) человек, в том числе 8 врачей, 1 медицинская сестра, 3 санитарки, 7 лаборантов, 1 медицинский регистратор.

При проведении анализа всех впервые выявленных больных мы разделили их на РЗ и медицинских работников, так как эти 2 категории имеют разную сте-

Таблица 2

Туберкулез у работников здравоохранения, выявленный при профилактических осмотрах и при обращении

Показатель	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	2000 г.	Всего
Заболевшие работники здравоохранения:	48	53	56	58	57	266
выявлено при профосмотре:						
абс.	23	29	32	41	26	151
%	47,9	54,7	57,1	70,7	51,0	56,7
выявлено при обращении:						
абс.	25	24	24	17	25	115
%	52,1	45,3	42,9	29,3	49,0	43,3



Рис. Распределение внелегочного туберкулеза у работников здравоохранения за 1996–2000 г.

пень контакта с больными и в связи с этим отличаются по эпидемиологической опасности для населения.

Существующая статистика регистрирует случаи заболевания туберкулезом всех работников системы здравоохранения, а не только медицинских работников. Необходимо учесть, что в нашей стране заболевание туберкулезом считается профессиональным в основном только для сотрудников противотуберкулезных учреждений. За рубежом, из-за отсутствия специальности "фтизиатрия", заболевание туберкулезом для всех медицинских работников считается профессиональным. Поэтому целесообразно в нашей стране ввести термин "заболеваемость туберкулезом работников системы здравоохранения". При этом мы разделили по риску контакта с туберкулезными больными всех РЗ на 4 категории.

1. Медицинские работники, непосредственно оказывающие медицинские услуги больным туберкулезом, т.е. врачи, средний и младший медицинский персонал противотуберкулезных учреждений, постоянно контактирующие с больными.
 2. Работники противотуберкулезных учреждений, не оказывающие непосредственно медицинских услуг больным туберкулезом, но риск контакта которых с туберкулезом выше, чем среди остального населения.
 3. Медицинские работники лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), участвующие в диагностике и лечении заболеваний, под маской которых может протекать туберкулез, т.е. они контактируют с больными туберкулезом в период их первичного обращения в ЛПУ, когда диагноз туберкулеза не установлен (например, врачи-терапевты) или медицинские работники, оказывающие помощь больным, не зная, что они страдают активным туберкулезом (врачи-стоматологи); медицинские и иные работники патолого-анатомической и судебно-медицинской службы, которые контактируют с патологическим материалом (загрязненная микобактериями туберкулеза одежда, аутопсия трупов людей как известных, так и неизвестных в противотуберкулезных диспансерах).
 4. Остальные работники системы здравоохранения, не контактирующие непосредственно с больными туберкулезом в учреждениях здравоохранения.
- Нами были выделены следующие группы риска,

представляющие опасность для населения из-за возможности распространения туберкулезной инфекции: медицинские работники, работающие в родильных домах, женских консультациях, в детских поликлиниках, в стоматологической службе. Нами было выявлено, что среди РЗ 5 больных работали в родильных домах, из них 3 с бациллярными формами туберкулеза.

В детской сети заболело 8 человек, из них у 2 больных выявлено бацилловыделение.

Двое заболевших РЗ работали в школе, при этом у врача-педиатра установлен инфильтративный туберкулез легких с бацилловыделением.

В отдельную группу мы попытались выделить работников стоматологической службы, так как, учитывая специфику их работы, проблема перекрестного заражения становится все более актуальной. За указанный период заболело туберкулезом 6 медицинских работников стоматологических учреждений, из них 3 врача имели деструктивный туберкулез легких с бацилловыделением.

Материалы нашего исследования показали, что заболевание туберкулезом может возникнуть у медицинских работников в период между двумя флюорографическими обследованиями, проведенными с интервалом 1 год. При этом деструктивные формы туберкулеза с бацилловыделением выявлены в 31 (27,7%) случае. Установлено, что медицинские работники, у которых заболевание по данным за 1999 г. в 70,7% выявлено при профессиональном осмотре, не предъявляли жалоб, т.е. они не знали о своей болезни. В этой ситуации больные туберкулезом медицинские работники уже сами представляют угрозу для пациентов ЛПУ, особенно при контакте с детьми, в большинстве неинфицированных туберкулезом. Особую угрозу представляют врачи-стоматологи, которые в силу особенностей работы имеют близкий контакт с пациентами.

Дальнейший анализ показал, что эффективность лечения больных медицинских работников не отличается от эффективности лечения остального населения.

Более высокая эффективность лечения, на наш взгляд, обусловлена более высоким социальным статусом медицинских работников, пониманием необходимости длительного лечения и сознания того, что в случае неудачи в лечении возможна потеря профессии.

Выводы

1. Среди 266 работников здравоохранения, заболевших туберкулезом, 246 (92,5%) были медицинскими работниками, которые в силу своей профессиональной деятельности имели контакт с больными туберкулезом.
2. Наиболее часто заболевают медработники в возрасте 18–24 лет, т.е. болезнь возникает в период первичного инфицирования, что удлиняет сроки лечения патологического процесса и увеличивает возможность хронического, волнообразного его течения из-за возможного наличия первичной лекарственной устойчивости.

3. В связи с тем что заболевание туберкулезом может возникнуть у медицинских работников в период между двумя флюорографическими обследованиями, проведенными с интервалом 1 год, ввести для них обязательное прохождение флюорографического обследования 2 раза в год и утвердить это приказом по Министерству здравоохранения Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хоменко А.Г. Туберкулез вчера, сегодня и завтра. Пробл. туб. 1997; 6: 9–11.

2. Еремеев В.В. Новая противотуберкулезная вакцина: мечта или реальность? Пробл. туб. 2001; 1: 53–55.
3. Curtis A.B., McCray E., Pratt R., Onorato I.M. Tuberculosis among health care workers (HCWs) in the United States, 1994–1997: Abstr. 30th IUATLD World Conf. Lung Health, Madrid, 14–18 Sept., 1999. Int. J. Tuberc. and Lung Dis. 1999; 3 (9, suppl.1): 175.
4. Garrett D.O., Roth V., Laserson K. et al. Risk of nosocomial acquisition of Mycobacterium tuberculosis infection among healthcare workers at a Brazilian hospital: Abstr. Ibid. 177.
5. Davis Y.M., McCray E., Onorato I.M., Cardo D. Tuberculin skin test (TST) surveillance of hospital health-care workers (HCWs). Ibid. 175–176.

Поступила 03.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–053.9

С.Я.Батагов, В.И.Трофимов, В.И.Немцов, Т.Л.Качанова,
Н.А.Пащенко, Ю.М.Илькович

ОСОБЕННОСТИ СВОЕОБРАЗИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ГЕРИАТРИЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

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

PECULIARITIES OF BRONCHIAL ASTHMA MANIFESTATIONS IN GERIATRIC PATIENTS

S.Ya.Batagov, V.I.Trofimov, V.I.Nemtsov, T.L.Kachanova, N.A.Paschenko, Yu.M.Ilkovich

Summary

Results of clinical, laboratory and instrumental examinations of 883 patients with bronchial asthma are given. 347 of the patients were elderly or senile; 322 parameters for each patient were taken into account. The material was processed with a mathematical method of COMOD systemic modelling technology. A reliable correlation between the "Peculiarity of bronchial asthma" parameter and 40 parameters of the geriatric patients' status was revealed. A complex of reliably interrelated parameters providing the particularities of bronchial asthma manifestations in elderly and senile patients was established. Based on these data conclusions about arising mechanisms of bronchial asthma peculiarities in elderly patients were made.

Резюме

Проведен анализ клинических и лабораторно-инструментальных исследований 883 больных бронхиальной астмой, из них 347 пожилого и старческого возраста (322 показателя состояния у одного больного). Материал обработан с помощью математического метода системного моделирования СОМОД-технологии. Выявлена достоверная связь показателя "особенности бронхиальной астмы" в гериатрическом возрасте с 40 показателями состояния больных. Установлена совокупность достоверно взаимосвязанных показателей, обуславливающих своеобразие проявлений бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте. На основе полученных данных сделаны выводы о механизмах формирования особенностей бронхиальной астмы у гериатрических больных.

Диагностика и лечение больных бронхиальной астмой (БА) гериатрического возраста представляет большие трудности вследствие нетипичности ее течения [4,12,13]. Вместе с тем в пожилом возрасте отмечается высокая распространенность данного заболевания [7,11].

В работе изучены особенности БА у 883 больных, из них гериатрического возраста 347 больных БА,

других возрастных периодов (контрольные группы) 536 пациентов. Пожилого возраста (60 лет — 74 года, средний возраст $65,5 \pm 0,27$ года) было 274 больных, старческого (75–89 лет, средний возраст $77,37 \pm 0,32$ года) — 73 пациента. Группу больных БА молодого возраста (18–29 лет, $23,40 \pm 0,44$ года) составили 87 пациентов, зрелого (30–44 года, $37,45 \pm 0,3$ года) — 210 больных, среднего возраста (45–59 лет,

50,11±0,23 года) — 239 пациентов. Больные БА контрольных групп обследовались в клинике по так называемому полному исследовательскому комплексу. Проведен анализ результатов комплексных клинических и лабораторно-инструментальных исследований, включающих 322 показателя состояния у одного больного. Вся база данных обработана новым математическим методом системного моделирования, разработанным сотрудниками Санкт-Петербургского электротехнического университета, — СОМОД-технологией.

Установлено, что у большей части пожилых больных БА — 63,19% (62,87% пожилых и 64,38% старческого возраста) отсутствовали типичные приступы удушья. При этом у большинства больных БА особенности клинических проявлений возникали не в дебюте, а появлялись с течением заболевания. Так, отсутствие типичных приступов БА встречалось достоверно чаще в группе пожилых пациентов с дебютом БА до 60 лет (67,79%) по сравнению с больными, у которых заболевание развилось в возрасте 60 лет и старше (54,9%).

Выделены следующие особенности клинических проявлений БА у больных пожилого и старческого возраста, не имевших развернутых приступов заболевания (в порядке частоты их встречаемости):

1. Эпизоды дыхательного дискомфорта — у 58,45% пациентов (в пожилом возрасте — 58,72%, старческом — 57,45%);
2. Смешанная (инспираторная и экспираторная с преобладанием последней) одышка, также носящая приступообразный характер — 22,83% (в пожилом возрасте — 22,67%, старческом — 23,4%);
3. Постоянное затруднение дыхания с удлиненным выдохом — 12,79% (в пожилом возрасте — 12,21%, старческом — 14,89%), что говорит о возможности бесприступной астмы у герiatricеских больных;
4. Приступообразный кашель с экспираторной одышкой — 5,94% (в пожилом возрасте — 6,40%, старческом — 4,26%).

Результаты математической обработки полученного материала с помощью СОМОД-технологии показали, что особенности БА в герiatricеском возрасте оказались достоверно ($p \leq 0,05$) связаны с 40 показателями состояния больных.

Установлена достоверная связь показателя "особенности проявления БА" в герiatricеском возрасте с длительностью течения заболевания (3 года и более), а также с таким проявлением БА в пожилом и старческом возрасте, как клинически выраженная гиперреактивность бронхов, когда приступы удушья, затрудненного дыхания у больных возникали при вдыхании резких запахов, холодного воздуха, изменении метеоусловий. Она нарастала с возрастом, достигая максимума у пожилых больных (66,28%), что достоверно больше по сравнению с пациентами молодого (27,35%), зрелого (25,42%) и среднего возраста (36,23%). Таким образом, клинически выраженная гиперреактивность бронхов является характерным признаком БА в герiatricеском возрасте.

Подтверждением данного феномена служит выявление достоверной ($p < 0,05$) связи показателя "особенности проявления БА" с параметрами функции внешнего дыхания, указывающими на значительный вклад в бронхообструктивный синдром бронхоспастического компонента у герiatricеских больных БА. Так, после ингаляции беротека прирост ОФВ₁ составил 34,7±2,5 и 34,6±5,7% соответственно в группах больных пожилого и старческого возраста, увеличение SGaw — соответственно 73,2±5,5% и 81,9±12%, а прирост VE₅₀ — соответственно 55,4±4,7 и 71,1±11,1%, VE₇₅ — соответственно 43,3±3,8 и 45,4±11,3%. В целом у большей части пациентов — 64,6% пожилого и 73,5% старческого возраста — выявлен выраженный бронхоспазм, а умеренный соответственно у 31,7 и 26,5% больных. Чаще всего имела место частично обратимая обструкция соответственно в 76,2 и 85,3% с сохранением ее на уровне периферических бронхов, особенно у больных старческого возраста и с поздним (60 лет и старше) дебютом БА. Полностью обратимые изменения определялись у пожилых (в 20,1%) и больных старческого возраста (в 11,7%). Гипоксемия выявлена у 74,2% больных БА герiatricеского возраста (у пожилых 72,9±0,7 мм рт.ст., в старческом возрасте 74,4±1,6 мм рт.ст.) и сохранялась у такого же количества больных (74,5%) после ингаляции беротека.

Установлено несоответствие между выраженными бронхообструктивными нарушениями по данным ФВД и незначительными признаками бронхиальной обструкции или их отсутствием при объективном осмотре, которое наблюдалось у 83,6% герiatricеских больных (83,2% пожилого и 89% старческого возраста).

Показатель "особенности БА" у герiatricеских больных оказался достоверно ($p < 0,05$) связанным с данными цитологического анализа бронхиальных смывов, характеризующими своеобразие воспалительного процесса в бронхах в пожилом и старческом возрасте.

У больных БА герiatricеского возраста установлено снижение в бронхиальных смывах содержания клеток эпителия бронхов до 30,8±4,1%, что достоверно меньше по сравнению с группами пациентов молодого (51,9±4,1%, $p < 0,001$), зрелого (54,1±2,7%, $p < 0,001$), среднего возраста (63,5±2,3%, $p < 0,001$). Это может объясняться атрофическими процессами в слизистой оболочке бронхов, подтвержденными при фибробронхоскопическом исследовании. Однако содержание их оставалось достаточно высоким, что наряду с увеличением в бронхиальных смывах у герiatricеских больных базальных клеток до 2,6±0,6% при сравнении с больными молодого (1,60±0,89), зрелого (0,3±0,11%, $p < 0,001$) и среднего возраста (0,6±0,3%, $p < 0,01$) указывает на наличие десквамативного процесса.

Особенностью герiatricеских больных БА явилось увеличение в их бронхиальных смывах содержания эозинофилов (в среднем 10,5±1,6%), что достоверно выше по сравнению с больными БА молодого возраста.

та ($5,48 \pm 1,39\%$, $p < 0,05$), зрелого ($5,43 \pm 1,08\%$, $p < 0,05$), среднего возраста ($4,66 \pm 0,90\%$, $p < 0,01$). При этом, эозинофилия — до 4% выявлена у 35,48%, умеренная эозинофилия (от 4 до 12%) — у 29,03% и выраженная (от 12 до 40%) — у 35,48% гериатрических больных БА.

Еще одной особенностью гериатрических больных БА явилось достоверное, более высокое содержание лимфоцитов в бронхиальных смывах ($4,45 \pm 0,58\%$) по сравнению с больными молодого ($0,83 \pm 0,20\%$, $p < 0,001$), зрелого ($1,18 \pm 0,22\%$, $p < 0,001$), среднего возраста ($0,74 \pm 0,14\%$, $p < 0,001$). У 57,69% больных эозинофилия сочеталась с лимфоцитозом.

Кроме того, имела место тенденция к увеличению сегментоядерных нейтрофилов, а также сохранения макрофагальной реакции.

В гериатрическом возрасте определено 15 различных сочетаний-вариантов воспаления, что в 2,5 раза больше, чем у больных БА допензионного возраста, у которых описано 7 вариантов [8]. Это указывает на значительную гетерогенность воспалительных изменений у больных БА пожилого и старческого возраста.

Принимая во внимание важную роль различных клеточных элементов, участвующих в воспалении, — эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофилов в развитии неспецифической гиперреактивности бронхов, имеющиеся у гериатрических больных БА особенности клеточного состава содержимого бронхов в сочетании с десквамативным процессом на фоне атрофии слизистой бронхов могут являться факторами, обуславливающими наряду с другими причинами наличие у пациентов клинически выраженной гиперреактивности бронхов.

Показатель "особенности БА" был достоверно ($p < 0,05$) связан с эозинофилией периферической крови, которая составила в пожилом возрасте $6,08 \pm 0,33\%$, а в старческом $4,83 \pm 0,60\%$. При этом у 47,65% больных эозинофилия крови превышала 4%, в том числе высокий уровень эозинофилии — от 9 до 27% наблюдался у 22,06% больных БА гериатрического возраста.

Установлена достоверная связь показателя "особенности БА" в гериатрическом возрасте с показателями коагуляционного звена гемостаза. Так, у 61,5% больных БА пожилого и старческого возраста выявлены гиперкоагуляционные нарушения вплоть до развития латентного ДВС-синдрома [3]. Кроме того, определены достоверные связи особенностей БА с диспротеинемией и дислипидемией (увеличение атерогенного индекса более 3,2). Все это не может не приводить к повышению вязкости крови и ухудшению микроциркуляции и не исключает наличия у гериатрических больных БА сосудистого варианта, также определяющего особенности БА у пациентов пожилого и старческого возраста. На этом фоне могут легко развиваться тромботические процессы в различных сосудах. Наличие же стойкой гипоксемии, как было установлено при исследовании газового состава крови, не исчезающей после ингаляции

беротека, усугубляет ишемию органов. Все это в совокупности может явиться причиной летальных исходов многих пациентов БА пожилого и старческого возраста [3].

У 62,7% гериатрических больных БА установлено снижение содержания уровня 11-ОКС в периферической крови: от 300,40 до 71,66 нмоль/л. Клинический анализ показал, что у таких больных отсутствовало легкое течение БА, преобладающим было тяжелое течение (63,83%), что достоверно ($p < 0,001$) больше, чем в целом по гериатрической группе больных. У этих пациентов достоверно чаще (80,85%, $p < 0,01$) определялось отсутствие типичных приступов удушья по сравнению с общей группой гериатрических больных — 63,19%. В этой группе было больше больных (74,47%) с клинически выраженной гиперреактивностью бронхов, чем в целом у пациентов гериатрического возраста (66,28%). Вместе с тем установлено, что наличие глюкокортикостероидной недостаточности является одним из механизмов, приводящим к развитию гиперреактивности бронхиального дерева [9]. Таким образом, выявленная у больных БА гериатрического возраста глюкокортикостероидная недостаточность вносит свой вклад в формирование клинически выраженной гиперреактивности бронхов, являясь одним из серьезных факторов в генезе и развитии БА у данного контингента больных.

С показателем "особенности БА" в гериатрическом возрасте установлена достоверная связь наличия заболеваний, которые могут приводить к левожелудочковой сердечной недостаточности. Указанный показатель также достоверно связан с данными объективного исследования больного, а также с параметрами эхокардиограммы, характеризующими наличие недостаточности левого желудочка. Вместе с тем по данным эхокардиографического исследования снижение систолической функции левого желудочка установлено только у 16,7% больных, а диастолической — у 11,5% с отсутствием типичных приступов БА. Поэтому только снижением функции левого желудочка объяснить особенности проявления БА в гериатрическом возрасте не представляется возможным. Однако характер сопутствующей патологии следует учитывать, поскольку, как показали наблюдения за больными, при несвоевременно купируемом обострении БА она во многом определяет течение основного заболевания. Наличие мультиморбидности является особенностью больных БА гериатрического возраста. Выявлен высокий процент гериатрических больных БА, имевших сердечно-сосудистые заболевания: 69,45% ишемическую болезнь сердца, 57,06% гипертоническую болезнь, 20,46% хроническую цереброваскулярную недостаточность. Причем 4,65% пожилых и 12,5% больных БА старческого возраста ранее перенесли инфаркт миокарда до 2–3 раз. Наибольшая частота осложнений в анамнезе со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркты миокарда, инсульты и др.) выявлялась у больных с дебютом БА

в гериатрическом возрасте. Это свидетельствует о том, что БА, развившаяся в возрасте 60 лет и старше, возникает нередко уже на фоне серьезной сердечно-сосудистой патологии. Как показали наблюдения, наличие мультиморбидности у больных БА гериатрического профиля нивелирует и видоизменяет клинику самой БА. Клинические проявления сопутствующих заболеваний, особенно ИБС, цереброваскулярной недостаточности и других, могут выходить на первый план, способствуя несвоевременной диагностике обострений БА. У больных гериатрического возраста при обострении БА быстро развивается сердечная декомпенсация, что в свою очередь усугубляет нарушения функции внешнего дыхания, поддерживая более тяжелое течение заболевания. Формируется так называемый синдром взаимного отягощения [5]. Тем самым мультиморбидность у больных БА пожилого и старческого возраста создает "порочный круг", обуславливающий наряду с другими факторами особенности клинических проявлений БА у гериатрических больных.

Сопоставления жалоб больных и данных объективного исследования показали, что как в пожилом, так и старческом возрасте около 30% пациентов предъявляли жалобы не соответствующие их более тяжелому состоянию. Необходимо отметить важные особенности пациентов БА старческого возраста: из них 70% практически ежедневно предъявляли новые жалобы, связанные с сопутствующими заболеваниями, их декомпенсацией на фоне обострения БА, а субъективные ощущения бронхиальной обструкции уходили на второй план или вообще не упоминались больными, что не только осложняло диагностику, но и могло увести от первопричины этих явлений — обострения БА и затруднить купирование бронхообструктивного синдрома.

Другой особенностью больных БА гериатрического возраста явилось развитие в стационаре у каждого десятого больного суперинфекции, чаще в виде острой респираторной вирусной инфекции, реже пневмонии. Возникновение ее отмечалось в среднем через $20,97 \pm 2,09$ дня пребывания в стационаре, что усугубляло течение БА, вело к нарастанию легочной и легочно-сердечной недостаточности вплоть до наступления летального исхода на высоте интоксикации. Внутрибольничная инфекция как серьезная проблема обсуждается в настоящее время гериатрами [6].

Анализ клинко-патогенетических вариантов показал, что наиболее часто в гериатрическом возрасте встречаются следующие из них: инфекционно-зависимый — 92,51%, атопический — 51,59%, дисгормональный (гормонозависимый) — 41,79%, нервно-психический — 31,99%. Холинергический вариант без развернутой картины "влажной астмы" можно было заподозрить у 2,31% больных. Аспириновая триада выявлена у 12,39% больных. Она встречалась достоверно чаще у больных с дебютом БА до 60 лет — (15,46%), чем у пациентов с развитием заболевания в 60 лет и старше — 7,84% ($p < 0,05$). При

этом по сравнению с пациентами допензионного возраста у гериатрических больных БА увеличивалась частота инфекционно-зависимого с 41,90 до 92,51% ($p < 0,001$), дисгормонального с 11,11 до 41,79% ($p < 0,001$) и нервно-психического с 18,8 до 31,99% ($p < 0,001$) клинко-патогенетических вариантов. Однако изолированно у больных БА гериатрического возраста встречались только инфекционно-зависимый (17,25%) и атопический (1,75%) варианты с достоверно меньшей частотой, чем у больных допензионного возраста, у которых они определялись соответственно в 24,24% ($p < 0,05$) и 17,7% ($p < 0,001$). Более характерным (в 79,25%) оказалось сочетание клинко-патогенетических вариантов в различных комбинациях: до 25 у больных пожилого возраста и 13 — старческого. Это указывает на гетерогенность БА и более тяжелое течение заболевания [10]. Действительно, у 97,12% больных гериатрического возраста имело место среднее и тяжелое течение заболевания. БА, развившаяся непосредственно в гериатрическом возрасте (60 лет и старше), у 52,94% больных сразу принимала тяжелое течение.

Разбирая особенности инфекционно-зависимого варианта и непосредственно частоты высеваемости из мокроты или бронхиальных смывов микрофлоры, следует отметить, что у пациентов БА пожилого и старческого возраста определялось увеличение выделения из бронхиального дерева непатогенных и условно-патогенных микроорганизмов. У 48,15% больных БА гериатрического возраста выявлена микотическая инфекция, вызываемая чаще всего грибами рода *Candida*.

Установлено, что при обострении очагов инфекции и определении активности воспалительного процесса в пожилом и старческом возрасте нельзя ориентироваться только на клинический анализ крови, изменений которого может и не быть. Мало информативными и незначительными оказались изменения сиаловых кислот. Из биохимических исследований показательным было появление С-реактивного белка от + до ++ у 44,55% больных, увеличение α_2 -глобулинов (выше 10%) у 54,36% пациентов, снижение альбумино-глобулинового коэффициента в 49,67% менее 1,2 и еще у 25,83% больных от 1,43 до 1,2.

Если атопический клинко-патогенетический вариант изолированно встречался редко, то в сочетании с другими вариантами он выявлялся у 51,59% гериатрических больных. Вне зависимости от времени дебюта заболевания у них чаще всего определялись лекарственная и пищевая непереносимость, бытовая аллергия.

Полученные данные указывают на то, что не только инфекционная зависимость (как принято считать), но и атопия имеет немаловажное значение у больных БА гериатрического возраста.

Показатель "особенности БА" в пожилом возрасте оказался достоверно ($p < 0,05$) связан с продолжительностью (более года) приема системных глюкокортикостероидов.

Таким образом, метод системного моделирования: СОМОД-технология выявил совокупность достоверно взаимосвязанных показателей, определяющих особенности БА в пожилом и старческом возрасте, и позволил установить, что они обусловлены многофакторными влияниями.

На основе полученных результатов и с учетом данных литературы можно сделать выводы о причинах формирования особенностей БА у гериатрических больных. Они развиваются на фоне инволютивных морфофункциональных изменений в бронхах, возникая не сразу, а в среднем не менее чем через 3 года после дебюта БА и через 1 год на фоне приема глюкокортикостероидных препаратов. Особенности БА у гериатрических больных возникают при присоединении аутоиммунного компонента [2] с нарушениями микроциркуляции, чему способствуют гиперкоагуляционный синдром, диспротеинемия и дислипидемия. Характерен своеобразный многофакторный клеточный состав воспаления в бронхах с десквамативным процессом на фоне атрофии слизистой оболочки, что в сочетании с глюкокортикоидной недостаточностью и гиперхолинергией [1] приводит к клинически выраженной гиперреактивности бронхов. В своеобразие проявлений БА вносит вклад наличие отечного компонента бронхиальной обструкции [1,2] с преобладанием бронхоспазма и его лабильностью. Мультиморбидность патологии также имеет значение в развитии особенностей БА в пожилом и старческом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.Г. Клинические проявления бронхиальной астмы. Тер. арх. 1992; 64 (12): 62–66.
2. Батагов С.Я., Немцов В.И., Трофимов В.И. и др. Возрастные особенности течения бронхиальной астмы. Клин. геронтол. 1997; 3: 36–39.
3. Батагов С.Я. Особенности течения бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1999.
4. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения. Пульмонология 1996; Прил.: 1–165.
5. Дворецкий Л.И. Некоторые аспекты ведения пожилого больного с заболеваниями легких. Клин. геронтол. 1995; 3: 3–7.
6. Дворецкий Л.И. Пожилой больной в практике терапевта. Рус. мед. журн. 1997; 5 (20. Гериатрия): 1299–1305.
7. Лешукович Ю.В. Типовая эпидемиологическая характеристика основных форм ХНЗЛ у взрослых. Пульмонология 1994; 3: 57–62.
8. Немцов В.И. Концептуальные модели различных вариантов бронхиальной астмы на основе нового метода системного моделирования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1995.
9. Трофимов В.И. Влияние нарушений глюкокортикоидного гомеостаза на чувствительность и реактивность бронхов на различных этапах развития бронхиальной астмы. Пульмонология 1992; 1: 17–20.
10. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма. СПб: Медицинское информационное агентство; 1996.
11. Bauer B.A., Reed C.E., Yunginger J.W. et al. Incidence and outcomes of asthma in the elderly. A population-based study in Rochester, Minnesota. Chest 1997; 111 (2): 303–310.
12. Interiano B., Guntupalli K.K. Clinical aspects of asthma. Curr. Opin. Pulmon. Med. 1996; 2 (1): 60–65.
13. Smyrniotis N.A. Asthma: a six-part strategy for managing older patients. Geriatrics 1997; 52 (2): 36–40, 42–44.

Поступила 16.03.01

© БЕЛЕВСКИЙ А.С., МЕЩЕРЯКОВА Н.Н., 2003

УДК 616.248–085.234.032.23

А.С.Белевский, Н.Н.Мещерякова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ КООПЕРАТИВНОСТИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ДОСТАВКИ ДОЗИРОВАННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

A COMPARATIVE CHARACTERIZATION OF COOPERATION AND QUALITY OF LIFE OF BRONCHIAL
ASTHMA PATIENTS USING DIFFERENT DOSED AEROSOL DELIVERY SYSTEMS

A.S.Belevsky, N.N.Mescheryakova

Summary

Therapy efficacy depends directly on a patient's keeping of all medical recommendations. The concept of cooperation between a patient and a doctor is quite new in the medicine. The "compliance" term used before can not reproduce relations between a patient and a doctor or between a patient or a healthcare system in detail; it is relevant to a patient's attachment to a treatment mode. This fact made to seek new ways describing the cooperation of a patient and a doctor and resulted in creation of the "cooperation" term and IcBA-50 questionnaire.

The cooperation should obviously change when applying new BA therapeutic or detecting techniques. Taking into account supply of new aerosol drug delivery systems to the home pharmaceutical market it was reasonable to study dynamically the cooperation and the quality of life (QL) under patients' transferring to such the drugs.

The cooperation was evaluated using the IcBA-50 questionnaire which includes 50 points to quantify the cooperation according to 8 principal criteria and a ratings sum method. The QL was assessed using the SF-36 questionnaire including 36 points and 7 criteria.

The present work shows that the most convenient drug delivery systems and dosing mode can considerably increase a patient's cooperation and QL. But such important points as a patient's keeping of a doctor's recommendations and factors influencing cooperation of a patient and a doctor were not involved in the study of the QL. Results allowed to define a doctor's principal actions to optimize his cooperation with a patient.

Резюме

Эффективность лечения напрямую зависит от соблюдения пациентом всех врачебных рекомендаций. Понятие "кооперативность" (КП) является достаточно новым для медицинской практики. Применяющиеся до настоящего времени понятие "комплаенс" не может полностью отразить особенности взаимоотношения врача и пациента, системы здравоохранения и пациента, описывая только приверженности больного тому или иному способу лечения. Именно это обстоятельство заставило искать новые пути описания процесса сотрудничества врача и больного, что в конечном итоге привело к разработке понятия КП и опросника "Индекс кооперативности при бронхиальной астме" (ИкБа-50).

Очевидно, что КП должна изменяться при внедрении новых методов лечения или диагностики БА. Учитывая поступление на отечественный фармацевтический рынок новых форм доставки лекарственных препаратов в виде аэрозолей, было естественно исследовать изменения КП и качества жизни (КЖ) при переходе на новые пути доставки лекарств в бронхиальное дерево, что и явилось целью данной статьи.

Для оценки КП использовался опросник ИкБа-50, состоящий из 50 вопросов, позволяющих количественно оценить КП по 8 основным критериям, используя метод суммирования рейтингов. Оценка КЖ проводилась по опроснику SF-36, состоящему из 36 вопросов и оценивающегося по 7 критериям.

В данной работе показано, что более удобные формы доставки препарата и режим его дозирования могут существенно повысить КП и КЖ пациента. Однако при исследовании КЖ не находят отражение такие важные факторы, как степень соблюдения пациентом всех врачебных рекомендаций; факторы, влияющие на сотрудничество врача и пациента. Полученные результаты КП позволяют определить основные действия врача по оптимизации своего сотрудничества с пациентом.

Бронхиальная астма, являясь одним из самых распространенных аллергических заболеваний, представляет собой не только медицинскую, но и социально-экономическую, общегуманитарную проблему [11]. Дыхательный дискомфорт и высшая форма его проявления — удушье, сопровождающееся страхом смерти, постоянное ожидание приступа, привязанность к определенным лекарствам, с одной стороны, и боязнь применения лекарств, с другой, — все это и многое другое снижает качество жизни больных бронхиальной астмой [13,15,20]. Кроме того, являясь хроническим заболеванием, склонным к прогрессированию и протекающим с обострениями, бронхиальная астма приводит к снижению возможностей человека из-за ограничения всех составляющих (физических, психических, социальных) нормальной жизни [3,5,8,25,26]. Исчезновение (ослабление) симптомов и нормализация клинико-лабораторных показателей являются лишь одной из задач, стоящих перед врачом. Целью лечения любого заболевания следует считать повышение качества жизни больного человека на фоне положительной клинической динамики [10,17].

Качество жизни (КЖ) — интегральный показатель, отражающий степень адаптации человека к бо-

лезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому положению [21,22,29]. ВОЗ рекомендует определять КЖ как субъективное соотношение положения индивидуума в жизни общества с учетом культуры и систем ценностей этого общества с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью общего неустройства [23,30]. Другими словами, КЖ — степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках общества [11].

За последнее время значительно вырос интерес отечественных ученых к понятию КЖ, которое из бытового превратился в предмет научных исследований, в показатель, имеющий свои методы определения и критерии количественной оценки.

Для оценки КЖ используют множество разнообразных опросников, однако применяемые в западных исследованиях методики (опросники) нуждаются в языковой адаптации к русскоязычным пульмонологическим пациентам, а также на сегодняшний день зарубежные работы по оценке КЖ больных бронхиальной астмой проходят в рамках клинических испытаний фармакологических препаратов [24,27]. В НИИ пульмонологии Минздрава РФ в настоящее

время используются адаптированные к русскоязычным больным международные опросники оценки КЖ больных астмой (опросники SF-36, AQLQ). В этих опросниках оценка КЖ больных астмой позволяет более точно определять эффективность противоастматических лечебных программ с учетом их влияния на медико-социальный статус больных, что позволяет оптимизировать врачебную тактику для улучшения результатов лечения, укрепления психоэмоциональной сферы пациента и повышения его социальной активности [18].

Часто в опросниках КЖ используют функциональный статус в качестве индикатора КЖ (функциональный статус—способность индивидуума в данное время выполнить задание или функцию, которые имеют практический результат), но при этом не учитывают психоэмоциональное состояние пациента, уровень его независимости, общественное положение и другие составляющие полноценной жизни. Мало изучен вопрос взаимосвязи медико-социального статуса больных и уровня их КЖ [4,19,28]. Также часто используют КЖ как критерий оценки степени тяжести заболевания, что является ошибкой, так как КЖ отражает оценку самим пациентом своего заболевания независимо от его тяжести. Обычно при оценки КЖ пациент отвечает по крайней мере дважды на вопросы опросника: до лечения и после лечения. Однако нередко встречается ситуация, когда после лечения больному становится значительно лучше (что можно оценить по клинической картине, обследованиям), но он считает, что его состояние не изменилось, так как с улучшением состояния увеличиваются его потребности. Кроме того, чем ниже стоит человек в своем социальном развитии, тем проще его потребности, следовательно, возможности их удовлетворять будут выше, а значит и КЖ такого пациента будет выше по сравнению с более развитыми личностями. Этого нельзя не учитывать при проведении исследования. Поэтому не всегда по показанию КЖ можно точно судить о состоянии больного. Вышеуказанные обстоятельства побудили нас разработать понятие кооперативности (КП).

Эффективность лечения напрямую зависит от соблюдения пациентом всех врачебных рекомендаций [1,2,6]. Используемое в зарубежной литературе понятие комплаентности (*compliance*) характеризует только сам факт выполнения (невыполнения) пациентом рекомендаций, причем, как правило, в рамках конкретного метода лечения или лекарственного препарата [14,16,18]. При этом не оценивается степень соблюдения всего комплекса лечебных мероприятий. Кроме этого, остаются неизученными факторы, препятствующие тесному сотрудничеству врача и пациента, выявление и последующее устранение которых способно повысить как эффективность лечения, так и уровень КЖ больных [9]. Учитывая сказанное, становится очевидным необходимость введения в клиническую практику более широкого понятия, охватывающего все стороны взаимодействия врача и пациента.

Таким образом, понятие КП включает в себя показатель, характеризующий желание и возможность пациента следовать врачебным рекомендациям в полном объеме. Особую актуальность КП приобретает в условиях экономически развивающегося государства, в котором еще не сформирована система эффективного медицинского страхования, а существенная разница в уровне благосостояния граждан определяет неравные исходные возможности получения квалифицированной медицинской помощи. В этой связи важную роль в процессе достижения высокой КП между врачом и пациентом играют этические вопросы [12]. В НИИ пульмонологии несколько лет назад была разработана ситуационно-мотивационная модель формирования КП, объединяющая в себе такие важнейшие составляющие, как осознание опасности, доступность медицинской помощи, потребность пациента в безопасности, выбор адекватной медицинской тактики, получение пациентом удовлетворения от проводимого лечения. Только при соблюдении всех этих условий врач может рассчитывать на высокую КП. Для оценки КП больных бронхиальной астмой применяется специализированный опросник: "Индекс кооперативности при бронхиальной астме" (ИкБа-50). Опросник содержит 50 вопросов, позволяющих количественно оценить КП больных по 8 основным критериям, используя метод суммирования рейтингов. Таким образом, целью исследования явилась оценка влияния оптимизированных способов доставки дозированных аэрозолей на КП и КЖ больных бронхиальной астмой на примере JET-системы и системы Легкое Дыхание.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 60 больных, страдающих астмой атопической формы, средней степени тяжести, средний возраст которых составил 55 лет (от 18 до 74 лет), из них мужчин 23, женщин 37 человек. Больные находились на амбулаторном наблюдении. Все пациенты в момент включения в протокол исследования получали беклометазона дипропионат в обычных дозированных аэрозолях (бекотид, альдецин), в одной дозе которых содержалось 50 мкг препарата. При этом суточная доза составила 800 мкг.

Указанные больные были разделены на 2 группы. 1-я группа, состоящая из 35 пациентов, была переведена на беклометазон в виде дозированного аэрозоля беклоджета, в одной дозе которого содержалось 250 мкг препарата. Препарат больные принимали по схеме: 2 дозы по 250 мкг утром и 1 доза 250 мкг вечером. Таким образом, суточная доза беклометазона составила 750 мкг.

2-я группа, состоящая из 25 человек, была переведена на беклометазон в виде дозированного аэрозоля беклазона Легкое Дыхание. Схема приема такая же, как и при приеме беклоджета (разовая доза 250 мкг, суточная доза 750 мкг).

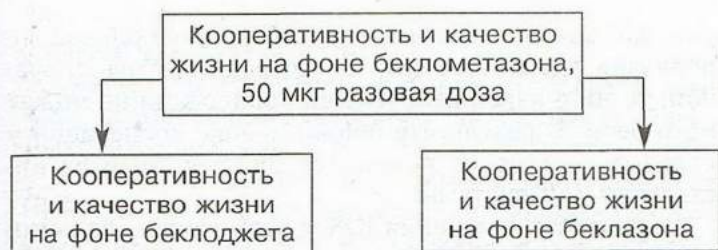


Схема. Исследование кооперативности и качества жизни.

Основные отличия предложенных больным систем доставки беклометазона являются следующие: беклоджет представляет собой дозированный аэрозоль, содержащий 250 мкг препарата в одной дозе со встроенной *JET*-системой — миниатюрным оригинальным спейсером, составляющим единую конструкцию с ингалятором. Беклазон Легкое Дыхание — дозированный аэрозольный ингалятор, из которого высвобождение препарата происходит при маневре вдоха за счет открытого клапана в результате создания во рту пациента отрицательного давления на вдохе.

Исследование КП и КЖ проходило в 2 этапа (см. схему). Первое определение параметров осуществлялось на фоне приема беклометазона с разовой дозой 50 мкг. Второе определение параметров осуществлялось в группах больных через месяц после терапии.

Оценка КП больных была проведена по опроснику ИкБа-50, разработанному в НИИ пульмонологии [7]. Опросник рассчитан на пациентов от 17 лет и старше, страдающих бронхиальной астмой и находящихся на момент опроса под амбулаторным наблюдением. Опросник содержит 50 пунктов (102 вопроса). Расчет производится методом суммирования рейтингов по шкале от 0 до 100%. Критериями опросника являются: ИК (исходная кооперативность) — степень желания пациента следовать врачебным рекомендациям; ОО (осознание опасности) — степень осознания пациентом опасности, которая представляет для его жизни бронхиальная астма; ПБ (потребность в безопасности) — степень, сформированной у пациента потребности в эффективном лечении, ИнФ (информированность) — степень информированности пациентов об основных методах лечения бронхиальной астмы; ДС (доступность средств реализации) — доступность для пациентов основных средств лечения и профилактики астмы, ТК (текущая кооперативность) — степень соблюдения пациентом врачебных рекомендаций на момент опроса, УК (удовлетворение от кооперации) — степень соответствия результатов сотрудничества врача и пациента потребностям последнего; ОИК (общий индекс кооперации) — степень готовности и возможности пациента следовать врачебным рекомендациям в полном объеме; ИС (искренность) — дополнительный критерий, отражающий искренность, с которой пациент отвечает на вопросы опросника.

Исследование КЖ проходило с помощью общего опросника SF-36, состоящего из 36 вопросов объединенных в 11 пунктов. Критериями КЖ по опроснику

SF-36 являются: ФА (физическая активность) — объем повседневной физической нагрузки, которая не ограничена состоянием здоровья; РФ (роль физических проблем в ограничении повседневной деятельности) — степень ограничения повседневной деятельности проблемами здоровья; Б (боль) — оценка объема субъективных болевых ощущений, которые испытывал респондент за последние 4 нед; ОЗ (общее здоровье) — оценка общего состояния здоровья на момент опроса; ЖС (жизнеспособность) — оценка состояния жизненного тонуса за последние 4 нед; СА (социальная активность) — оценка объема социальных связей; РЭ (роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности) — степень ограничения повседневной деятельности эмоциональными проблемами.

Оценка полученных данных проводилась по 100-балльной шкале в условных единицах. Все исследования рассчитывались при помощи компьютерной программы *Statistica for Windows 5.0*.

Результаты

Результаты изменения КП больных бронхиальной астмой при переходе на ингаляторы *JET*-системы приведены в табл. 1.

Анализ результатов в 1-й группе показывает достоверное возрастание информированности пациентов об основных методах лечения и профилактики (ИнФ при первом посещении составляет $45,4 \pm 2,6$, на фоне применения беклоджета $78,5 \pm 3,7$). Это связано с тем, что перед назначением нового препарата больным были разъяснены принципы применения ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС), уточ-

Таблица 1
Изменение КП при переходе на ингаляторы *JET*-системы

Критерий	Больные, получающие беклометазон в разовой дозе 50 мкг (n=35)	Больные, получающие беклоджет в разовой дозе 250 мкг (n=35)	p
ИК	$60,2 \pm 2,6$	$75,6 \pm 3,37$	0,05
ОО	$45,9 \pm 3,74$	$45,1 \pm 4,51$	0,60
ПБ	$63 \pm 2,23$	$69,3 \pm 2,54$	0,17
ИнФ*	$45,4 \pm 2,6$	$78,5 \pm 3,7$	0,05
ДС*	$58,2 \pm 4,6$	$64,5 \pm 3,2$	0,043
ТК*	$42,3 \pm 7,5$	$78,3 \pm 6,3$	0,023
УК*	$57,2 \pm 2,9$	$68,2 \pm 1,87$	0,030
ОИК*	$58,9 \pm 3,5$	$63,2 \pm 2,7$	0,052
ИС	$55,9 \pm 8,2$	$64,3 \pm 8,83$	0,45

Примечание. * — различия между группами достоверны ($p < 0,05$) — здесь и в табл. 2–4.

Таблица 2

Изменение КЖ при переходе на ингаляторы JET-системы

Критерий	Больные, получающие беклометазон в разовой дозе 50 мкг (n=35)	Больные, получающие беклоджет в разовой дозе 250 мкг (n=35)	p
ФА*	56±4,64	83,5±7,07	0,022
РФ*	60±16,32	95±5,04	0,044
Б*	98,8±1,20	98,8±1,20	0,025
ОЗ*	60,4±0,79	64,4±1,30	0,049
ЖС*	38±2,26	58±4,42	0,0005
СА	83,75±6,98	90±5,20	0,13
РЭ	90±5,40	100±4,48	0,3
ПЗ	66,8±3,37	71,2±3,14	0,14
СС*	45±3,33	57,5±3,81	0,01

нены возможные побочные эффекты и пути их уменьшения, показана техника ингаляции. Увеличились критерии доступности медицинской помощи (ДС), повысилась текущая кооперативность больных (ТК). Это было связано с тем, что препарат был выдан пациентам (отпала необходимость в дополнительном приобретении спейсера) и с более простой техникой ингаляции, чем при использовании обычных дозированных аэрозолей. Использование беклоджета повысило удовлетворение больных от кооперации с врачом (УК на фоне обычных дозированных аэрозолей составляло 57,2±2,9, на фоне приема беклоджета — 68,2±1,87), это наиболее важный крите-

рий для достижения высокой КП. Если больной не получает удовлетворение от сотрудничества с врачом, то ни о какой дальнейшей кооперации не может идти речи. В результате общий индекс кооперации у больных достоверно повысился при переходе на ингаляторы JET-системы.

Результаты изменения КЖ у этой группы больных представлены в табл.2.

Анализ полученных данных показывает уменьшение степени ограничения повседневной деятельности проблемами со здоровьем (РФ), оценка больными общего состояния здоровья повышается (ОЗ на фоне обычного дозированного аэрозоля составляла 60,4±0,79, на фоне приема беклоджета — 64,4±1,30). Показатели оценки жизненного тонуса также повысились (ЖС с 38±2,26 повысился на фоне приема беклоджета до 58±4,42). Оценка общего самочувствия пациентов достоверно повысилась (СС на фоне приема обычного дозированного аэрозоля составляла 45±3,33 на фоне приема беклоджета — 57,5±3,81). Показатели психического здоровья, степень ограничения повседневной деятельности эмоциональными проблемами, социальная активность также повысились, однако разница критериев недостоверна (p<0,06).

Результаты изменения кооперативности больных при переходе на беклазон Легкое Дыхание представлены в табл.3.

Особо чувствительными оказались такие критерии, как информированность (ИнФ при первом визите составила 38,2±4,61, на фоне приема беклазона — 58,4±5,02), текущая кооперативность (ТК вначале составляла 50,2±3,75, при повторном визите — 84,5±3,05), удовлетворение пациента от кооперативности с врачом (УК при первичном визите было 62,4±7,3, на фоне приема беклазона — 92,5±8,04). Через месяц после перехода на новое устройство

Таблица 3

Изменение КП при переходе на беклазон Легкое Дыхание

Критерий	Больные, получающие беклометазон в разовой дозе 50 мкг (n=25)	Больные, получающие беклазон Легкое Дыхание в разовой дозе 250 мкг (n=25)	p
ИК	62,3±2,31	78,7±3,25	0,06
ОО	38,4±5,02	43,5±3,75	0,18
ПБ	58,7±3,72	68,2±2,83	0,06
ИнФ*	38,2±4,61	58,4±5,02	0,01
ДС	62,5±2,92	78,4±1,03	0,07
ТК*	50,2±3,75	84,5±3,05	0,02
УК*	62,4±7,3	92,5±8,04	0,04
ОИК*	42,5±6,18	82,5±5,06	0,05
ИС	38,2±4,05	58,7±5,04	0,02

Таблица 4

Изменение КЖ при переходе с обычного дозированного аэрозоля на беклазон Легкое Дыхание

Критерий	Больные, получающие беклометазон в разовой дозе 50 мкг (n=25)	Больные, получающие беклазон Легкое Дыхание в разовой дозе 250 мкг (n=25)	p
ФА*	46,2±6,70	67,1±9,32	0,02
РФ*	25±12,90	88,9±9,93	0,001
Б	83,90±5,32	94,72±4,31	0,6
ОЗ	56,90±3,73	61,63±3,69	0,18
ЖС*	32,45±5,88	61,90±5,40	0,0007
СА*	61,40±6,18	77,2±5,17	0,03
РЭ*	39,36±14,78	76,72±11,72	0,03
ПЗ*	49,27±6,03	67,09±3,61	0,009
СС*	44,90±7,3	62,27±5,06	0,03

ОИК пациентов повысился по сравнению с исходным уровнем и составил 84%.

Результаты изменения КЖ при переходе с обычного дозированного аэрозоля на беклазон Легкое Дыхание приведены в табл.4.

У больных увеличилась физическая активность (ФА с 46 до 67%), в связи с этим уменьшилась роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности. Несколько улучшилось общее здоровье пациента (ОЗ с 56,9 до 61,6%) и состояние жизненного тонуса больного. Учитывая повышение физической активности, повышается социальная активность пациента (СА с 61,4 до 77%), уменьшается роль эмоциональных проблем (РЭ с 39,3 до 76,7%). При сравнении своего самочувствия пациент отмечает его улучшение (СС возрос до 62%). В данном случае повышается ОИК и показатели КЖ.

Обсуждение

Понятие КП является достаточно новым для медицинской практики. Применяющееся до настоящего времени понятие "комплаинс" не может полностью отразить особенности взаимоотношения врача и пациента, системы здравоохранения и пациента, описывая только приверженности больного тому или иному способу лечения. Именно это обстоятельство заставило искать новые пути описания процесса сотрудничества врача и больного, что в конечном итоге привело к разработке понятия "кооперативность" и опросника ИкБа-50, который позволяет оценить уровень кооперации с различных точек зрения между врачом и больным.

Сама структура опросника построена так, что заставляет врача взглянуть более глубоко на проблемы пациента, оценить, насколько больной ориентирован в своем заболевании, как он владеет методами самоведения и самоконтроля, какие проблемы мешают больному достигнуть высокой кооперации и заставляют проводить с пациентом образовательные мероприятия.

Очевидно, что КП должна изменяться при внедрении новых методов лечения и диагностики бронхиальной астмы. Так как в последнее время на отечественном фармацевтическом рынке появились новые формы доставки лекарственных препаратов в форме аэрозолей и порошков для вдыхания, было бы естественно исследовать изменения КП при переходе больных на новые способы доставки лекарств в бронхиальном дереве.

Одной из важных находок данного исследования явилось то, что у больных астмой информированность находится на низком уровне. Однако информированность о существующих методах лечения заболевания является важным условием продуктивного сотрудничества. Низкий показатель ИнФ говорит о плохой ориентированности в методах лечения БА. Переход больных на оптимизированные способы доставки привели к улучшению данного показателя.

Связано ли изменение информированности только с переходом на новые лекарственные формы? Трудно было бы ожидать, что просто применение другого ингалятора привело бы к большей информированности пациентов. Очевидно, что переход на новые формы сопровождался разъяснительной работой врача, что и способствовало повышению уровня КП данного показателя.

Исходно такие показатели, как удовлетворение от кооперации и текущая кооперативность, так же были достаточно низкими. Их повышение на фоне оптимизированных способов доставки связано с более удобным режимом дозирования (ингаляции 2 раза в сутки), а также наличием встроенного спейсера в беклоджете, а в случае с беклазоном спейсер (оптимизатор) прилагался, что способствовало более безопасной терапии. Проведение разъяснительных бесед врача и удобные способы доставки способствовали повышению уровня КП в части как отдельных показателей, так и со стороны ОИК, что и повысило КП между врачом и пациентом.

Что касается КЖ, то в нашем исследовании его показатели по опроснику FS-36 повысились. В то же время следует подчеркнуть, что при исследовании КЖ не находили отражения такие важные факторы, как степень соблюдения пациентом всех врачебных рекомендаций, факторы, влияющие на сотрудничество врача и пациента.

Таким образом, результаты, полученные в данной работе, достаточно убедительно демонстрируют, что КП больного бронхиальной астмой зависит как от информированного влияния лечащего врача, так и выбора способа доставки лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белевский А.С., Булкина Л.С., Княжеская Н.П. Обучение больных бронхиальной астмой как метод улучшения результатов лечения. В кн.: 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.: 1996. № 1123.
2. Буйневич К.А. Руководство к изучению внутренних болезней. Калуга: губернская типолитография: 1909.
3. Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. М.: Медгиз; 1963. 17-39.
4. Гаркалов К.А. Психосоциальное значение астма-школ. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й. М.; 1996. № 125.
5. Кассирский И.А. О врачевании. М.: Медицина; 1970.
6. Пезешкиан Н. Психосоматика и позитивная психотерапия. М.: Медицина; 1996. 33-71.
7. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни и кооперативность больных бронхиальной астмой. Автореф. ... д-ра мед. наук. 2000.
8. Сербский В.П. Руководство к изучению душевных болезней. М.; 1906. 308-451.
9. Федосеев Г.Б., Крякунов К.Н. Лекарственная терапия: что, кому, как, когда, с какой целью? В мире лекарств 2000; 1: 4-8.
10. Фейдман Д., Фрейгер Р. Личность и личностный рост. М.: Изд. Рос. открытого ун-та; 1992.
11. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; 1: 424-429.
12. Юдин Б.Г., Тищенко П.Д., Игнатъев В.Н. Этиологические и правовые проблемы клинических испытаний и научных экспериментов на человеке и животных. М.: РНКБ РАН; 1994.

13. 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.
14. Chemplik F., Doughty A. Objective measurements of compliance in asthma treatment. *Ann. Allergy* 1994; 73: 537–532.
15. Cochrane G.M. Compliance in asthma; a European perspective. *Eur. Respir. J.* 1995; 10 (5): 116–119.
16. Cochrane G.M. Compliance in asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 8 (56): 239–242.
17. Engel G.E. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am. J. Psychiatry* 1980; 137: 535–543.
18. Horn C.R., Clark T.J.H., Cochrane G.M. Compliance with inhaled therapy and morbidity from asthma. *Respir. Med.* 1990; 84: 67–70.
19. Jambon B., Johnson K.I. Individual quality of life and clinical trials. *News Letter QOL* 1997; 17: 2–17.
20. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P. Why quality of life measures should be used in the treatment of patients with respiratory illnesses. *Monaldi Arch. Dis. Chest* 1994; 49: 79–82.
21. Juniper E.F., Guyatt G.H., Willan A., Griffith L.E. Determining a minimal important change in a disease-specific QOL questionnaire. *J. Clin. Epidemiol.* 1994; 47 (1): 81–87.
22. Karnolsky D.F., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in Cancer. In: Maclead C.M., ed. Evaluation of chemotherapeutic agents. Washington: Columbia University Press; 1947. 107–134.
23. Kinsman R.A., Dirks J.F., Dahlem N.W. Noncompliance to prescribed-as-needed medication use in asthma: usage patterns and patient characteristics. *J. Psychosom. Res.* 1980; 24: 97–101.
24. Mahajan P., Okamoto L.J., Schaberg A. Impact of fluticasone propionate powder health-related quality of life in palated quality of life in patients with moderate asthma. *J. Asthma* 1997; 34: 227–234.
25. Maslow A.H. Motivation and personality. New York: Harper & Brothers, 1954. 241–246.
26. McSweeney A.J., Gramt I., Heaton R.K. et al. Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 1982; 142: 473–478.
27. Patrick D. Quality of life and pharmacoeconomic evaluation. *News Letter QOL* 1998; spec. issue: 6–7.
28. Sherbourne C.D. Pain measures. In: Stewart A.L., Ware J.E. et al. Measuring functioning and well-being: The medical outcomes study approach. Durham, N.C.: Duke University Press; 1992.
29. Varshavsky S. Quality of life research in Russia. *News Letter Qol.* 2000; 25: 13.
30. The WHO QOL Group. What Quality of life? *Wld Hlth Forum* 1996; 17 (4): 354–356.

Поступила 30.04.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–085.217.22–07:616.12–092

Л.Л.Бобров, А.Г.Обрезан, В.П.Середа

ВЛИЯНИЕ СИМПАТОМИМЕТИКОВ НА СОСТОЯНИЕ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра общей терапии № 1 Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

AN INFLUENCE OF SYMPATHOMIMETICS ON HEART HAEMODYNAMICS IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

L.L.Bobrov, A.G.Obrezan, V.P.Sereda

Summary

We examined 74 bronchial asthma (BA) patients at different stages of the illness and under sympathomimetics therapy to assess changes in their heart haemodynamics. The patients were undergone echocardiography, doppler echography of intracardiac blood flow, lung function tests. The control group included 36 healthy persons with the appropriate age, weight, height, gender and the arterial blood pressure level. The left ventricle diastolic dysfunction was noted in the BA patients. It was more severe at the BA exacerbation and less in the stable BA and depended on the bronchial obstruction, pulmonary haemodynamics disorders, a structure and a function of the right ventricle and severity of the left ventricle concentric remodelling. Inhalation therapy of bronchial obstruction with 200 mg of Berotec (Boehringer Ingelheim) effected positively on the left ventricle diastolic filling. The changes in the left ventricle diastolic function were not strongly related to the heart beat rate.

Резюме

Цель исследования — оценить изменения внутрисердечной гемодинамики у больных бронхиальной астмой в различные фазы заболевания и под влиянием терапии симпатомиметиками. Обследованы 74 больных бронхиальной астмой в различные фазы заболевания. Проводили эхокардиографию и доплерографию внутрисердечного кровотока, исследовали функцию внешнего дыхания. Контрольную

группу составили 36 здоровых, сопоставимых с группой наблюдения по возрасту, полу, росту, массе тела, уровням АД. У больных бронхиальной астмой выявлено изменение диастолического наполнения левого желудочка, более выраженное в фазе обострения заболевания и уменьшающееся в ремиссии, зависящее от степени обструкции бронхов, нарушений легочной гемодинамики, структуры и функции правого желудочка, выраженности концентрического ремоделирования левого желудочка. Определено, что сохранение нарушений расслабления левого желудочка в фазе ремиссии бронхиальной астмы, вероятно, связано с системной симпатикотонией. При исследовании внутрисердечного кровотока у больных бронхиальной астмой до и после ингаляции 200 мкг беротека ("Boehringer Ingelheim") выявлено положительное влияние симпатомиметика на структуру диастолического наполнения левого желудочка. Обнаруженные нарушения диастолической функции левого желудочка в разные фазы бронхиальной астмы и их динамика после применения симпатомиметика преимущественно не зависели от изменений частоты сердечных сокращений.

По данным эпидемиологических исследований в большинстве развитых стран за последние 15–20 лет наблюдается отчетливый рост заболеваемости и смертности от бронхиальной астмы (БА) [1,10]. Прогрессирование БА существенно влияет на состояние внутрисердечной гемодинамики, что усугубляет состояние больных. Побочные эффекты симпатомиметиков, применяемых в комплексной терапии БА, связывают с их неблагоприятным воздействием на сердечно-сосудистую систему [9,11]. При этом до настоящего времени остается недостаточно изученным вопрос о влиянии адреномиметиков на диастолическую функцию левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков у больных БА.

Цель исследования — оценить изменения внутрисердечной гемодинамики у больных БА в различные фазы заболевания и под влиянием терапии симпатомиметиками.

Материал и методы

Обследованы 74 больных БА (средний возраст $40 \pm 2,6$ года), поступивших в стационар в связи с обострением заболевания. Диагноз БА верифицировали путем выявления у больных повторяющихся, не связанных с другими заболеваниями, эпизодов обратимой бронхиальной обструкции, подтвержденной функциональными исследованиями, клинически проявляющейся удушьем, приступообразным кашлем, затруднением выдоха, свистящими хрипами и обусловленной хроническим воспалением дыхательных путей, морфологическим маркером которого являются эозинофилы [1]. Легкое персистирующее течение заболевания [10] отмечено у 16 больных, среднетяжелое — у 39 и тяжелое течение — у 19.

Полный комплекс клинико-функционального исследования проводили при поступлении (фаза обострения), после купирования острого бронхообструктивного синдрома (фаза нестабильной ремиссии) и после стабилизации состояния больных (фаза ремиссии).

Эхокардиографию и доплерографию внутрисердечного кровотока выполняли на эхокамере "Aloka SSD-630". По полученным при морфометрии ЛЖ данным вычисляли градиент модуля упругости левого желудочка ($MU_{ЛЖ}$, ед.) по формуле:

$$MU_{ЛЖ} = 3/4 \cdot \frac{KDP_{нар}^3 \cdot KDP_{вн}}{(KDP_{нар}^3 - KDP_{вн}^3) \cdot (KDP_{вн} - KCP_{вн})},$$

где $KDP_{нар}$ — конечный диастолический наружный размер ЛЖ; $KDP_{вн}$ — конечный диастолический внутренний размер ЛЖ; $KCP_{вн}$ — конечный систолический внутренний размер ЛЖ.

Допплероэхокардиографию проводили по стандартной методике, основанной на измерении скорости потока крови через митральный клапан в период наполнения ЛЖ. Регистрировали пиковые скорости трансмитрального кровотока во время раннего диастолического наполнения ($ПС_{РН}$), позднего диастолического наполнения ($ПС_{ПН}$) и их соотношение ($ПС_{РН}/ПС_{ПН}$). По формуле A.Silvestre и соавт. (1983) рассчитывали показатель жесткости миокарда ($Ж_{ЛЖ}$).

При обработке данных учитывали показатели, регистрируемые в противоположных фазах вдоха и выдоха.

Для коррекции влияния тахикардии на скоростные показатели трансмитрального кровотока мы ввели поправку в величины ПС наполнения ЛЖ путем отнесения их к ЧСС.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на спироанализаторе РИД-124D по стандартной методике. В качестве показателя, характеризующего проходимость бронхов, использовали объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$).

Контрольную группу составили 36 здоровых пациентов (средний возраст $42 \pm 4,9$ года), сопоставимых с группой наблюдения по полу, росту, массе тела, уровням АД.

Результаты исследования

Наиболее выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ и ПЖ выявлены в фазе обострения БА (см. таблицу). Уменьшение обструкции бронхов, положительные изменения структуры желудочков сердца в фазу нестабильной ремиссии сочетались с улучшением диастолического кровотока в ЛЖ. В фазе ремиссии БА достоверно увеличилась фракция раннего наполнения и уменьшилась фракция позднего наполнения ЛЖ. Изменения нормализованных по частоте пульса величин $ПС_{РН}$ ЛЖ также отражали достоверный рост раннего наполнения ЛЖ по мере затухания

Изменения внутрисердечной гемодинамики у больных БА в различные фазы заболевания ($M \pm m$)

Показатель	Обострение	Нестойкая ремиссия	p	Ремиссия	p
ПС _{рнлж} на вд., см·с ⁻¹	57,2±4,6	83,4±3,9	<0,01	73,7±4,8	<0,05
ПС _{пнлж} на вд., см·с ⁻¹	60,3±3,7	55,7±4,7	>0,05	41,2±4,1	<0,01
ПС _{рн} /ПС _{пнлж} на вд., %	94,5±5,2	161,6±13,3	<0,01	180,5±13,5	<0,01
НПС _{рнлж} на вд., ед.	69,8±3,6	106,7±6,0	<0,01	115,1±8,8	<0,01
ПС _{рнлж} на выд., см·с ⁻¹	65,2±6,1	91,8±4,2	<0,01	82,2±4,9	>0,05
ПС _{пнлж} на выд., см·с ⁻¹	58,0±3,6	51,7±5,5	>0,05	37,7±3,8	<0,01
ПС _{рн} /ПС _{пнлж} на выд., %	113,1±7,9	204,5±21,1	<0,01	221,5±15,6	<0,01
НПС _{рнлж} на выд., ед.	77,1±4,0	117,8±7,3	<0,01	129,9±10,4	<0,01
$T_{зам}$, с	0,13±0,01	0,16±0,01	<0,05	0,17±0,01	<0,05
МУ _{лж}	3,81±0,51	3,93±0,42	>0,05	3,52±0,21	>0,05
Ж _{лж}	1,79±0,26	2,21±0,99	>0,05	1,73±0,21	>0,05
ПС _{рнпж} на вд., см·с ⁻¹	48,1±2,2	63,4±2,6	<0,01	54,0±5,5	>0,05
ПС _{пнпж} на вд., см·с ⁻¹	33,8±3,8	29,3±3,1	>0,05	35,2±2,9	>0,05
ПС _{рн} /ПС _{пнпж} на вд., %	148,2±11,6	227,0±18,4	<0,01	165,2±12,4	>0,05
ПС _{рнпж} на выд., см·с ⁻¹	42,2±1,4	54,0±1,9	<0,01	45,2±3,1	>0,05
ПС _{пнпж} на выд., см·с ⁻¹	28,4±3,5	28,6±2,3	>0,05	27,0±2,2	>0,05
ПС _{рн} /ПС _{пнпж} на выд., %	155,8±14,7	194,3±15,3	>0,05	167,5±13,5	>0,05

Примечание. Здесь и на рис.1 и 2: ПС_{рнлж} — пиковая скорость раннего наполнения ЛЖ; ПС_{пнлж} — пиковая скорость позднего наполнения ЛЖ; ПС_{рн}/ПС_{пнлж} — соотношение пиковой скорости раннего и позднего наполнения ЛЖ; НПС_{рнлж} — нормализованная по пульсу пиковая скорость раннего наполнения ЛЖ; $T_{зам}$ — время замедления кровотока фазы раннего наполнения; ПС_{рнпж} — пиковая скорость раннего наполнения ПЖ; ПС_{пнпж} — пиковая скорость позднего наполнения ПЖ; ПС_{рн}/ПС_{пнпж} — соотношение пиковой скорости раннего и позднего наполнения ПЖ.

Достоверность различий для больных БА в фазе нестойкой ремиссии и ремиссии заболевания приведена в сравнении со значениями у пациентов с обострением БА.

обострения заболевания вне зависимости от ЧСС. Применение симпатомиметиков в комплексе с базисной терапией БА вызывает системную симпатикотонию, что и может объяснить сохранение замедленного расслабления ЛЖ вне обострения болезни.

Положительная динамика показателей диастолической функции ЛЖ при уменьшении обструкции бронхов подтверждена в процессе корреляционного анализа. Выявлены значимые ($p < 0,05$) положительные корреляционные связи между ОФВ₁ и ПС_{рн} ЛЖ ($r = 0,78$), ОФВ₁ и соотношением ПС_{рн}/ПС_{пн} ЛЖ ($r = 0,58$) и отрицательная связь между ОФВ₁ и ПС_{пн} ЛЖ ($r = -0,86$).

Представленные изменения трансмитрального кровотока при нивелировании обострения БА сочетались в основном с улучшением диастолического заполнения ПЖ, что указывает на уменьшение в целом ригидности и жесткости ПЖ.

Для исследования влияния симпатомиметиков на состояние трансмитрального кровотока мы изучали показатели системной гемодинамики у больных, при-

менявших ингаляционные адrenomиметики в утренние часы в день обследования в связи с необходимостью купирования приступа БА, и сравнили их с показателями у пациентов, не нуждавшихся в этих препаратах. Выявлены достоверное повышение ПС наполнения ЛЖ и тенденция к улучшению диастолического наполнения ПЖ у больных, получавших симпатомиметики, вне зависимости от возраста, массы тела, степени тяжести и фазы заболевания, данных морфометрии ЛЖ и ПЖ. Интересно, что улучшение трансмитрального кровотока наблюдалось у этих больных с повышением ЧСС (рис.1). Эти данные указывают на наличие эффекта симпатической стимуляции не только предсердного сокращения, но и сердечного расслабления.

Для выявления зависимости диастолической функции ЛЖ от бронхиальной обструкции и оценки влияния симпатомиметиков на показатели расслабления ЛЖ мы провели исследование внутрисердечного кровотока и ФВД у больных БА до и после ингаляции 200 мкг беротека ("Boehringer Ingelheim"). Кон-

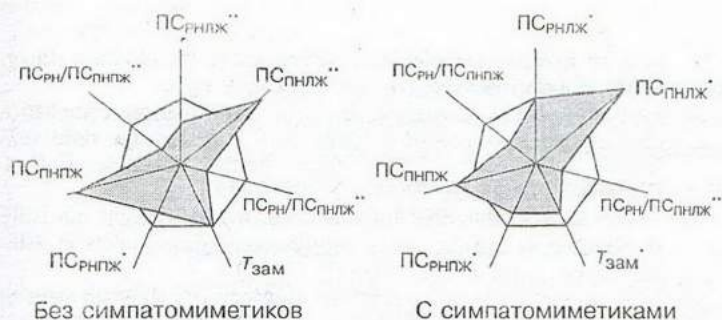


Рис.1. Динамика внутрисердечного кровотока у больных бронхиальной астмой без симпатомиметиков и при их применении.

Здесь и на рис.2: вершины белого многоугольника — контроль.

Достоверность различий для больных БА без применения симпатомиметиков приведена в сравнении с контролем, а для больных с применением симпатомиметических ингаляторов — в сравнении с показателями у пациентов, их не применявших: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

контрольное исследование осуществляли на предполагаемом максимуме бронхолитического эффекта препарата. По результатам исследования ФВД у всех обследованных ингаляционная проба была положительной. При достоверной положительной динамике ОФВ₁ после пробы с симпатомиметиком происходило значимое повышение ПС_{РН} ЛЖ и увеличение соотношения ПС_{РН}/ПС_{ПН} (рис.2). Увеличение фракции раннего наполнения ЛЖ сопровождалось тенденцией к повышению конечного систолического, диастолического и ударного объемов ЛЖ, что подчеркивает восстановление полноценной диастолы сердца в результате улучшения притока крови к сердцу.

Обсуждение

При обострении БА отмечается значительное и достоверное ухудшение большинства характеристик диастолического расслабления ЛЖ, обусловленное, очевидно, бронхиальной обструкцией, гипоксемией [5], расширением, гипертрофией и изменением диастолического наполнения ПЖ [6,8,13], повышением

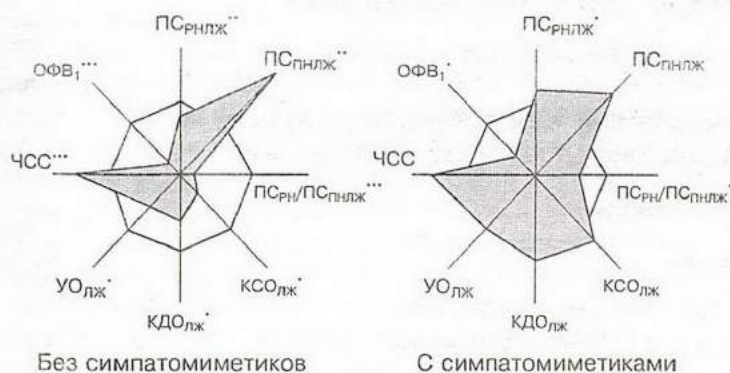


Рис.2. Динамика внутрисердечного кровотока у больных бронхиальной астмой при пробе с берберетом.

КСО_{ЛЖ} — конечный систолический объем ЛЖ; КДО_{ЛЖ} — конечный диастолический объем ЛЖ; УО_{ЛЖ} — ударный объем ЛЖ.

Достоверность различий для больных БА до применения берберета приведена в сравнении с контролем, а для больных после применения препарата — в сравнении с показателями до пробы: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

внутригрудного и внутриальвеолярного давления [3,12]. При уменьшении обструкции бронхов, по мере затихания обострения, положительные изменения структуры желудочков сердца сочетались с улучшением диастолического кровотока в ЛЖ. Наши данные соответствуют результатам *T.Aoki и соавт.* [7] и существующим представлениям о патогенном влиянии гипоксической гипоксии на миокард. Очевидно, улучшение заполнения ЛЖ происходит не в результате повышения его растяжимости и релаксации, а в основном вследствие улучшения притока крови к ЛЖ при нормализующейся функции ПЖ и восстанавливающейся гемодинамике легочного круга кровообращения [2].

Значительное ухудшение трансмитрального кровотока при обострении БА и нормализацию диастолической функции ЛЖ в ремиссии отметили *С.А.Павлищук и соавт.* [4]. Это указывает на уменьшение в целом ригидности и жесткости ПЖ при нивелировании обострения болезни, что в свою очередь улучшает диастолическое взаимодействие желудочков. Многие авторы [6,14,15] связывают генез диастолической дисфункции ЛЖ при обструктивных заболеваниях легких с нарушением межжелудочкового взаимодействия.

Важно отметить независимость колебаний трансмитрального кровотока от тахикардии.

Снижение степени обструкции бронхов и симпатическая стимуляция сердечной деятельности при действии ингаляционных симпатомиметиков положительно влияют на диастолическое наполнение ЛЖ.

Очевидным механизмом, опосредующим положительный эффект снижения бронхиальной обструкции на диастолическую функцию ЛЖ, является снижение внутригрудного давления и повышение притока крови к левому предсердию (ЛП). Вероятно также, что снижение диастолического давления в ПЖ и улучшение кинетики межжелудочковой перегородки вносит свой вклад в улучшение диастолического наполнения ЛЖ. Наши результаты соответствуют представлениям об ограничении венозного возврата крови при удушье [3,12]. Повышенное легочное сосудистое сопротивление может ограничивать легочный кровоток и приток крови к ЛП. При условии легочно-бронхиального шунтирования возврат крови к ЛП также может быть уменьшен. Все перечисленные факторы значительно нивелируются при приеме симпатомиметиков, что и улучшает диастолический кровоток в ЛЖ.

Выводы

1. При БА выявлено изменение диастолического наполнения ЛЖ, более выраженное в фазе обострения заболевания и уменьшающееся в ремиссии, зависящее от степени обструкции бронхов, нарушений легочной гемодинамики, структуры и функции ПЖ, выраженности концентрического ремоделирования ЛЖ. Замедление расслабления ЛЖ в

фазе ремиссии БА связано с системной симпатикотонией.

2. Применение симпатомиметиков при обострении БА положительно влияет на структуру диастолического наполнения ЛЖ.
3. Выявленные нарушения диастолической функции ЛЖ в разные фазы БА и их динамика после применения симпатомиметика не зависят от изменения ЧСС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия: Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения: Пер. с англ. Пульмонология 1996; Прил.: 1-165.
2. Енисеева Е.С., Сизых Т.П. Состояние гемодинамики и диастолическая функция правого желудочка у больных бронхиальной астмой. Тер. арх. 1995; 67 (8): 39-42.
3. Мухарлямов Н.М. Легочное сердце. М.: Медицина; 1973.
4. Павлицук С.А., Кокарев Ю.С., Лушпай Т.Ю., Мохммед Аль-Фарра Риад. Насосная функция ЛЖ на этапах формирования легочного сердца. Кардиология 1990; 30 (9): 64-67.
5. Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Чирейская Н.К. Легочные гипертензии при заболеваниях легких. В кн.: Палеев Н.Р. (ред.) Болезни органов дыхания. М.: Медицина; 1990; т.3: 245-290.
6. Перлей В.Е. Функция правых отделов сердца и развития правожелудочковой недостаточности у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1995.

7. Aoki T., Iwase M., Watanabe T. et al. Left ventricular function in asthmatic children chronically treated with theophylline evaluated by exercise Doppler echocardiography. Int. J. Card. Imag. 1994; 10 (4): 299-304.
8. Ferlinz J. Right ventricular diastolic performance: compliance characteristics with focus on pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, and calcium channel blockade. Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1998; 43 (2): 206-243.
9. Gianngrasso T. Potential for tolerance, morbidity, and mortality resulting from regular use of beta 2-adrenergic agonists in asthma. South. Med. J. 1997; 90 (2): 173-179.
10. International consensus report on diagnosis and management of asthma (National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health). Eur. Respir. J. 1992; 5 (5): 601-641.
11. Lanes S.F., Birmann B., Raiford D., Walker A.M. International trends in sales of inhaled fenoterol, all inhaled beta-agonists, and asthma mortality, 1970-1992. J. Clin. Epidemiol. 1997; 50 (3): 321-328.
12. Marrone O., Bellia V., Ferrara G. Transmural pressure measurement. Importance in the assessment of pulmonary hypertension in obstructive sleep apneas. Chest 1989; 95 (2): 338-342.
13. Nagaya N., Satoh T., Uematsu M. et al. Shortening of Doppler-derived deceleration time of early diastolic transmitral flow in the presence of pulmonary hypertension through ventricular interaction. Am. J. Cardiol. 1997; 79 (11): 1502-1506.
14. Santamore W.P., Dell'Italia L.J. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. Progr. Cardiovasc. Dis. 1998; 40 (4): 289-308.
15. Schulman D.S., Biondi J.W., Zohgbi S. et al. Left ventricular diastolic function during positive end-expiratory pressure. Impact of right ventricular ischemia and ventricular interaction. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145 (3): 515-521.

Поступила 22.03.02

© КОЗЫРЕВ А.Г., ЖДАНОВ В.Ф., 2003

УДК [616. 248-06:616.12-008.331.1]-092

А.Г.Козырев, В.Ф.Жданов

ДНЕВНЫЕ КОЛЕБАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПИКОВОЙ ОБЪЕМНОЙ СКОРОСТИ ВЫДОХА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

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

DIURNAL VARIABILITY OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE AND PEAK EXPIRATORY FLOW RATE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CONCURRENT ESSENTIAL HYPERTENSION

A.G.Kozyrev, V.F.Zhdanov

Summary

In this study we investigated diurnal variability of arterial blood pressure (BP) and peak expiratory flow rate (PEF) in 61 asthmatic patients (the mean age 51.6 ± 1.3 yrs) and 13 healthy controls. Sixteen asthmatics had the essential hypertension (EH), stage I, 15 had the stage II, 20 patients had normal BP. All patients were treated according to recommendations of Global Initiative for Asthma (GINA, 1993). Hypotensive drugs were not used.

We observed a correlation between BP diurnal values and PEF in some asthmatics, especially in patients with EH, stage I; an improvement in lung function parameters was accompanied by a decrease in BP diurnal values. A relative variability of BP diurnal values was higher in asthma patients with concurrent EH, especially of stage I. The treatment of bronchial asthma exacerbation led to an improvement in lung function parameters and significantly decreased PEF diurnal variability ($p < 0.05$), but did not change the BP diurnal variability.

У 61 больного бронхиальной астмой (БА), средний возраст $51,6 \pm 1,3$ года, и у 17 здоровых были проанализированы дневные колебания артериального давления (АД) и пиковой объемной скорости (ПОС) выдоха. У 16 больных БА наблюдалась сопутствующая гипертоническая болезнь (ГБ) I стадии, у 15 — ГБ II стадии, 12 пациентов имели нормальное АД. Больные БА получали лечение в соответствии с рекомендациями GINA, 1993; гипотензивные препараты в плановом порядке не назначались.

В ряде случаев у больных БА отмечалась взаимосвязь дневных колебаний АД и ПОС, что особенно было присуще пациентам с сопутствующей ГБ I стадии; улучшение показателей бронхиальной проходимости сопровождалось снижением дневных величин АД. Относительный размах дневных колебаний АД был выше у больных БА с сопутствующей ГБ, особенно в ее начальной стадии. Лечение обострения БА приводило к улучшению проходимости дыхательных путей и достоверному снижению у пациентов размаха дневных колебаний ПОС; в то же время оно практически не изменяло относительный размах колебаний АД.

В настоящее время отмечается значительный интерес к изучению ритмических процессов в организме как в условиях нормы, так и в условиях патологии. Многие патологические процессы в организме сопровождаются нарушением временной организации физиологических функций; рассогласование ритмов является одной из причин болезненных состояний. Изучение биологических ритмов открывает новые возможности в решении и других проблем теоретической и практической медицины. Одними из наиболее изученных являются суточные ритмы сердечно-сосудистой и дыхательной систем, тесно связанные между собой.

Целью работы был анализ взаимосвязей величин артериального давления (АД) и пиковой объемной скорости (ПОС) выдоха у больных бронхиальной астмой (БА) с сопутствующей гипертонической болезнью (ГБ). Как было показано, ГБ диагностируется более чем у трети БА [3]; в связи с этим изучение патогенеза подобной сочетанной патологии представляется достаточно актуальным.

Был обследован 61 больной БА в фазе обострения; из них у 24 данное заболевание характеризовалось легким (персистирующим или эпизодическим) течением, у 20 — средней тяжести и у 17 — тяжелым. 11 пациентов страдали аллергической формой БА, 3 — неаллергической и 47 — смешанной. Средний возраст больных БА составил $51,6 \pm 1,3$ года, среди них было 17 мужчин и 44 женщины. У 33 больных БА наблюдалась сопутствующая ГБ, из них I стадия у 16 (1-я группа) и II стадия у 17 (2-я группа); 28 пациентов характеризовались нормальными показателями АД (3-я группа). Группы больных, сформированные в зависимости от уровня системного АД, были сопоставимыми по степени тяжести течения БА. Контрольная группа была представлена 17 практически здоровыми лицами.

Определение показателей АД осуществлялось традиционным звуковым методом по Н.С.Короткову, ПОС — с помощью индивидуальных пикфлоуметров "Минирайт" (Великобритания). Данные пикфлоуметрии выражались в процентах от должных величин. Измерения АД и пикфлоуметрию проводили в течение всей госпитализации, не менее 4 раз в день, в

промежутках 9 ч — 11 ч 30 мин, 11 ч 30 мин — 14 ч, 14 ч — 16 ч 30 мин и 16 ч 30 мин — 18 ч 30 мин.

До начала лечения обострения заболевания у больных БА с сопутствующей ГБ довольно отчетливо наблюдались дневные колебания АД (табл.1), особенно в случае ГБ I стадии, характеризующейся лабильностью нарушений системной гемодинамики. В частности, АД_{диаст} у больных БА с ГБ I стадии в утренние часы, т.е. с 9 ч до 11 ч 30 мин (92 ± 1 мм рт.ст.), и в период с 16 ч 30 мин до 19 ч (93 ± 2 мм рт.ст.), было существенно выше, чем с 11 ч 30 мин до 14 ч (87 ± 2 мм рт.ст., $p < 0,05$) и с 14 ч до 16 ч 30 мин (83 ± 2 мм рт.ст.; $p < 0,01$). После лечения дневные колебания АД_{сист} и АД_{диаст} у больных БА с сопутствующей ГБ почти отсутствовали. Наряду с улучшением показателей бронхиальной проходимости, в том числе ПОС, лечение БА сопровождалось снижением уровней АД во всех группах, сформированных в зависимости от наличия и стадии ГБ. В особенности это было характерно для больных БА с сопутствующей ГБ I стадии, у которых к концу лечения имело место значимое ($p < 0,05$) сниж АД_{сист} и АД_{диаст} в 9 ч — 11 ч 30 мин и АД_{диаст} в 16 ч 30 мин — 19 ч. Как уже упоминалось, гипотензивные препараты в период обследования больных в плановом порядке не назначались. Следует отметить, что в случае более высоких значений АД у больных БА с ГБ показатели ПОС в те же периоды времени дня имели тенденцию к более низким величинам по сравнению с другими временными интервалами; другими словами, наблюдались тенденции к противоположным колебаниям величин АД и ПОС.

По величинам ПОС, измерявшимся в течение дня, больные БА с сопутствующей ГБ, независимо от стадии, и пациенты с нормальным АД между собой существенно не различались.

Больные БА с сопутствующей ГБ I стадии отличались до лечения тенденцией к отрицательному характеру корреляционных связей между показателями АД и бронхиальной проходимости (ОФВ₁, ПОС); одна из них — между утренним (в 9 ч — 11 ч 30 мин) АД_{диаст} до лечения и соответствующим уровнем ПОС была достоверной ($r = -0,57$; $p < 0,05$). У больных БА с сопутствующей ГБ II стадии связи между показате-

Дневные колебания АД_{сист}, АД_{диаст} и ПОС у обследованных ($M \pm m$)

Показатель	Время измерения			
	9 ч — 11 ч 30 мин	11 ч 30 мин — 14 ч	14 ч — 6 ч 30 мин	16 ч 30 мин — 19 ч
БА с ГБ I ст., (n=16):				
АД _{сист}	147±4/134±3*	141±4/137±3	139±3/136±4	146±5/139±3
АД _{диаст}	92±1/86±2*	87±2/86±2	83±2/85±2	93±2/87±2*
ПОС	56±6/78±3*	57±6/84±4*	57±6/82±6*	55±7/79±4*
БА с ГБ II ст., (n=17):				
АД _{сист}	162±6/152±6	156±5/149±5	151±6/152±5	154±6/149±5
АД _{диаст}	101±3/97±3	98±2/95±2	96±2/94±2	96±3/93±2
ПОС	61±5/78±4*	65±6/85±4*	67±6/83±5*	63±5/81±4*
БА с нормальным АД (n=28):				
АД _{сист}	121±2/115±2	122±2/149±5	119±2/116±2	120±2/114±2
АД _{диаст}	79±1/75±1	79±1/74±2	77±1/74±1	76±1/74±1
ПОС	66±4/82±3	71±4/88±3	73±4/88±3*	68±4/87±3*
Контрольная группа, (n=17):				
АД _{сист}	113±3	112±2	115±2	114±2
АД _{диаст}	73±2	73±3	74±1	73±2
ПОС	96±1	100±1	100±1	101±1

Примечание. В числителе приведены показатели до лечения, в знаменателе — после лечения. * — достоверность различий одноименных показателей у больных БА до и после лечения ($p < 0,05$).

лями бронхиальной проходимости и АД были преимущественно положительными, в том числе между АД_{сист} до лечения в 16 ч 30 мин — 19 ч и уровнем ПОС во время, когда корреляция была достоверной ($r=0,46$; $p < 0,05$).

Немаловажным представлялось проанализировать максимальный разброс показателей АД и ПОС в течение дня, косвенно отражающий соответственно сердечно-сосудистую и бронхиальную реактивность. И до, и после лечения обострения БА выраженность максимальных дневных колебаний АД у пациентов с сопутствующей ГБ была значительно ($p < 0,05$) выше аналогичных характеристик пациентов с нормальным АД (табл.2). Происходило это в основном за счет больных БА с ГБ I стадии, у которых отмечалась тенденция к некоторому уменьшению относительно размаха дневных колебаний АД в процессе лечения обострения БА. Вместе с тем достоверной динамики их величины в результате лечения БА ни в одной группе больных, различавшихся по стадии сопутствующей ГБ, зафиксировано не было. Отсутствовали также достоверные различия в отношении величины ПОС и выраженности ее дневных колебаний между больными БА с повышенным и нормальным АД.

По выраженности максимальных дневных колебаний ПОС больные БА с повышенным АД и больные БА с нормальным АД до и после лечения ее обострения между собой существенно не различались, в том числе при анализе групп, однородных по степени тяжести БА; во всех группах данный показатель достоверно снижался на фоне терапии.

Известно, что у здоровых людей минимальное АД отмечается в 3–4 ч; пиков может быть два — в 9–11 ч и, реже, в 20 ч [1,3]. Вместе с тем существенной предпосылкой и для подъема АД у больных БА с сопутствующей ГБ в утренние часы, и для более частого повышения у них данного показателя в 16 ч 30 мин — 19 ч, судя по данным пикфлоуметрии, могло быть ухудшение показателей проходимости дыхательных путей в эти периоды. С данным наблюдением согласуется отмеченная тенденция к более высокому АД до начала лечения обострения БА и снижение после значительного улучшения состояния бронхиальной проходимости. Прежде всего это относится к больным с сопутствующей ГБ I стадии, у которых до лечения в утренние часы была установлена отрицательная корреляционная зависимость между показателями АД_{диаст} и ПОС.

Возможным объяснением выявленной у больных БА с сопутствующей ГБ II стадии положительной

корреляционной связи между величинами АД и ПОС (достоверной для АД_{сист}, до лечения в 16 ч 30 мин — 19 ч и уровнем ПОС в это время) может служить то, что на этапах стабилизации повышенного АД усиление бронхиальной обструкции и нарастание вследствие этого гипоксемии сопровождалось чаще не стимулирующим, а депрессорным воздействием на гемодинамические характеристики, в том числе на величину АД. Следует отметить, что больным БА с повышенным АД была присуща тенденция к более выраженной гипоксемии по сравнению с больными БА с нормальным АД.

Анализ динамики АД у больных БА в течение дня позволяет выдвинуть ряд суждений о состоянии реактивности их сердечно-сосудистой системы. По сравнению с контрольной группой эти пациенты характеризовались тенденцией к большей выраженности дневных колебаний АД. Максимальный размах амплитуды изменений АД наблюдался у больных с сопутствующей ГБ I стадии. Согласно данным литературы, максимальная вариабельность АД характерна для пациентов именно с начальными стадиями ГБ [6]. У больных БА с ГБ II стадии данный показатель вновь становился почти таким же, как у пациентов с нормальным АД, что согласуется с наблюдениями о снижении дневной изменчивости АД у лиц с более

тяжелым течением ГБ [5]. Выраженность дневных колебаний АД зависела и от степени тяжести БА, повышаясь от легкой степени к тяжелой. Об этом же говорила положительная корреляционная связь между разбросами дневных колебаний АД и ПОС, отмеченная у больных БА с сопутствующей ГБ II стадии. Таким образом, различия в характере течения БА сопровождаются определенными различиями в состоянии сердечно-сосудистой реактивности. С другой стороны, относительный размах колебаний АД в течение дня у больных БА практически не изменялся в результате лечения, приводившего к улучшению бронхиальной проходимости и уменьшению размаха дневных колебаний ПОС. Известно, что подобная стабильность относительного размаха колебаний АД наблюдается у больных ГБ и на фоне гипотензивного лечения; различные препараты могут снижать абсолютные значения АД, но не влияют на степень их изменчивости в течение дня [4,7].

Таким образом, у больных БА была отмечена связь между дневными колебаниями АД и ПОС, что в особенности было присуще пациентам с сопутствующей ГБ I стадии. Улучшение показателей бронхиальной проходимости сопровождалось снижением величин АД в течение дня. Относительный размах дневных колебаний АД повышался при развитии сопутствующей ГБ, особенно в ее начальной стадии, и существенно не изменялся в результате лечения обострения БА, несмотря на отчетливое улучшение проходимости дыхательных путей и достоверное снижение у пациентов размаха дневных колебаний ПОС.

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что хотя наличие БА, тяжесть ее течения, выраженность обострений оказывают влияние на регуляцию системного АД, в большей степени заметное при I стадии сопутствующей ГБ, влияние это не является ведущим. В случае сочетания БА и ГБ уровень АД, особенно по мере стабилизации его повышения, преимущественно определяется иными механизмами регуляции (почечным, кардиальным, состоянием тонуса гладкой мускулатуры резистивных артерий и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунов В.М. Значение исследования различных видов вариабельности артериального давления у больных с артериальной гипертензией. Кардиология 1997; 37 (1): 66–69.
2. Жданов В.Ф. Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1993.
3. Ключков В.А. Использование анализа суточного профиля артериального давления для диагностики и лечения артериальной гипертензии. Кардиология 1999; 39 (4): 26–29.
4. Coca A., Sobrino J., Soler J. et al. Trough-to-peak ratio and circadian blood pressure profile after treatment with once-daily extended-release diltiazem, 240 mg, in patients with mild-to-moderate essential hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1997; 29 (3): 316–322.
5. Gosse P., Jullien E., Reynaud P., Dallochio M. Circadian rhythm of blood pressure. Importance of the severity and not the cause of arterial hypertension. Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 1988; 81 (Spec. №): 247–250.

Таблица 2
Выраженность максимальных дневных колебаний величин АД_{сист}, АД_{диаст} и ПОС у обследованных лиц, (M±m)

Группа	Дневные колебания, %	
	до лечения	после лечения
АД _{сист}		
I	13,1±1,7*	10,5±1,3*
II	9,4±1,4	9,4±1,3
III	7,8±1,1	6,2±0,8
IV	6,3±1,2	
АД _{диаст}		
I	16,2±2,2*	11,6±1,5
II	10,6±1,4	10,3±1,5
III	9,2±1,4	8,2±1,3
IV	8,1±1,7	
ПОС		
I	27,6±5,6*	12,5±2,1*,**
II	20,4±2,5*	13,9±1,7*,**
III	19,1±2,9*	10,7±1,2*,**
IV	6,2±1,0	

Примечание. * — достоверность различий между больными и контрольной группой (p<0,05); ** — достоверность различий одноименных показателей до и после лечения (p<0,05).

6. *Kawecka-Jaszcz K.* Diagnosis of early hypertension with continuous ambulatory blood pressure monitoring. *Pol. Tyg. Lek.* 1994; 49 (10-11): 257-260.

7. *Tsunoda K., Abe K., Hagino T. et al.* Hypotensive effect of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1993; 6 (1): 28-32.

Поступила 28.05.01

© КАРОЛИ Н.А., РЕБРОВ А.П., 2003

УДК 616.248-07:[616.131-008.331.1+616.213]-07

Н.А.Кароли, А.П.Ребров

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И СОСТОЯНИЕ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Саратовский государственный медицинский университет

PULMONARY HYPERTENSION AND RIGHT HEART CONDITION IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

N.A.Karoli, A.P.Rebrov

Summary

The pulmonary haemodynamics parameters, the right heart condition and their relationships to the endothelium vessel-regulating function in bronchial asthma (BA) patients were studied in this article. The work proved a high informative value of echocardiography for chronic cor pulmonale detection. Correlations between pulmonary hypertension, the disease severity and the respiratory failure severity were found. The BA patients showed disorders of the functional activity of the brachial artery endothelium which were related to pulmonary haemodynamics changes, the right ventricle wall thickness, and the right atrium end diastolic size. Disorders of the endothelium-dependent dilation demonstrated reduced abilities of the endothelium to synthesize vasodilating substances in BA patients.

Резюме

В работе изучены параметры легочной гемодинамики, состояние правых отделов сердца у больных бронхиальной астмой (БА) и их взаимосвязи с вазорегулирующей функцией эндотелия. Проведенное исследование подтверждает высокую информативность эхокардиографии в выявлении хронического легочного сердца. Установлена взаимосвязь легочной гипертензии с тяжестью заболевания и выраженностью дыхательной недостаточности. У больных БА выявлены нарушения функциональной активности эндотелия плечевой артерии, которые взаимосвязаны с изменениями легочной гемодинамики, толщиной стенки правого желудочка, конечного диастолического размера правого предсердия. Нарушение эндотелийзависимой дилатации свидетельствует о снижении способности эндотелия у больных БА к синтезу сосудорасширяющих веществ.

Хроническое легочное сердце является одной из важных проблем современной медицины. Это обусловлено все возрастающей частотой хронических obstructивных заболеваний легких (ХОЗЛ) в промышленно развитых странах. По данным ряда авторов, ХОЗЛ сопровождаются развитием легочной гипертензии (ЛГ) в 30-50% случаев [8]. Значимость данной проблемы подтверждается тем, что прогноз жизни больных ХОЗЛ становится неблагоприятным при стабилизации ЛГ и развитии недостаточности кровообращения. 2/3 больных ХОЗЛ умирают в течение 5 лет после появления декомпенсации кровообращения, которая занимает 3-е место после артериальной гипертензии и хронической коронарной недостаточности среди причин смерти в возрастной группе

старше 50 лет [7,9,15]. В связи с этим своевременное выявление признаков легочного сердца чрезвычайно важно для оценки состояния больного, выбора адекватной терапии, улучшения прогноза жизни этих пациентов.

Из существующих в настоящее время неинвазивных методов исследования различных параметров сердца и сосудов лишь ультразвуковые дают наиболее достоверную и прямую информацию, сопоставимую только с ангиопульмонографией [1,5,10,13]. Однако до сих пор мало работ, посвященных применению эхокардиографии у больных ХОЗЛ.

Несмотря на то что проблемой легочного сердца занимаются достаточно давно, остается много вопросов в понимании патогенеза этой патологии. В по-

следние годы внимание исследователей привлекает роль эндотелия легочных сосудов в формировании ЛГ и развитии легочного сердца [6,15,16,19–22]. Эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, выстилающим все сосуды организма человека. Эндотелиальные клетки, специфически реагируя на различные молекулярные сигналы, генерирующие как локально, так и дистантно, выполняют многообразные функции, в том числе транспортные, барьерные, участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе разнообразных цитокинов, ангиогенезе, регулируют процессы свертывания крови и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммунновоспалительные реакции. Активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов. Очевидно, что оценка состояния эндотелия имеет важное клиническое значение.

В настоящее время практически отсутствуют данные о нарушении функции эндотелия при ХОБЛ, их взаимосвязи с показателями легочной гемодинамики, в то время как при этих заболеваниях складываются "благоприятные" условия для развития эндотелиальной дисфункции, а именно — гипоксия, повышение содержания различных биологически активных веществ, включая цитокины, лейкотриены и др.

Целью данной работы явилось изучение параметров ЛГ, состояния правых отделов сердца у больных бронхиальной астмой и их взаимосвязи с вазорегулирующей функцией эндотелия.

Материалы и методы

Обследованы 52 больных бронхиальной астмой (БА) (16 мужчин и 36 женщин). В обследование включались больные БА, поступающие в пульмонологическое отделение стационара, в возрасте от 18 до 59 лет. Критериями исключения являлись клинические проявления атеросклероза (ИБС, инсульт, атеросклероз сосудов нижних конечностей), наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета. У всех обследованных больных отсутствовали клинические признаки недостаточности кровообращения. Длительность заболевания у большинства пациентов составила от 1 года до 10 лет. Среди обследованных больных большинство пациентов, в соответствии с классификацией Г.Б.Федосеева (1988), были с инфекционно-зависимой (44%) и со смешанной (54%) — инфекционно-зависимой и атопической формами БА. Форма БА устанавливалась в соответствии с диагностическими критериями клинко-патогенетических вариантов БА.

В зависимости от степени тяжести в соответствии с рекомендациями GINA все больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 24 (46%) больных БА средней степени тяжести, 2-ю группу — 28 (54%) пациентов с тяжелой БА. Обследование проводилось в фазе стихающего обострения и ремиссии заболевания.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лица (15 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 18 до 45 лет с нормальным артериальным давлением, не имеющих заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой системы, без отягощенной наследственности по ИБС.

Ультразвуковое исследование сердца проводили на аппарате "Apogee CX" с использованием датчика с частотой 2,75 МГц с одновременной регистрацией двухмерной эхокардиограммы и доплероэхокардиограммы в импульсном режиме.

Транстрикуспидальный поток регистрировали из апикального доступа в четырехкамерном сечении сердца при положении стробируемого объема в полости правого желудочка между створками трикуспидального клапана при их открытии. Поток регистрировали во время вдоха при спокойном дыхании. Трикуспидальный поток был двухпиковый. Для оценки диастолической функции правого желудочка (ПЖ) определяли максимальную скорость раннего наполнения правого желудочка (E), максимальную скорость позднего наполнения (A), их отношение (E/A). Толщину передней стенки ПЖ определяли из парастерального доступа. Также определяли размер ПЖ и конечный диастолический размер (КДР) правого и левого предсердий. Систолическое давление в легочной артерии рассчитывали по систолическому градиенту давления между ПЖ и правым предсердием с учетом давления в правом предсердии [18].

Для изучения функции сосудистого эндотелия у 17 пациентов проводили пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Для получения изображения правой плечевой артерии (ПА), измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему ACUSON 128 XP/10, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Использовалась стандартная, описанная в литературе, методика пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая дилатация) и пробы с нитроглицерином 0,05 мг (эндотелийнезависимая дилатация) [2].

Результаты исследования были обработаны при помощи пакета статистических программ "Microsoft Excel".

Результаты

В табл.1 представлены данные эхокардиографии у больных с различной тяжестью БА, а также у лиц контрольной группы.

Одним из признаков хронического легочного сердца, согласно современным подходам, является ЛГ [15]. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) у больных БА достоверно превышало СДЛА у здоровых лиц. СДЛА выше 25 мм рт. ст. выявлено у 17 (34%) больных БА, в том числе выше 30 мм рт.ст. у 12 пациентов. Хотя среднее значение СДЛА достоверно не различалось у больных БА разной степени тяжести, его повышение более 25 мм рт.ст. от-

Показатели гемодинамики у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести ($M \pm m$)

Показатель	Группа контроля ($n=20$)	1-я группа ($n=24$)	2-я группа ($n=28$)
СДЛА, мм рт.ст.	20,85±0,74	26,58±1,88**	27,84±1,4***
Диаметр легочной артерии, мм	1,76±0,04	2,02±0,07**	1,9±0,06*
Размер полости ПЖ, см	1,96±0,09	2,06±0,1	2,27±0,09***
Толщина передней стенки ПЖ, см	0,38±0,01	0,44±0,02*	0,55±0,02***,*
КДР правого предсердия, см	3,19±0,08	3,45±0,08*	3,64±0,08**
КДР ПП/КДР ЛП, усл.ед.	1,02±0,01	0,97±0,02*	0,95±0,02**
Транстрикуспидальный поток, мм рт.ст.	15,92±0,75	20,7±1,18*	21,2±1,87**

Примечание. Здесь и в табл.2: достоверность различий показателей больных БА с группой контроля: * — $p < 0,05$ ** — $p < 0,01$ *** — $p < 0,005$; достоверность между группами больных БА: * — $p < 0,05$

мечено у 31% больных БА средней степени тяжести и у 56% больных тяжелой БА.

Диаметр легочной артерии у больных БА обеих групп был также достоверно больше, чем диаметр легочной артерии у здоровых лиц. При этом если у лиц группы контроля выявлена достоверная связь между диаметром легочной артерии и СДЛА ($r=0,61$, $p < 0,05$), то у пациентов с БА диаметр легочной артерии связан с толщиной стенки ПЖ ($r=0,54$, $p < 0,01$).

К признакам хронического легочного сердца, помимо ЛГ, относятся гипертрофия, дилатация ПЖ, а также его дисфункция [6,15]. Диастолическую функцию ПЖ оценивали у 19 пациентов (7 больных БА со средней степенью тяжести и 12 больных с тяжелой БА). Нарушение диастолической функции ПЖ было выявлено у 6 (32%) пациентов 2-й группы и 1 пациента 1-й группы, у которого имелся длительный анамнез хронического обструктивного бронхита, высокое СДЛА, гипертрофия ПЖ. Нарушение диастолической функции выражалось в снижении E у больных тяжелой БА. Однако сама скорость раннего наполнения достоверно не отличалась от максимальной скорости у больных среднетяжелой БА ($0,66 \pm 0,04$ и $0,74 \pm 0,08$ соответственно). Нарушение диастолической функции ПЖ, видимо, обусловлено замедлением расслабления гипертрофированного миокарда ПЖ и увеличением постнагрузки. Об этом свидетельствует выявленная связь между СДЛА и E ПЖ ($r=-0,48$, $p < 0,05$), а также между соотношением максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ПЖ (E/A) и СДЛА ($r=-0,54$, $p < 0,05$), и толщиной стенки ПЖ ($r=-0,47$, $p < 0,05$).

Гипертрофия передней стенки ПЖ (увеличение толщины более 0,4 мм) выявлена у 34 (68%) больных БА. Толщина передней стенки ПЖ достоверно превышала аналогичный показатель у лиц группы контроля как у больных среднетяжелой БА ($p < 0,05$), так и у больных тяжелой БА ($p < 0,01$). Также выяв-

лено достоверное увеличение толщины передней стенки ПЖ у больных среднетяжелой БА по сравнению с толщиной передней стенки ПЖ у больных тяжелой БА ($p < 0,05$). По мнению некоторых авторов, гипертрофия ПЖ диагностируется при увеличении стенки ПЖ более 0,5 см [15]. В проведенном исследовании у больных среднетяжелой БА увеличение толщины передней стенки ПЖ более 0,5 см отмечено у 3 (12,5%) пациентов, у больных тяжелой БА увеличение более 0,5 см отмечено у 15 (53,6%) пациентов ($\chi^2=9,63$, $p < 0,01$). Толщина передней стенки ПЖ в определенной мере определяется СДЛА, о чем свидетельствует выявленная связь между этими показателями у больных БА ($r=0,54$, $p < 0,01$).

Расширение полости ПЖ более 2,5 см отмечено у 9 (17,3%) пациентов: у 3 больных со среднетяжелой БА и у 6 пациентов с тяжелой БА. У больных среднетяжелой БА размер полости ПЖ достоверно не отличался от размера полости ПЖ у лиц группы контроля, в то время как у больных тяжелой БА выявлено достоверное его увеличение ($p < 0,05$).

В обеспечении нормальной деятельности желудочков сердца немаловажное значение придается функционированию предсердий. В связи с этим было изучено состояние правого предсердия (ПП) у обследованных больных БА. При анализе данных эхокардиографии отмечено, что у больных как среднетяжелой, так и тяжелой БА КДР ПП достоверно превышает аналогичный показатель у здоровых лиц контрольной группы. Дилатация ПП относительно ЛП отмечена у 34 (65%) пациентов, причем у 7 пациентов она не сочеталась с другими изменениями правого сердца, а в 2 случаях имелось также повышение СДЛА. Отмечено достоверное снижение соотношения КДР левого предсердия (ЛП) и КДР ПП у больных БА по сравнению с аналогичным показателем у лиц группы контроля ($p < 0,05$). Это может быть связано с повышением градиента транстрикуспидального потока. Об этом свидетельствует до-

стоверное увеличение у больных БА градиента транстрикуспидального потока по сравнению с лицами контрольной группы ($p<0,05$), а также прямая связь между градиентом транстрикуспидального потока и КДР ПП у больных БА ($r=0,56$, $p<0,05$). Изменения правых отделов сердца (предсердие и желудочек) связаны между собой, о чем свидетельствует выявленная достоверная связь между КДР ПП и размером полости ПЖ ($r=0,46$, $p<0,05$), толщиной стенки ПЖ ($r=0,53$, $p<0,05$). При этом выявленные взаимосвязи характерны прежде всего для больных тяжелой БА и не выявляются у пациентов с БА средней степени тяжести.

Выявлены связи между показателями, характеризующими рестриктивные и обструктивные нарушения у больных БА, и данными эхокардиографии. Отмечено, что при снижении жизненной емкости легких (ЖЕЛ) происходит увеличение размера полости ПЖ ($r=-0,46$, $p<0,05$). Наибольшее влияние снижения ЖЕЛ на размер полости ПЖ выявлено у больных тяжелой БА ($r=-0,76$, $p<0,01$). У этой же группы больных отмечена связь между размером полости ПЖ и максимальной вентиляцией легких ($r=-0,67$, $p<0,05$), МОС₅₀ ($r=-0,59$, $p<0,05$), МОС₂₅ ($r=-0,67$, $p<0,05$).

Установлены связи между степенью дыхательной недостаточности (ДН) и СДЛА ($r=0,44$, $p<0,05$), толщиной передней стенки ПЖ ($r=0,34$, $p<0,05$), размером полости ПЖ ($r=0,33$, $p<0,05$), размером полости ПП ($r=0,43$, $p<0,01$). Выявлено значимое отличие всех исследуемых показателей у больных БА с I и II степенью ДН от аналогичных показателей у здоровых лиц (табл.2). Отмечено достоверное снижение соотношения КДР ЛП/КДР ПП ($p<0,05$) у больных БА без ДН по сравнению с таковым у лиц группы контроля. Это соотношение достоверно раз-

личается у больных БА с I и II степенью ДН ($p<0,05$). У пациентов с I степенью ДН отмечено повышение СДЛА и размера полости ПЖ по сравнению с аналогичными показателями у больных без дыхательной недостаточности. В то же время у пациентов со II степенью ДН выявлено значительное повышение уровня СДЛА ($p<0,01$), уровня транстрикуспидального потока ($p<0,05$), КДР ПП ($p<0,05$), толщины передней стенки ПЖ ($p<0,05$) и размера ПЖ ($p<0,01$) по сравнению с аналогичными показателями у больных БА без ДН.

Для выявления дисфункции эндотелия были обследованы 17 пациентов с БА (8 больных среднетяжелой и 9 больных тяжелой БА) в период стихающего обострения. У больных БА определяется достоверно более широкий диаметр ПА по сравнению с контролем ($4,28\pm0,15$ и $3,76\pm0,11$ мм соответственно; $p<0,05$). Начальная скорость кровотока и уровень реактивной гиперемии достоверно не различались у больных БА и здоровых группы контроля. Это свидетельствует о сопоставимых исходных скоростях кровотока и степени увеличения скорости при пробе с реактивной гиперемией (РГ) у больных БА и у лиц группы контроля. Также не выявлено различий между НТГ-индуцированной дилатацией сосудов у больных БА и у здоровых лиц. В то же время у больных БА установлена достоверно более низкая потокзависимая дилатация по сравнению с аналогичной дилатацией у здоровых лиц группы контроля ($9,1\pm1,8$ и $14,78\pm2,1\%$ соответственно; $p<0,01$).

Данные исследования функции эндотелия у больных с различной тяжестью БА, а также у лиц контрольной группы представлены в табл.3. При сравнении результатов исследования функции эндотелия у больных среднетяжелой (8 пациентов) и тяжелой (9 человек) БА не получено достоверных различий

Таблица 2

Показатели гемодинамики у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени дыхательной недостаточности ($M\pm m$)

Показатель	Группа контроля (n=20)	Пациенты без ДН (n=6)	Пациенты с ДН I степени (n=22)	Пациенты с ДН II степени (n=24)
СДЛА, мм рт.ст.	20,85±0,74	21,3±1,9	26,94±1,3***	27,87±1,96***
Диаметр легочной артерии, мм	1,76±0,04	1,98±0,19	2,05±0,06**	1,87±0,06*
Размер полости ПЖ, см	1,96±0,09	1,72±0,1	2,26±0,11***	2,23±0,1***
Толщина передней стенки ПЖ, см	0,38±0,01	0,42±0,05	0,49±0,02**	0,54±0,03***
КДР правого предсердия, см	3,19±0,08	3,2±0,14	3,5±0,08*	3,7±0,06***
КДР ЛП/КДР ПП, усл.ед.	1,02±0,01	0,97±0,02*	0,96±0,01*	0,95±0,03**
Транстрикуспидальный поток, мм рт.ст.	15,92±0,75	16,33±1,9	20,33±1,08*	23,2±1,86***

Примечание. Между группами больных БА: без ДН * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$; с ДН II *** — $p<0,05$.

между пациентами двух групп по величине исходного диаметра ПА, потокзависимой и НТГ-индуцированной дилатации. Однако у больных тяжелой астмой отмечается достоверно более широкий диаметр ПА по сравнению с группой контроля ($p<0,05$), в то время как у больных среднетяжелой БА диаметр ПА сопоставим с диаметром ПА у лиц группы контроля.

При анализе данных исследования сосудодвигательной функции эндотелия и показателей эхокардиографии выявлены связи между СДЛА и диаметром ПА ($r=0,78$, $p<0,01$), СДЛА и уровнем НТГ-индуцированной дилатации ($r=-0,59$, $p<0,05$). Установлена зависимость между толщиной стенки ПЖ и диаметром ПА ($r=0,59$, $p<0,05$) и исходной скоростью кровотока в ПА ($r=-0,77$, $p<0,01$). Выявлены связи между КДР ПП и исходной скоростью кровотока ($r=-0,7$, $p<0,01$) и уровнем НТГ-индуцированной вазодилатации ($r=-0,54$, $p<0,05$). Существуют зависимости между диастолической функцией ПЖ и исследуемыми параметрами функциональной активности эндотелия: отрицательная связь между исходным диаметром ПА и E ПЖ ($r=-0,63$, $p<0,01$) и отношением E/A ($r=-0,86$, $p<0,01$); прямая связь между отношением E/A и уровнем эндотелийзависимой ($r=0,62$, $p<0,01$) и эндотелийнезависимой ($r=0,64$, $p<0,01$) вазодилатации.

Обсуждение

Проведенное исследование подтверждает высокую информативность эхокардиографии в выявлении параметров, патогномоничных для хронического легочного сердца. В настоящее время одним из таких параметров является ЛГ, однако существуют противоречия в определении уровня нормального СДЛА. Так, по данным Т.А.Федоровой [15], нормальное СДЛА равно 26–30 мм рт.ст., в то время как Д.П.Дворецкий, Б.И.Ткаченко [4] указывают на более низкий уровень, считая, что оно равно 21–23 мм рт.ст. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что СДЛА у больных БА достоверно превышает

СДЛА у здоровых лиц и составляет $27,2\pm 1,6$ мм рт.ст. В то же время уровень СДЛА не превышал 40 мм рт.ст., что подтверждает данные литературы о редком повышении СДЛА при ХОЗЛ до высоких значений [14,17]. По нашим данным, СДЛА выше 30 мм рт.ст. выявлено только у 12 (23%) пациентов. ЛГ связана с тяжестью заболевания, о чем свидетельствует большая частота ее выявления у больных тяжелой БА по сравнению с больными среднетяжелой БА (56 и 31% соответственно). На уровень СДЛА влияет также степень ДН, о чем свидетельствует достоверное различие СДЛА у больных БА с ДН I и II степени и у пациентов без ДН. В 14 случаях ЛГ сопровождалась развитием гипертрофии и/или дилатации ПЖ, однако в 3 случаях отмечалось только повышение СДЛА без развития гипертрофии и дилатации ПЖ. Этот факт обращает на себя внимание, так как, не выявляя изменений ПЖ, врач расценивает состояние больного как относительно благополучное, пропуская стадию ранних гемодинамических нарушений, при которых адекватная терапия может сыграть решающую роль в предупреждении необратимых изменений в малом круге кровообращения.

Одним из критериев хронического легочного сердца является гипертрофия ПЖ. По данным ряда авторов, гипертрофия диагностируется при увеличении толщины стенки ПЖ более 0,4–0,5 мм [15], однако по другим данным толщина передней стенки ПЖ в норме колеблется от 2 до 3 мм, составляя в среднем 2,4 мм [10]. В проведенном исследовании гипертрофия передней стенки ПЖ (толщина более 0,4 мм) выявлена у 68% больных БА, причем отмечено достоверное увеличение толщины передней стенки ПЖ по мере нарастания тяжести заболевания. Выявлена связь между СДЛА и толщиной передней стенки ПЖ ($r=0,54$, $p<0,01$), что соответствует данным литературы [3]. Однако обращает на себя внимание, что в 19 (36,5%) случаях имеется развитие гипертрофии передней стенки ПЖ без повышения СДЛА, из них в 1 случае у пациента имелось также увеличение среднего размера ПЖ.

Таблица 3

Параметры исследования плечевой артерии у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания ($M\pm m$)

Показатель	Группа контроля ($n=20$)	Среднетяжелая БА ($n=8$)	Тяжелая БА ($n=9$)
Исходный диаметр ПА, мм	$3,76\pm 0,11$	$3,99\pm 0,24$	$4,54\pm 0,22^{**}$
Потокзависимая дилатация, %	$14,78\pm 0,9$	$8,95\pm 1,58^{**}$	$9,24\pm 2,01^{**}$
НТГ-индуцированная дилатация, %	$16,35\pm 1,1$	$13,66\pm 2,2$	$13,44\pm 2,27$
Начальная скорость кровотока, м/с	$0,71\pm 0,04$	$0,68\pm 0,06$	$0,64\pm 0,05$
Гиперемия, % увеличения скорости	$157,66\pm 4,96$	$156,6\pm 9,2$	$153,2\pm 4,76$

Примечание. Различия показателей больных БА с группой контроля: $^{**} - p<0,01$.

Расширение полости ПЖ (более 2,5 см), выявленное лишь у 17,3% пациентов и сочетающееся с ЛГ, гипертрофией передней стенки ПЖ, подтверждает данные литературы о том, что при повышении давления в легочной артерии в первую очередь наступает гипертрофия передней стенки ПЖ, а дилатация полости ПЖ возникает вторично [12]. Нарушение диастолической функции ПЖ отмечено у 7 (36,8%) из 19 пациентов, при этом СДЛА составлял от 27 до 39 мм рт.ст. Если причины гипертрофии, дилатации и дисфункции ПЖ у больных ХОЗЛ со стабильной ЛГ понятны, то их развитие при умеренном повышении давления в малом круге кровообращения не находят однозначного объяснения. Ряд авторов связывают нарушение функции ПЖ с воздействием артериальной гипоксемии на миокард, что приводит к нарушению не только систолической функции миокарда ПЖ, но и может отрицательно воздействовать на диастолическую функцию миокарда с развитием феномена дефект-диастолы — постепенного исчезновения эффективного расслабления сердечной мышцы при pO_2 менее 50 мм рт.ст. Это проявляется у больных при ранних нарушениях, возникающих в диастолической части сердечного цикла [5,9,11,15]. Возможным подтверждением этой гипотезы является выявленная нами связь между степенью ДН и соотношением максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ПЖ ($r=-0,53$, $p<0,05$).

Установленное расширение КДР ПП относительно ЛП у 65% пациентов, позволяет говорить о том, что для легочного сердца характерно не только изменение ПЖ, но и ПП. Это позволяет обсуждать вопрос о специфичности и патогномичности выявленных изменений для диагностики легочного сердца у больных с ХОЗЛ.

В последние годы появились данные, свидетельствующие об участии эндотелия в регуляции сосудистого тонуса [23,24]. Обсуждается роль легочных сосудов в формировании ЛГ и как следствие хронического легочного сердца. Большинство этих работ касаются экспериментального изучения функции эндотелия *in vitro* [19]. Имеются единичные работы, посвященные изучению нарушений функциональной активности легочного эндотелия *in vivo* [19]. В данной работе сделана попытка оценки эндотелиальной дисфункции периферической артерии (плечевой) у больных БА с помощью ультразвука высокого разрешения и сопоставления полученных данных с результатами эхокардиографии. Установлено достоверное увеличение диаметра ПА у больных БА в период стихающего обострения по сравнению с диаметром ПА у здоровых лиц. При сходных параметрах начальной скорости кровотока и величины реактивной гиперемии у больных БА в период стихающего обострения отмечено также снижение потокзависимой дилатации при сохраненной НТГ-индуцированной дилатации сосуда, т.е. существуют нарушения эндотелийзависимой вазодилатации при сохраненной эндотелийнезависимой вазодилатации.

Выявленные связи между данными, полученными при исследовании функции эндотелия, и показателями эхокардиографии, вероятно, можно объяснить системным влиянием гипоксии, различных биологически активных веществ, включая цитокины, лейкотриены и др. Таким образом, для больных БА характерны нарушения функциональной активности эндотелия ПА, которые взаимосвязаны с изменениями ЛГ, толщины стенки ПЖ, КДР ПП. Нарушение эндотелийзависимой дилатации свидетельствует о снижении способности эндотелия у больных БА к синтезу сосудорасширяющих веществ в фазе стихающего обострения. В настоящее время неясно, является ли снижение продуцирования эндотелием эндотелийрасслабляющего фактора первичным или вторичным по отношению к ЛГ или это взаимозависимые процессы, создающие при длительной гипоксии порочный круг метаболических и гемодинамических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Али Садек Али, Сергакова Л.М., Атьков О.Ю. Диагностика легочной гипертензии с помощью доплероэхокардиографии. Тер. арх. 1987; 3: 138–141.
2. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. и др. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией. Там же 1998; 4: 15–20.
3. Башкатова Т.В., Ильин М.П. Эхокардиографические признаки легочного сердца у больных бронхиальной астмой с учетом функционального состояния внешнего дыхания. В кн.: Бронхиальная астма: Сборник научных трудов. Л.; 1989. 59–62.
4. Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. М.: Медицина; 1987.
5. Енисеева Е.С., Сизых Т.П. Состояние гемодинамики и диастолическая функция правого желудочка у больных бронхиальной астмой. Тер. арх. 1995; 8: 39–42.
6. Заволовская Л.И., Орлов В.А. Современный взгляд на патогенез легочной гипертензии, формирование хронического легочного сердца и некоторые аспекты терапии. Пульмонология 1996; 1: 62–67.
7. Замотаев И.П., Заволовская Л.И., Ибадова Г.Д. Спорные вопросы хронического легочного сердца. В кн.: Егурнов Н.И., Некласов Ю.Ф. (ред.) Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких: Сборник научных трудов. Л.; 1988. 18–25.
8. Казанбиев Н.К. Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. Сов. мед. 1982; 1: 58–63.
9. Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией. Кардиология 1997; 3: 25–29.
10. Миррахимов М.М., Кудайбердиев З.М., Ниязова З.А. и др. Современные подходы к инструментальной диагностике легочной артериальной гипертензии: количественные методы определения легочного артериального давления. Там же 1995; 2: 63–67.
11. Пачулия Л.К., Костенко И.Г. Эхокардиография в диагностике легочной гипертензии. Клини. мед. 1985; 12: 14–20.
12. Перлей В.Е., Дундуков Н.И., Рыбина Т.В. Диастолическая функция правого желудочка сердца у пульмонологических больных по данным импульсной доплероэхокардиографии. Кардиология 1992; 2: 75–78.
13. Путов Н.В., Егурнов Н.И., Некласов Ю.Ф. и др. Современные проблемы хронического легочного сердца. Вестн. АМН СССР 1989; 2: 33–38.
14. Руденко Р.И., Кудрина О.М. Состояние сократительной функции правого желудочка в зависимости от степени выра-

- женности легочной гипертензии. В кн.: Егурнов Н.И., Некласов Ю.Ф. (ред.) Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких: Сборник научных трудов. Л.; 1988. 48–54.
15. Сильверстов В.П., Суворов Ю.А., Семин С.Н. и др. Хроническое легочное сердце: механизмы формирования и прогрессирования. Тер. арх. 1991; 3: 103–108.
 16. Уэйр Е.К., Рисс Дж.Т. (ред.) Физиология и патофизиология легочных сосудов: Пер. с англ. М.: Медицина; 1995.
 17. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. В кн.: Хронические обструктивные заболевания легких. М.: ЗАО "Изд-во БИ-НОМ"; СПб: Невский Диалект; 1998. 192–216.
 18. Черейская Н.К., Царькова Л.Н., Шанин Н.И. и др. Легочная гипертензия и сократительная функция правых отделов сердца при ХНЗЛ. В кн.: Егурнов Н.И., Некласов Ю.Ф. (ред.) Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких: Сборник научных трудов. Л.; 1988. 12–18.
 19. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.; 1993.
 20. Archer S.L., Weir E.K. Mechanisms in hypoxic pulmonary hypertension. In: Pulmonary circulation: advances and controversies. Amsterdam: Elsevier; 1989. 87–107.
 21. Cremona G., Dinh Xuan A.T., Higenbottam T.W. Endothelium-derived relaxing factor and the pulmonary circulation. Lung 1991; 169 (4): 185–202.
 22. Heath D. The pathology of pulmonary hypertension. Eur. Respir. Rev. 1993; 3 (16): 555–558.
 23. Rongen G.A., Smits P., Thien T. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. Neth. J. Med. 1994; 44: 26–36.
 24. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory function of the vascular endothelium. N. Engl. J. Med. 1990; 323: 27–36.

Поступила 15.03.2000

© ЛЮБИМОВ Г.А., 2003

УДК 616.2-092

Г.А.Любимов

ОБ ОПРЕДЕЛЕНИИ СОПРОТИВЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова

REGARDING MEASUREMENT OF HUMAN AIRWAY RESISTANCE

G.A.Lyubimov

Summary

The article analyzes approaches for evaluation of hydrodynamic human airway resistance based on functional testing. Suppositions founding the basis of current methods measuring the airway resistance and physical idea of the measured parameter for healthy and hurt lungs were analyzed. The injured lung loses the homogeneity of the parenchyma and airway physical properties and the measured airway resistance value depends not only on distribution of the airway resistance inside the lungs but also on a character of changes of the parenchyma and airway properties and on a size of the changed area.

A possible way to increase the informative value of functional tests relevant to the detection of the airway resistance and other parameters in the injured lungs is described.

A problem of an assessment of the airway resistance during forced maneuvers is discussed. It is shown that the classic Rorer's formula calculating the airway resistance fits to a limited range of the expiratory flow rate. Another generalizing formulation for the airway resistance calculation is given. A method measuring the airway resistance during the forced maneuvers based on the maximal flow rate measurement during a cough beat is grounded.

Резюме

В работе анализируются подходы к оценке гидродинамического сопротивления дыхательных путей человека на основе функционального исследования. Анализируются предположения, заложенные в существующие методы измерения сопротивления дыхательных путей, и физический смысл измеряемой при этом величины для здоровых и "больных" легких. Показано, что в случае заболевания легких, когда легкое теряет однородность по физическим свойствам паренхимы и дыхательных путей, измеряемая величина, которая называется сопротивлением дыхательных путей, зависит не только от распределения сопротивлений дыхательных путей внутри легких, но и от характера изменений свойств паренхимы и величины области неоднородности легких (области, где изменены физические свойства паренхимы и дыхательных путей).

Описывается возможный путь повышения информативности функциональных тестов, связанных с измерением сопротивления дыхательных путей и других характеристик легких, при исследовании неоднородных ("больных") легких.

Обсуждается вопрос об оценке сопротивления дыхательных путей при форсированных маневрах. Показано, что классическая формула *Рорера* для сопротивления дыхательных путей хорошо описывает опытные данные только в ограниченном диапазоне скоростей выдоха. Приводится выражение для сопротивления дыхательных путей, обобщающее формулу *Рорера*. Обосновывается метод измерения сопротивления дыхательных путей при форсированных маневрах, основанный на измерении максимальной скорости потока при кашлевом толчке.

1. Оценка сопротивления дыхательных путей здорового человека при спокойном дыхании.

Аэродинамическое сопротивление дыхательных путей человека определяется как отношение мгновенных значений альвеолярного давления p_A — разность между давлением в альвеолах (p_a) и атмосферным давлением (p_0) и объемной скорости потока, измеряемой у рта испытуемого, $\dot{V}$

$$R_{Aw} = \frac{p_A}{\dot{V}} \quad (1)$$

Если это отношение изменяется в течение дыхательного маневра, то говорят о переменном во времени сопротивлении дыхательных путей или исследуют величину сопротивления в некоторых характерных точках дыхательного цикла (при максимальной скорости, максимальном давлении в начале вдоха или выдоха и т.д.). Величина сопротивления дыхательных путей (или ее отличие от должных значений для данного испытуемого) представляет собой один из наиболее часто используемых параметров при оценке состояния и диагностировании пульмонологических больных на основе функционального исследования.

Величина сопротивления дыхательных путей при спокойном дыхании у здорового человека не зависит от параметров дыхательного цикла, т.е. является постоянной величиной. Увеличение сопротивления у больных связывается, как правило, с уменьшением проходных сечений дыхательных путей.

В гидравлике связь между перепадом давления на некотором участке гидравлической сети и расходом через этот участок называют "законом сопротивления". В этом смысле соотношение (1), а также его следствие

$$p_A = R_{Aw} \dot{V}, \quad R_{Aw} = R_{Aw}(\dot{V}, \beta_i, \gamma_i) \quad (2)$$

можно назвать законами сопротивления системы воздухоносных путей человека, записанными в различных формах. При этом величина сопротивления дыхательных путей R_{Aw} может зависеть от объемной скорости $\dot{V}$ (расхода), параметров β_i , определяющих структуру и физические свойства дыхательных путей, и параметров γ_i , определяющих свойства дыхательной смеси.

При спокойном дыхании здорового человека скорость воздуха $\dot{V}$ невелика и можно считать, что

функция R_{Aw} не зависит от $\dot{V}$. Если предположить, кроме того, что параметры, характеризующие дыхательные пути β_i (просветы, углы сопряжения) не изменяются в процессе спокойного дыхания, то величина R_{Aw} будет постоянной ($R_{Aw} = R_{Aw0}$) во время дыхательного цикла (R_{Aw} будет зависеть только от свойств дыхательной смеси γ_i) и закон сопротивления дыхательных путей (1) (или (2)) будет линейным в смысле линейности связи между давлением p_A и скоростью $\dot{V}$.

В действительности, геометрические свойства дыхательных путей здорового человека (просветы, углы сопряжения и т.д.) зависят от объема легких, тонуса мускулатуры бронхиальных стенок и индивидуальных анатомических особенностей испытуемого¹. Поэтому для здорового человека величина сопротивления дыхательных путей при спокойном дыхании (когда изменения объема легких малы), вообще говоря, зависит от функциональной остаточной емкости ФОЕ и свойств дыхательной смеси:

$$R_{Aw} = R_{Aw}(\text{ФОЕ}, \gamma_i).$$

Отсюда следует, что при спокойном дыхании здорового испытуемого заданной дыхательной смесью сопротивление его дыхательных путей является физической константой, характеризующей данного испытуемого. Различие величин R_{Aw} у разных здоровых людей связано с особенностями анатомического строения их системы дыхательных путей.

В практике функциональных исследований разработаны различные методы измерения сопротивления дыхательных путей при спокойном дыхании (см. например, [15]), определены пределы изменения этого параметра, характерные для здоровых людей, а также разработаны различные подходы, использующие величину отклонения этого параметра от нормы при оценке состояния больных с различной патологией.

2. Некоторые свойства системы дыхательных путей как гидравлической сети. Прежде чем перейти к анализу причин, приводящих к отличию сопротивления дыхательных путей у больных от его значения, характерного для спокойного дыхания здорового человека, обратим внимание на 2 обстоятельства, связанные с исследованием гидравлических сетей.

¹ Влияние гравитации, а, следовательно, и позы испытуемого в данной работе не рассматриваются. В общем случае эти параметры входят в число параметров β_i .

1. Если сложная гидравлическая сеть может быть сведена к системе последовательно соединенных элементов, то величина R_{Aw} в законе сопротивления (2) будет, в силу того, что расход $\dot{V}$ через все элементы одинаков, представлять собой сумму сопротивлений отдельных элементов сети:

$$R_{Aw} = R_{Aw1} + R_{Aw2} + \dots$$

Величина p_A в этом случае равна суммарной разности давлений, приложенных к отдельным элементам системы.

Очевидно, что моделирование легких человека гидравлической сетью, для которой закон сопротивления можно записать в форме (1) или (2), предполагает, что давления во входных элементах этой сети должны быть одинаковыми и равными p_a (см. рис.1,а). В силу этого, строго говоря, соотношения (1), (2) применимы только для описания сопротивления воздухоносных путей в однородном легком, когда давления во всех альвеолах (входных элементах моделирующей сети) одинаковы (это могут быть здоровые легкие или легкие, в которых патологические изменения дыхательных путей имеют место во внелегочных дыхательных путях, или легкие, в которых патологические изменения во внутрилегочных путях распределены некоторым симметричным образом так, что альвеолярные давления во всех альвеолах одинаковы).

В качестве примера на рис.1,а приведена сеть, состоящая из 5 элементов с сопротивлениями $R_1, R_2, \dots, R_5$, у которой 3 входных элемента, причем давления на входе в эти элементы p_{a1}, p_{a2}, p_{a3} равны между собой $p_{a1} = p_{a2} = p_{a3} = p_a$. В этом случае закон сопротивления для такой цепи может быть представлен в виде (2):

$$p_A = p_a - p_0 = R_{Aw} \dot{V}, \quad R_{Aw} = R_5 + R_{123}, \quad (3)$$

$$R_{123} = \frac{R_3 R_{12}}{R_3 + R_{12}}, \quad R_{12} = R_4 + \frac{R_1 R_2}{R_3 + R_{12}}$$

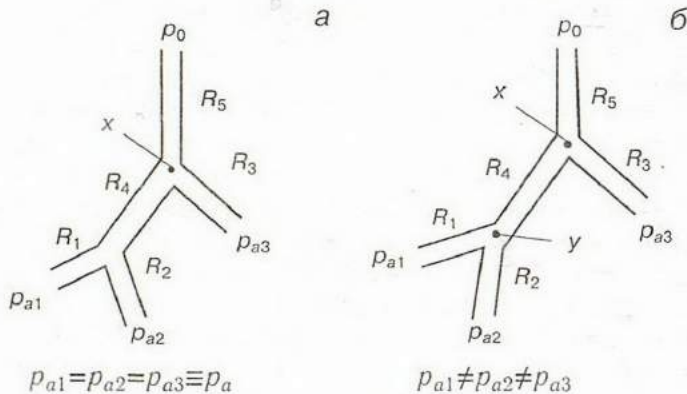


Рис.1. Схема участка гидравлической сети, моделирующей участок воздухоносного тракта.

а — при одинаковых давлениях во входных элементах; б — при различных давлениях во входных элементах; p_0 — атмосферное внешнее давление; p_{ai} — давления во входных элементах сети; R_i — сопротивления различных участков сети.

В случае однородных легких суммарное гидравлическое (аэродинамическое) сопротивление их дыхательных путей R_{Aw} может быть оценено любым из известных методов [15], которые позволяют одновременно регистрировать альвеолярное давление и объемную скорость воздуха, измеренную у рта испытуемого. При этом для оценки распределения сопротивлений вдоль воздухоносного тракта (например, для раздельной оценки сопротивления внутрилегочных и внелегочных дыхательных путей) необходимы дополнительные исследования, основанные на измерении давлений в определенных точках вдоль воздухоносного тракта. Например, для раздельной оценки сопротивлений R_5 и R_{123} элементов сети на рис.1 (внелегочных и внутрилегочных дыхательных путей) необходимо дополнительно измерить давление в точке x .

2. Если в сложной гидравлической сети существует несколько входных элементов с различными давлениями на входе в эти элементы (рис.1,б), то закон сопротивления такой сети не может быть сведен к форме записи (1), (2). Дело в том, что расход через такую систему определяется не одним параметром напора (p_A), а системой параметров $p_{A1}, p_{A2}, \dots$, представляющих собой давления на входе в различные элементы сети. В этом случае расход через гидравлическую сеть описывается несколькими (а не одним) соотношениями, в которых фигурирует несколько (а не одна) величин, представляющих сопротивление отдельных элементов сети. Например, для сети, изображенной на рис.1,б имеем:

$$p_x - p_0 = \dot{V}_5 R_5, \quad p_{a3} - p_x = \dot{V}_3 R_3, \quad p_y - p_x = (\dot{V}_1 + \dot{V}_2) R_4,$$

$$p_{a1} - p_y = R_1 \dot{V}_1, \quad p_{a2} - p_y = R_2 \dot{V}_2,$$

$$\dot{V}_5 = \dot{V}_1 + \dot{V}_2 + \dot{V}_3.$$

Исключая отсюда p_x и p_y , получим 3 соотношения, связывающих расходы $\dot{V}_2$ сопротивления R_i и напоры $p_{ai} - p_0$ в различных элементах системы:

$$p_{A3} = p_{a3} - p_0 = \dot{V}_5 R_5 + \dot{V}_3 R_3,$$

$$p_{A2} = p_{a2} - p_0 = \dot{V}_5 R_5 + (\dot{V}_1 + \dot{V}_2) R_4 + \dot{V}_2 R_2,$$

$$p_{A1} = p_{a1} - p_0 = \dot{V}_5 R_5 + \dot{V}_1 R_1 + (\dot{V}_1 + \dot{V}_2) R_4, \quad (4)$$

$$\dot{V}_5 = \dot{V}_1 + \dot{V}_2 + \dot{V}_3.$$

Легко проверить, что если входные напоры равны $p_{A1} = p_{A2} = p_{A3} = p_A$, то соотношения (4) переходят в соотношение (3).

Если легкие неоднородны (неоднородность легких связывается с изменением физических свойств паренхимы и дыхательных путей в некотором объеме легких в результате заболевания) так, что в процессе дыхания в них существуют области с разными альвеолярными давлениями, то для моделирования сопротивления дыхательных путей нельзя воспользо-

ваться модельной гидравлической сетью, содержащей только последовательно соединенные элементы, и описать закон сопротивления воздухоносного тракта одним соотношением типа (2) и одной величиной сопротивления R_{Aw} . Суммарный расход воздуха (объемная скорость воздуха) при неоднородных легких зависит от распределения сопротивлений в элементах (компонентах) легких, состоящих из дыхательных путей, ведущих к областям легких с различными альвеолярными давлениями.

Если альвеолярные давления в различных компонентах легких известны и известны сопротивления дыхательных путей, ведущих к этим компонентам, то всегда можно найти расход воздуха через систему воздухоносных путей по соотношениям типа (4) (в примере, представленном на рис.1,б, которому в точности соответствуют 4 соотношения (4), при заданных $p_{A1}, p_{A2}, p_{A3}, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$ всегда можно найти 4 искомые величины $\dot{V}_1, \dot{V}_2, \dot{V}_3, \dot{V}_5$. Однако обратная задача — определение распределения сопротивлений в неоднородных легких (или моделирующих их сетях) по некоторой системе измеренных величин становится очень сложной (в случае однородных легких для оценки сопротивления дыхательных путей было достаточно измерить альвеолярное давление и расход воздуха у рта испытуемого).

Простейшая модель неоднородных легких состоит из двух компонент (рис.2) с различными сопротивлениями R_1, R_2 на входе в эти компоненты и различными альвеолярными давлениями в компонентах p_{A1}, p_{A2} . В этом случае вместо (4) имеем:

$$\begin{aligned} p_{A1} &= R_3(\dot{V}_1 + \dot{V}_2) + R_1 \dot{V}_1, \\ p_{A2} &= R_3(\dot{V}_1 + \dot{V}_2) + R_2 \dot{V}_2, \\ \dot{V}_5 &= \dot{V}_1 + \dot{V}_2, \end{aligned} \quad (5)$$

где $\dot{V}_1, \dot{V}_2$ — объемные скорости в соответствующих ветвях модели, $\dot{V}$ — объемная скорость через общее сопротивление R_3 модели (соответствующая объемной скорости у рта испытуемого). Вместо одного из соотношений (5) можно использовать следствие системы уравнений (5)

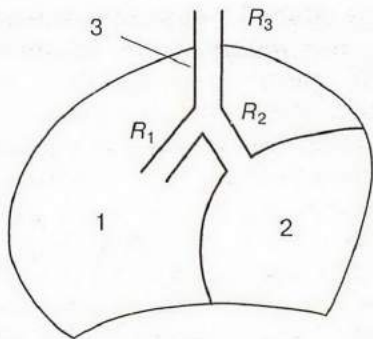


Рис.2. Схема модели 2-компонентных легких.

1, 2 — компоненты модели; 3 — модель воздухоносного тракта R_1, R_2, R_3 — сопротивления в соответствующих ветвях модели воздухоносного тракта.

$$\langle p_A \rangle \equiv \frac{p_{A1}}{R_1} + \frac{p_{A2}}{R_2} = \dot{V} \left(\frac{R_3}{R_1} + \frac{R_3}{R_2} + 1 \right).$$

Это соотношение, хотя и совпадает по форме с соотношением (2), принципиально отличается от него тем, что слева стоит величина $\langle p_A \rangle$, имеющая сложный физический смысл и зависящая как от давлений в компонентах модели, так и от сопротивлений. Прямое измерение этой величины на основе измерения внешних параметров давления вряд ли возможно.

Три соотношения (5) связывают между собой 8 величин ($p_{A1}, p_{A2}, \dot{V}_1, \dot{V}_2, \dot{V}, R_1, R_2, R_3$) поэтому, чтобы оценить интересующее нас распределение сопротивлений в легких, моделируемых моделью рис.2, необходимо на основе каких-то измерений получить 5 независимых соотношений между указанными параметрами и не содержащих новых неизвестных величин. Одно из таких соотношений может быть легко получено измерением суммарной объемной скорости $\dot{V}$ у рта испытуемого.

К сожалению, существующие методы измерения альвеолярного давления (метод прерывания воздушного потока, или метод плетизмографии всего тела) не дают в данном случае (в отличие от случая однородных легких, когда этими методами оценивается альвеолярное давление) дополнительных соотношений. Действительно, оба этих метода в случае неоднородных легких определяют среднюю по объемам компонент величину альвеолярного давления [8]. Эта величина для 2-компонентной модели легких при спокойном дыхании выражается формулой

$$\langle p_A \rangle = \frac{V_{01} p_{A1} + V_{02} p_{A2}}{V_{01} + V_{02}}, \quad (6)$$

где V_{01}, V_{02} — ФОЕ-компонент. Таким образом, измеряя величину $\langle p_A \rangle$ методом плетизмографии, или прерывания воздушного потока, получаем связь между альвеолярными давлениями в компонентах модели и ФОЕ-компонент. Так как ФОЕ отдельных компонент (размеры областей в легких с различными физическими свойствами паренхимы и дыхательных путей) неизвестны, то регистрация связи (6) вводит в систему неизвестных еще один дополнительный параметр, например V_{01} (так как ФОЕ другой компоненты V_{02} может быть определено из соотношения $V_{02} = V_0 - V_{01}$ где V_0 представляет собой ФОЕ легких в целом, которая может быть измерена независимо), т.е. не продвигает нас к решению основной задачи — определения распределения сопротивлений в модели легких.

Приведенные рассуждения показывают, что оценка сопротивления дыхательных путей в неоднородных легких (даже в случае их простейшего моделирования — 2-компонентная модель) представляет собой нетривиальную задачу в рамках современных подходов к методам функциональной диагностики.

3. Оценка сопротивления дыхательных путей больного человека при спокойном дыхании. Со-

противление дыхательных путей при спокойном дыхании R_{Aw} у больных может зависеть от скорости потока $\dot{V}$, например, при наличии у больного опухоли во внелегочных дыхательных путях. В этом случае при отсутствии других патологических изменений в легких (однородные легкие) система воздухоносных путей такого человека может моделироваться двумя последовательно соединенными сопротивлениями — одно соответствует сопротивлению дыхательных путей здорового человека, фактически равному сопротивлению внутрилегочных дыхательных путей, другое соответствует сопротивлению участка внелегочных дыхательных путей, проходное сечение которых локально сужено за счет развития опухоли.

Так как суженный участок дыхательных путей аналогичен с точки зрения гидравлики диафрагме, то очевидно, что сопротивление этого участка должно линейным образом зависеть от скорости практически при любых скоростях. Поэтому даже при спокойном дыхании у таких пациентов должен наблюдаться квадратичный закон сопротивления (2)

$$p_A = R_{Aw} \dot{V} = k_1 \dot{V}_1 + k_2 \dot{V}_2^2, \quad R_{Aw} = k_1 + k_2 \dot{V},$$

где k_1, k_2 — константы. При значительном стенозе дыхательных путей за счет развития опухоли $k_1 \ll k_2 \dot{V}$.

Описанная возможность возникновения нелинейной зависимости между альвеолярным давлением и скоростью потока при спокойном дыхании хорошо известна, и в практике функциональных исследований однозначно связывается с наличием стационарной обструкции (опухоли) во внелегочных путях [15]. Более того, в работе [1] обосновывается метод оценки проходного сечения суженного участка дыхательных путей (в указанной работе исследованы случаи опухоли в трахее) по измеренной величине сопротивления дыхательных путей R_{Aw} в тех случаях, когда закон сопротивления (2) нелинеен при спокойном дыхании.

Если в результате заболевания изменяются физические свойства паренхимы или дыхательных путей в некоторой области легких, то такие легкие становятся неоднородными по своим физическим свойствам, и оценка сопротивления дыхательных путей методами функционального исследования, как показано в разделе 2, связана с принципиальными трудностями.

Сегодня в практике функциональных исследований при оценке сопротивления дыхательных путей в неоднородных легких (у больных) используется тот же параметр, что и при анализе однородных легких (у здоровых), — отношение измеряемой по определенной методике величины "давления" p_A^* к объемной скорости воздуха $\dot{V}$, измеренной у рта испытуемого

$$R_{Aw}^* = \frac{p_A^*}{\dot{V}}. \quad (7)$$

Подчеркнем, что при любых методах определения альвеолярного давления при неоднородных легких на основе регистрации внешних (по отношению к легким) параметров определяют в некотором смысле (в зависимости от метода измерения) среднее давление p_A^* , зависящее от распределения по объему легких не только сопротивлений дыхательных путей, но и других параметров, характеризующих легкое как механическую систему (например, растяжимости паренхимы, размеров альвеол и т.д.). При этом ясно, что, так как конкретный вид распределения этих параметров в легких больного неизвестен, остается неизвестным и ответ на вопрос, изменение каких именно параметров, характеризующих легкие, и в какой степени приводит к тому или иному значению средней величины альвеолярного давления p_A , а следовательно, и анализируемой величины R_{Aw}^* . Конечно, величину R_{Aw}^* , определенную соотношением (11), можно рассматривать как эмпирический критерий, связывая его определенные изменения с тем или иным заболеванием легких (что практически и делается в настоящее время). Однако описанная выше неопределенность физического смысла параметра R_{Aw}^* приводит к сильному разбросу значений R_{Aw}^* , фиксируемых у больных с конкретной патологией легких. Кроме того, из общих соображений ясно, что одно и то же значение p_A^* может достигаться при разной неоднородности легких и использовании различных методов измерения давления. Все эти обстоятельства снижают информативную ценность параметра R_{Aw}^* (7) в случае неоднородных легких.

Тем не менее сам факт появления в легких неоднородности может быть уверенно фиксирован, например, по виду кривых поток-давление, полученных с помощью плетизмографа всего тела при спокойном дыхании испытуемого [2]. Предлагаются методы количественной оценки степени неоднородности легких, использующие некоторые параметры плетизмограмм, полученных у больных с разной патологией легких [2]. Однако, как нам представляется, эти степени неоднородности легких скорее носят оценочный характер и базируются на клинической картине конкретных заболеваний, чем отражают реальную картину распределения физических параметров в больном легком.

4. Возможный способ повышения информативности тестов при неоднородных легких. Безусловно, большой практический интерес представляют предложения по повышению информативности функциональных тестов, в частности при оценке распределения сопротивлений воздухоносного тракта в неоднородных легких.

Один из возможных путей решения этой задачи описан в [13,17], где предлагается использовать принципиально иной (по отношению к тому, что делается сегодня) способ обработки результатов функциональных проб.

Любой прибор для функционального исследования легких опирается на некоторую модель легких и, ис-



Рис.3. Различные качественные типы петель давление-поток, регистрируемых при измерении сопротивления дыхательных путей с помощью плетизмографа всего тела [15].

ходя из свойств этой модели, тому или иному измеряемому параметру, придается некоторый физический смысл. Как правило, при обосновании и конструировании прибора имеется в виду однокомпонентная модель однородных легких. Именно эта модель лежит в основе метода плетизмографии всего тела и его "приборного" обеспечения. Для примера укажем, что основные формулы для расчета альвеолярного давления p_A через камерное давление p_{box} и определения ВГО — V_{a0} в методике плетизмографии всего тела

$$p_A = \beta p_{box}, \quad \beta = \frac{U}{V_{a0}} = \frac{p_a}{p_{box}} \bigg|_{\dot{V}=0}, \quad R_{Aw} = \beta \frac{p_{box}}{\dot{V}},$$

где U — объем кабины плетизмографа, символом $\dot{V}=0$ выражается тот факт, что данную величину надо измерить, выполняя дыхательные усилия, при перекрытых дыхательных путях в точности соответствуют модели легких, в которой легкие моделируются одним упругим объемом V_{a0} , соединенным с атмосферой трубкой с сопротивлением R_{Aw} , т.е. модели однородных легких [8,9].

Используя приборы для функционального исследования, базирующиеся на однокомпонентной модели легких, для оценки параметров легких здоровых людей, у которых легкие близки к однородным, можно рассчитывать на оценку значений конкретных физических параметров, характеризующих легкие (суммарное сопротивление дыхательных путей, средняя растяжимость легких, характерные объемы и т.д.). Если провести те же измерения у больных и обработать их по тем же методикам, то в результате получатся некоторые количественные характеристики легких, которые уже не будут иметь четкого физического смысла, и их смысл будет зависеть, в частности, от характера неоднородности легких исследованного больного.

Для того чтобы определить физический смысл измеряемых параметров в случае неоднородности легких, необходимо поставить в соответствие этим легким механическую (и математическую) модель, свойства которой отражали бы в каком-то смысле свойства исследуемых легких. Ранее уже указывалось, что простейшей моделью для этой цели является 2-компонентная модель легких. В литературе опи-

саны такие модели, специально приспособленные для исследования спокойного дыхания в плетизмографе [6,7], форсированного выдоха [11], кашля [12]. На основе этих моделей может быть проведен численный эксперимент, описывающий конкретный функциональный тест для этой модели, и исследованы зависимости измеряемых параметров от физических характеристик модели (объемы компонент, сопротивления в различных ветвях модели, эластичность компонент, развиваемое усилие и т.д.). Варьируя параметры модели, можно подобрать физические характеристики модели таким образом, чтобы расчетные кривые (например, кривая поток-объем форсированного выдоха, связь между скоростью потока у рта $\dot{V}$ и давлением в камере плетизмографа — плетизмограмме и т.д.) совпадали бы (с определенной точностью, конечно) с аналогичными кривыми, полученными у конкретного больного в результате тех же функциональных тестов. Полученные в результате такого сопоставления численные значения физических характеристик модели естественно отождествить с соответствующими характеристиками легких обследованного больного.

Описанная процедура была реализована [6,7] для выявления причин, приводящих к той или иной качественной форме плетизмограммы спокойного дыхания (рис.3), характерных для ряда заболеваний легких [15]. Показано, что соответствующая модель при вариации распределения и величины различных параметров модели описывает всю совокупность форм кривых, представленных на рис.3. В [4] на основе численных экспериментов показано, что небольшие численные изменения свойств трахеи, которые могут быть связаны с анатомическими особенностями конкретных здоровых испытуемых, приводят к наблюдаемому различию форм кривых поток-объем форсированного выдоха, зарегистрированных в большой выборке здоровых испытуемых.

Конечно, для широкого использования предлагаемого метода обработки результатов функциональных проб необходимо выполнить работы по автоматизации метода: выработка алгоритмов изменения параметров при численных экспериментах, оценка точности приближений кривых и т.д. Нам кажется, что работа, которую необходимо затратить для реализации предлагаемого подхода, будет оправдана результатом, который получит врач, т.е. вместо эмпирических па-

раметров неясного физического содержания врач сможет анализировать распределения физических параметров в модели легких конкретного больного.

5. Оценка сопротивления дыхательных путей при форсированных маневрах. При форсированных маневрах, когда скорость превышает величину 1 л/с, закон сопротивления дыхательных путей у здоровых людей становится нелинейным. Начиная с работы [18], для оценки сопротивления дыхательных путей при форсированных маневрах R используется формула

$$R = k_1 + k_2 \dot{V} \quad (p_A = k_1 \dot{V} + k_2 \dot{V}^2). \quad (8)$$

Многочисленные исследования показали, что при дыхании воздухом при атмосферном давлении величины k_1 и k_2 имеют следующие порядки [16]:

$$k_1 \approx 1 \text{ см вод.ст.} \cdot \text{с} / \text{л}, \quad k_2 \approx 0,2 \text{ см вод.ст.} \cdot \text{с}^2 / \text{л}^2. \quad (9)$$

Ясно, что величина k_1 равна сопротивлению дыхательных путей при спокойном дыхании $k_1 = R_{aw}$, когда $\dot{V} \leq 1$ л/с. Воспользовавшись этим, перепишем (12) в виде:

$$R = R_{aw} + k_2 \dot{V} \quad (p_A = R_{aw} \dot{V} + k_2 \dot{V}^2). \quad (10)$$

Соотношение (12) представляет собой эмпирическое соотношение, удовлетворительно аппроксимирующее опытные данные по сопротивлению дыхательных путей при форсированных маневрах здорового человека. Оценив отношение членов в (8), (10) при значениях констант (9), получим, что при скоростях $\dot{V} \leq 1$ л/с второе слагаемое в (8), (10) много меньше первого и сопротивление дыхательных путей равно их сопротивлению при спокойном дыхании $R = R_{aw}$. При больших скоростях закон сопротивления (8), (10) становится нелинейным.

Вопрос об ограничении диапазона скоростей $\dot{V}$, в котором соотношение (10) хорошо описывает опытные данные, долгое время в литературе не ставился. Негласно считалось, что формула (10) верна при любых скоростях. Однако в [3] было показано, что при скоростях потока, характерных для максимума скорости при форсированном выдохе ($\dot{V} \approx 10$ л/с) экспериментальные точки плохо аппроксимируются формулой (10). Лучшая аппроксимация в зоне больших скоростей соответствует формуле:

$$R = \frac{R_{aw}}{1 - b\dot{V}} \quad (p_A = \frac{R_{aw}\dot{V}}{1 - b\dot{V}}). \quad (11)$$

Величина b в этом соотношении зависит от индивидуальных особенностей испытуемого и для здоровых испытуемых с объемом легких $\dot{V} \sim 5$ л имеет порядок $b \sim 0,1$ с/л. Для сопоставления законов сопротивления (10) и (11) приведем рис.4, на котором изображена зависимость сопротивления дыха-

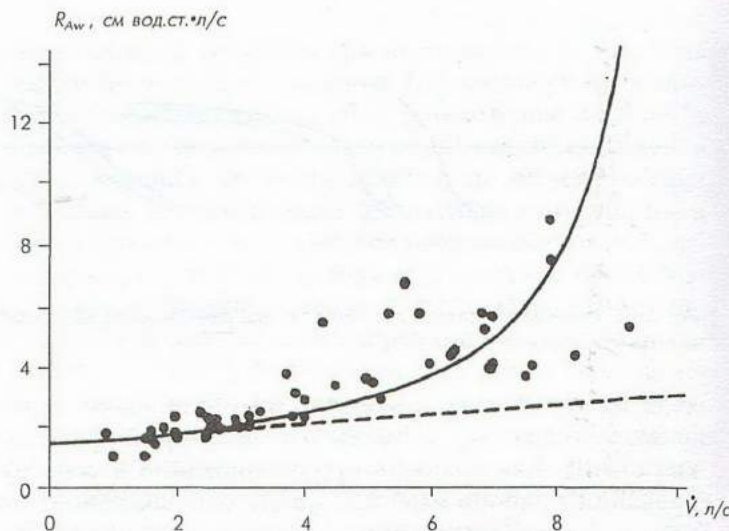


Рис.4. Связь между сопротивлением внутрилегочных дыхательных путей и скоростью потока у рта испытуемого [10].

Прямая соответствует формуле (8); кривая — формуле (11); точки — экспериментальные данные для одного испытуемого.

тельных путей от скорости потока. Точками на этом рисунке представлены экспериментальные данные [3], соответствующие сопротивлению дыхательных путей при различных дыхательных маневрах, прямая — зависимость (10), кривая — зависимость (11). Видно, что функция (11) хорошо аппроксимирует опытные данные во всем диапазоне скоростей.

Из этого же рисунка следует, что формула (10) может использоваться для описания опытных данных только при скоростях $\dot{V} < 3$ л/с.

Обратим внимание на то, что при форсированных маневрах, особенно при маневрах с максимальными усилиями (например, проба форсированного выдоха), во внелегочных дыхательных путях (трахее) появляется дополнительное сопротивление, связанное с изменением проходного сечения трахеи за счет деформации ее задней стенки под действием трансмурального давления $p_{tm} = p_{in} - p_{pl}$ (p_{in} — давление в трахее, p_{pl} — плевральное давление). Экспериментальные точки на рис.4 соответствуют тем маневрам (или их частям), при которых дополнительное экспираторное сопротивление не возникает (маневры форсированного вдоха или начальные фазы маневров форсированного выдоха). Поэтому можно считать, что закон сопротивления (11) соответствует сопротивлению внутрилегочных дыхательных путей.

В полной форме закон сопротивления дыхательных путей можно записать в виде:

$$p_A = \frac{R_{aw}\dot{V}}{1 - b\dot{V}} + r\dot{V} = \left(\frac{R_{aw}}{1 - b\dot{V}} + r \right) \dot{V} = (R_{л} + r) \dot{V}, \quad (12)$$

где r — дополнительное сопротивление экспираторного стеноза в трахее, возникающего при форсированных маневрах выдоха при некоторых условиях, $R_{л}$ — сопротивление внутрилегочных дыхательных путей.

В конкретных маневрах момент появления в воздухоносном тракте дополнительного сопротивления r четко фиксируется, если опытные данные по измерению сопротивления представлять на плоскости R, p_d [3] (см. также ниже обсуждение рис.5).

Из закона сопротивления (16) следует важный физический вывод о том, что для каждого человека существует некоторая предельная скорость воздушного потока

$$\dot{V}_{пред} = \frac{1}{b} \quad (13)$$

Из соотношения (12) следует, что для реализации предельной скорости необходимы бесконечные альвеолярные давления. При этом ясно, что предельная скорость не может быть достигнута ни в каких маневрах и ни при каких условиях. Кроме того, видно, что ограничение возможных скоростей выдоха (или вдоха) связано с неограниченным ростом сопротивления внутрилегочных дыхательных путей при возрастании скорости $\dot{V}$.

Для того чтобы оценить какие скорости реально могут быть достигнуты в форсированных дыхательных маневрах, примем, что R_{Aw} - 1 см вод.ст. с/л и максимально возможные усилия p_{Amax} - 200 см вод.ст. При этом из (11) получим $\dot{V} = 200/(1+200b)$. Следовательно, при $b=0,1$, $\dot{V} = 200/21 \approx 9,5$ л/сек ($V_{пред} = 10$ л/с). При $b=0,12$ имеем $\dot{V} = 8,0$ л/с ($V_{пред} = 8,33$ л/с); при $b=0,08$ имеем $\dot{V} = 11,8$ л/с ($V_{пред} = 12,5$ л/с) и т.д. Таким образом, в реальных маневрах могут достигаться скорости, близкие к предельным.

Из закона сопротивления (16) следует, что сопротивление внутрилегочных путей R_d может быть выражено не только через скорость, но и через альвеолярное давление

$$R_d = R_{Aw} + b p_d \quad (14)$$

Величина b , определяющая предельную скорость $\dot{V}_{пред}$ (13) и нарастание сопротивления внутригрудных дыхательных путей при форсированных маневрах, отражает всю совокупность физических процессов, происходящих в легких при этих условиях (изменение режима течения, геометрии воздухоносного тракта при его быстрой деформации, просветов дыхательных путей за счет деформирования бронхов и т.д.). Относительный вклад этих процессов в формирование величины b и, следовательно, ее физический смысл окончательно неясны. Однако одно можно утверждать с определенностью, что при предельно форсированных маневрах основную роль в ограничении потока во внутрилегочных дыхательных путях играет перекрытие сечений бронхов, так как только этим можно объяснить неограниченный рост сопротивления при некоторых уровнях давления в легких (см. формулы (11), (14)).

Представим здоровые однородные легкие в виде системы 2 одинаковых объемов V_1 и V_2 , соединен-

ных параллельно. В каждом из этих объемов действует закон сопротивления (11) и, следовательно, существуют предельные скорости $\dot{V}_{пред1} = 1/b_1$ и $\dot{V}_{пред2} = 1/b_2$ для этих объемов. Так как предельная скорость из легкого в целом должна быть суммой предельных скоростей для объемов V_1 и V_2 и так как выделенные объемы и их физические свойства одинаковы, то

$$\frac{1}{b} = \dot{V}_{пред1} + \dot{V}_{пред2} = 2\dot{V}_{пред1} = \frac{2}{b_1} \text{ или } b_1 = b_2 = 2b.$$

Отсюда следует, что при одинаковых физических свойствах паренхимы и дыхательных путей предельная скорость зависит от объема легких и она тем больше, чем больше объем легких. В рассматриваемом выше примере

$$\dot{V}_{пред} = \frac{1}{b}, \quad \dot{V}_{пред1} = \frac{1}{2b}, \quad \dot{V}_{пред} > \dot{V}_{пред1}.$$

Таким образом, физические процессы в легких, приводящие к росту их сопротивления при форсированных маневрах, естественно характеризовать удельной величиной B , которая соответствует величине b , отнесенной к единице объема легких, за которую естественно принять объем 1 л. В этом случае

$$B = b \text{ ОЕЛ(л)} \text{ или } b = \frac{B}{\text{ОЕЛ(л)}} \quad (15)$$

В работе [5] величина B названа индексом деформируемости дыхательных путей. Различие в величинах индекса деформируемости дыхательных путей B связано с различием физических свойств паренхимы и дыхательных путей и не связано с объемом легких. В этом смысле этот параметр может оказаться более удобным, чем параметр b , связанный с объемом легких конкретного испытуемого, при трактовке результатов функционального исследования.

Для оценки величины параметра b , характеризующего нелинейность закона сопротивления внутрилегочных дыхательных путей, необходимо измерить сопротивление дыхательных путей при различных форсированных маневрах и затем аппроксимировать экспериментальные данные по зависимости сопротивления от скорости или альвеолярного давления функциями (11) или (14). Для контроля хорошо иметь независимое измерение сопротивления дыхательных путей при спокойном дыхании R_{Aw} .

При измерении сопротивления необходимо быть уверенным в том, что в условиях измерения отсутствует экспираторное сужение в трахее. Поэтому для целей определения величины b можно использовать маневры форсированного вдоха и начальной стадии форсированного выдоха. При этом, как показал наш

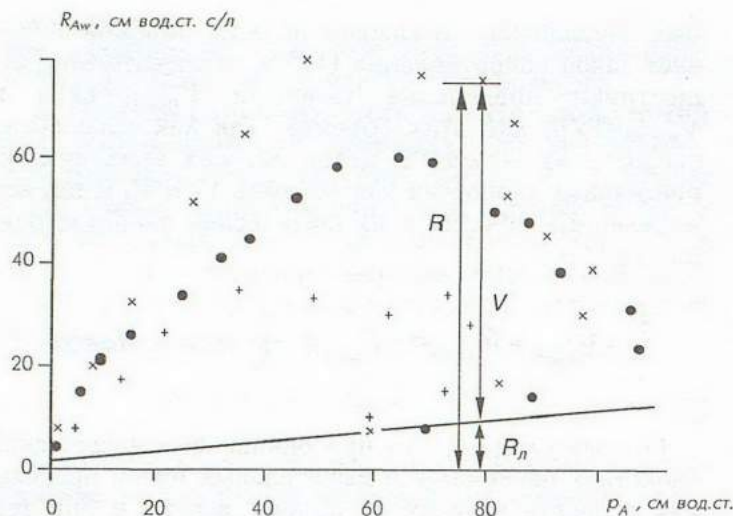


Рис.5. Связь между сопротивлением дыхательных путей и альвеолярным давлением в различных маневрах форсированного выдоха [3].

Прямая соответствует сопротивлению внутрилегочных дыхательных путей; кривые, представленные различными символами, соответствуют изменению полного сопротивления дыхательных путей в различных форсированных маневрах одного испытуемого.

опыт [3,10], удобнее обрабатывать экспериментальные точки на плоскости R, p_A , чем на плоскости $R, \dot{V}$, так как на плоскости R, p_A разброс точек существенно меньше и аппроксимирующая функция проще (прямая). В [5] величина b определялась в результате обработки начальной части кривой форсированного выдоха, полученной при выполнении испытуемым этого маневра в кабине плетизмографа всего тела. При этом одновременно фиксировались кривые $\dot{V}(t)$ и $p_{box}(t)$, по которым определялись сопротивления в нескольких точках возрастающего участка кривой поток-объем и производилась их аппроксимация прямой (14).

Отметим, что при таком определении сопротивления дыхательных путей в процессе форсированного выдоха возможно разделить вклад сопротивления внутрилегочных дыхательных путей и сопротивления экспираторного стеноза в трахее в общее сопротивление дыхательных путей. Для этого достаточно нанести на плоскость R, p_A точки, соответствующие всему маневру форсированного выдоха (см. рис.5 [3]). Прямая на этом рисунке представляет прямую (14), аппроксимирующую результаты, полученные в начальной фазе маневра (соответствующие точки не приведены, так как это невозможно сделать в масштабе данного рисунка); точками обозначены сопротивления во второй фазе форсированного выдоха (после максимума скорости), разные точки соответствуют разным маневрам.

На рис.5 четко видно, что начиная с определенно-го значения альвеолярного давления, зависящего от характера маневра, сопротивление дыхательных путей начинает увеличиваться по отношению к прямой (14) и достигает величин, намного превосходящих значения сопротивлений, соответствующих прямой (14). Начало отклонения функции $R=R(p_A)$ от пря-

мой (14) соответствует тому моменту, когда сопротивление экспираторного стеноза в трахее r становится заметным по сравнению с сопротивлением внутрилегочных дыхательных путей.

Для сопоставления величин R и r в определенной точке дыхательного цикла достаточно на плоскости рис.5 провести вертикальную прямую в точке, соответствующей значению альвеолярного давления в интересующей нас точке дыхательного цикла. Пересечение этой прямой с кривой маневра $R=R(p_A)$ дает полное сопротивление дыхательных путей в этот момент цикла. Пересечение этой прямой с прямой (14) отсечет на ней отрезок, равный сопротивлению внутрилегочных дыхательных путей $R_л$ (12). Часть вертикальной прямой между прямой (14) и кривой цикла $R=R(p_A)$ равна сопротивлению экспираторного стеноза r .

Из рис.5 видно, что во второй фазе форсированного выдоха сопротивление экспираторного стеноза намного больше, чем сопротивление внутрилегочных дыхательных путей ($R_л < r$). Отсюда следует практический вывод о том, что скорости второй фазы форсированного выдоха (нисходящая часть после пика скорости на кривой поток-объем) определяются в основном сопротивлением экспираторного стеноза трахеи и слабо зависят от сопротивления внутрилегочных дыхательных путей. Подчеркнем, что данные на рис.5 относятся к маневрам здорового человека. К сожалению, мы не имеем сейчас аналогичных данных для больных, которые позволили бы заключить, верен ли сформулированный вывод при наличии патологии легких.

Описанный метод оценки параметра нелинейности в законе сопротивления (11), хотя и дает много полезной информации, довольно сложен в исполнении. Для его реализации необходим плетизмограф всего тела, допускающий исполнение в кабине маневра форсированного выдоха. Поэтому представляет интерес обоснование более простых и удобных методов оценки параметра нелинейности.

Одним из таких методов может служить оценка максимальной скорости выдоха при кашлевом толчке. Будем понимать под кашлевым толчком маневр, состоящий в следующем: испытуемый вдыхает порядка 2,5–3 л воздуха и перекрывает гортань; после этого при перекрытой гортани (и, следовательно, отсутствии потока) повышает давление в легких до максимально возможного при данном объеме легких (до величины –100–150 см вод.ст.) за счет усилия дыхательной мускулатуры; затем совершает собственно кашлевый толчок — выброс воздуха из легких за счет резкого открытия гортани. В начале кашлевого толчка за время порядка 0,01 с скорость потока воздуха у рта испытуемого возрастает до максимальных значений и остается примерно постоянной в течение времени порядка 0,1 с. Затем начинается резкое падение объемных скоростей.

Из общих соображений ясно (и расчеты по модели кашлевого акта [12,14] подтверждают этот

вывод), что в начальный момент (при $t \leq 0,1$ с) кашлевого толчка, когда скорости потока максимальны, экспираторный стеноз в трахее не успевает развиваться (из-за инерционности задней стенки трахеи) и скорость на этом участке определяется начальным давлением в легких и сопротивлением внутрилегочных дыхательных путей. Начало падения скоростей связано с развитием экспираторного стеноза в трахее. Отсюда следует, что начальное альвеолярное давление при кашлевом толчке p_{in} связано с максимальной скоростью $\dot{V}_{max}$ соотношением (11)

$$p_{Ain} = \frac{R_{Aw} \dot{V}_{max}}{1 - b \dot{V}_{max}}$$

Из этой формулы следует, что если перед началом опыта измерить у данного испытуемого сопротивление дыхательных путей при спокойном дыхании R_{Aw} и максимальное давление легких при объеме, при котором будет совершаться кашлевой толчок p_{in} , то, измерив максимальную скорость $\dot{V}_{max}$ при кашлевом толчке, можно оценить параметр нелинейности по формуле:

$$b = \frac{1}{\dot{V}_{max}} - \frac{R_{Aw}}{p_{Ain}} \quad (20)$$

Так как для здорового человека R_{Aw} —1 см вод.ст. с/л, p_{Ain} —100 см вод.ст., $\dot{V}_{max}$ —10 л/с, то в этих условиях второе слагаемое в (15) много меньше первого и максимальная скорость при кашлевом толчке близка к предельной скорости (17) и:

$$b \approx \frac{1}{\dot{V}_{max}}$$

Поэтому приближенно (с точностью до 10%) параметр нелинейности b в законе сопротивления (15) для внутрилегочных дыхательных путей равен обратной величине максимальной скорости при кашлевом толчке.

Корректная оценка параметра нелинейности b и использование закона сопротивления дыхательных путей в форме (12), а для внутрилегочных дыхательных путей в форме (11), вместо обычно используемого закона сопротивления $P_{орера}$ (8) должны привести к существенной переоценке выводов, следующих из исследования работы дыхания при нагрузках. То же будет относиться и ко всем вопросам физиологии и механики дыхания, где важны оценки сопротивлений дыхательных путей при форсированных маневрах. Действительно, реальные сопротивления при высоких скоростях могут заметно превосходить те, которые следуют из анализа формулы (8), и это может существенно повлиять на те или иные выводы.

Оценка параметра нелинейности для больных по описанной выше методике, использующей начальный участок кривой поток—объем форсированного выдоха, была проделана в [5]. Показано, что индекс деформируемости дыхательных путей (15) может использоваться для дифференциальной диагностики обструктивных и рестриктивных типов нарушений механики дыхания. Конечно, при исследовании сопротивления дыхательных путей при форсированных маневрах у больных возникают те же вопросы, связанные с неопределенностью в трактовке получаемых при функциональной диагностике данных для неоднородных легких, которые обсуждались в разд.2, 3 настоящей работы.

Выводы

1. Величина

$$R_{Aw}^* = \frac{p_A^*}{\dot{V}}$$

где p_A^* — измеряемое каким-либо методом давление в альвеолах, называемая в пульмонологии сопротивлением дыхательных путей, соответствует физической величине сопротивления воздухоносного тракта только в том случае, если легкие однородны (альвеолярное давление во всех альвеолах одинаково) и выбранный метод измерения обеспечивает измерение именно давления в альвеолах (для однородных легких и спокойного дыхания это может быть стандартный метод плетизмографии всего тела или метод прерывания потока). Ясно, что сформулированные условия позволяют оценить сопротивление дыхательных путей только в случае здоровых легких (в частности, при патологии внелегочных дыхательных путей) или при одинаковых изменениях физических свойств паренхимы и дыхательных путей по всему объему легких (например, первичная эмфизема или диффузный пневмосклероз).

2. Изменение физических свойств паренхимы и дыхательных путей в результате заболевания в некотором ограниченном объеме легких (очаговые нарушения) приводит к тому, что в различных участках легких реализуются различные альвеолярные давления. В этом случае суммарный расход воздуха через воздухоносный тракт $\dot{V}$ не определяется в общем случае одной величиной типа R_{Aw} , а зависит от распределения сопротивлений в дыхательном тракте (сопротивление частей дыхательного тракта, ведущих к областям легких с разными альвеолярными давлениями). Кроме того, в этих условиях возникает вопрос о физическом смысле величины "давления", измеряемой тем или иным методом.

При этом необходимо иметь в виду, что величина R_{Aw} , рассчитываемая по результатам некоторого

измерения "давления" p_A^* и скорости воздуха у рта испытуемого, не имеет физического смысла сопротивления дыхательных путей и зависит как от распределения сопротивлений в различных участках дыхательного тракта, так и от объема области поражения легких и физических свойств паренхимы (эластичности, воздухонаполненности и т.д.) в этой области (измененных в результате заболевания по отношению к паренхиме здоровых легких).

В этих условиях вопрос об информативности и диагностической ценности показателя сопротивления дыхательных путей нуждается в специальном исследовании.

3. Представляется перспективным описанный в разд.4 способ повышения информативности тестов, основанный на использовании 2-компонентных биомеханических моделей легких при обработке результатов функциональных исследований.
4. При оценке сопротивления дыхательных путей здорового человека при форсированных маневрах целесообразно использовать обоснованный в разд.5 простой метод, основанный на измерении максимальной скорости выдоха при кашлевом толчке.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 02-01-00338, 00-15-96009.

ЛИТЕРАТУРА

1. Животовская Е.В., Любимов Г.А., Русаков М.А. Оценка площади минимального проходного сечения трахеи при наличии выраженного фиксированного стеноза с помощью измеряемой величины сопротивления дыхательных путей. Грудная хир. 1989; 3: 53–56.
2. Кольцун С.С. Система интерпретации функционального состояния внешнего дыхания в пульмонологии: Дис. ... д-ра. мед. наук. М.; 1999.
3. Кузнецова В.К., Любимов Г.А. Оценка физических свойств легких человека на основе исследования сопротивления дыхательных путей. Физиология человека 1985; 11 (1): 55–68.
4. Кузнецова В.К., Любимов Г.А., Скобелева И.М. Анализ индивидуальных различий в форме кривой поток–объем маневра форсированной жизненной емкости легких на основе математической модели. Там же 1994; 20 (1): 90–101.
5. Кузнецова В.К., Любимов Г.А., Каменева М.Ю. Динамика сопротивления потоку воздуха в фазу его нарастания в процессе форсированного выдоха при различных нарушениях механики дыхания. Пульмонология 1995; 4: 36–41.
6. 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.
7. Кузнецова В.К., Любимов Г.А., Скобелева И.М. Роль неоднородности легких, обусловленной изменением жесткости внутрилегочных дыхательных путей, в ограничении потока воздуха при спокойном дыхании. Там же 1997; 23 (4): 74–82.
8. Любимов Г.А. Уравнения, описывающие двухкомпонентную модель легкого с учетом сжимаемости альвеолярного газа. Изв. РАН. Механика жидкости и газа 1979; 4: 16–27.
9. Любимов Г.А. Об измерении альвеолярного давления в процессе форсированного дыхания с помощью плетизмографа всего тела. Физиология человека 1985; 11 (1): 69–78.
10. Любимов Г.А., Скобелева И.М. Моделирование сопротивления дыхательных путей в процессе форсированного выдоха. Изв. РАН Механика жидкости и газа 1990; 6: 5–14.
11. Любимов Г.А. Обоснование модели неоднородного легкого для описания форсированного выдоха. Там же 1999; 5: 29–38.
12. Любимов Г.А., Скобелева И.М. Математическая модель, описывающая кашлевый акт при однородном легком. Там же 2000; 5: 3–11.
13. Любимов Г.А. Использование биомеханических моделей для совершенствования методов функциональной диагностики (на примере плетизмографии всего тела). В кн.: Достижения и проблемы функциональной диагностики на рубеже XXI века. М.; 2000. 63–71.
14. Любимов Г.А., Скобелева И.М. Зависимость эффективности кашля от физических свойств паренхимы и дыхательных путей. Физиология человека 2001; 27 (4): 69–76.
15. Шик Л.Л., Канаев Н.Н. (ред.) Руководство по клинической физиологии дыхания. М.: Медицина; 1980.
16. Bouhuys A., Jonson B. Alveolar pressure, airflow rate, and lung inflation in man. J. Appl. Physiol. 1967; 22 (6): 1086.
17. Lyubimov G.A. Application on the biomechanical models for the improvement in the functional diagnostics methods. Rus. J. Biomech. 2000; 4 (1): 3–11.
18. Rohrer F. Der Stromungswiderstand in den menschlichen Atemwegen. Pflug. Arch. Ges. Physiol. 1915; 162: 225–259.

Поступила 27.06.02

*А.В.Емельянов, О.И.Краснощечкова, Абудуэйн Абулимити, К.А.Рудинский,
Т.М.Синицина, О.В.Лаврова*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

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

USE OF EXHALED HYDROGEN PEROXIDE FOR ASTHMA MONITORING

*A.V.Yemelyanov, O.I.Krasnoschekova, Abuduani Abulimity, K.A.Rudinsky,
T.M.Sinitsina, O.V.Lavrova*

Summary

Exhaled hydrogen peroxide is a marker of airway inflammation. However, its utility for monitoring of asthma is still uncertain. The aim of this study was to assess the effect of short-acting β_2 -agonists and inhaled steroids on the hydrogen peroxide (H_2O_2) concentration in expired breath condensate in asthmatic patients. Fifteen patients with moderate atopic asthma were treated with salbutamol as required for 2 weeks followed 12-week treatment with budesonide (Pulmicort Turbuhaler, 400 mcg daily). The exhaled H_2O_2 concentration as measured using a colorimetric assay (Gallati&Pracht, 1985). FEV_1 was assessed using dry spirometer. Airway hyperresponsiveness was considered as a provocative concentration of inhaled histamine causing the 20%-fall in FEV_1 (PD_{20}).

The H_2O_2 baseline level in the asthmatic patients ($0.19 \pm 0.03 \mu M$) was elevated compared to healthy subjects (0.028 ± 0.003 , $p < 0.001$). The exhaled H_2O_2 concentration did not change during the treatment with salbutamol but it was diminished by Pulmicort Turbuhaler. This was associated with significant improvement in clinical symptom score, FEV_1 and PD_{20} in asthma patients.

We conclude that the short-acting β_2 -agonists do not influence the H_2O_2 concentration in the exhaled air condensate of the asthma patients but the inhaled steroids decrease it. This may reflect different anti-inflammatory activities of these medications.

Резюме

Целью настоящей работы явилось изучение влияния β_2 -агонистов и ингаляционных стероидов (ИГКС) на концентрацию пероксида водорода (H_2O_2) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у больных бронхиальной астмой (БА). Под наблюдением находилось 15 больных атопической БА средней тяжести течения, которые в течение 2 нед получали сальбутамол в режиме "по требованию", а затем в течение 12 нед получали будесонид (пульмикорт турбухалер в дозе 400 мкг/сут). Концентрацию H_2O_2 в КВВ изучали спектрофотометрическим методом ("Gallati&Pracht", 1985). Бронхиальную проходимость (ОФВ₁) изучали методом спирометрии. Для оценки гиперреактивности бронхов (ПД₂₀) использовали бронхопровокационный тест с гистамином.

Уровень H_2O_2 в процессе лечения сальбутамолом ($0,19 \pm 0,03$ мкМ) существенно не изменялся по сравнению с исходным ($0,19 \pm 0,04$ мкМ), а при назначении будесонида достоверно снижался ($0,038 \pm 0,005$). Изменение H_2O_2 происходило параллельно с улучшением клинического состояния больных, увеличением ОФВ₁ и снижением ПД₂₀.

Таким образом, β_2 -агонисты не влияют, а ИГКС снижают концентрацию H_2O_2 в КВВ у больных БА, что, вероятно, отражает их различное влияние на активность воспалительного процесса. Это подтверждает возможность использования H_2O_2 в качестве маркера воспаления в дыхательных путях у пациентов с астмой.

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей [7]. Клетки, принимающие участие в развитии воспаления (эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы), продуцируют активные формы кислорода, в том числе и пероксид водорода (H_2O_2). Повышение концентрации

H_2O_2 в дыхательных путях приводит к увеличению его уровня в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Установлено, что H_2O_2 может быть использован в качестве биохимического маркера воспалительного процесса у больных астмой. Его уровень в КВВ коррелирует с содержанием эозинофилов в индуцированной

мокроте, гиперреактивностью бронхов к гистамину и метахолину, концентрацией эозинофильного катионного протеина сыворотки крови у пациентов с БА [1,2,8]. Вместе с тем динамика H_2O_2 у больных БА в процессе лечения изучена пока недостаточно.

Целью настоящей работы явилось исследование влияния β_2 -адреномиметиков короткого действия и ингаляционных глюкокортикоидов на концентрацию H_2O_2 в КВВ у больных астмой.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 15 некурящих больных (6 мужчин и 9 женщин) с atopической БА средней тяжести в возрасте от 27 до 65 лет (средний возраст 45 лет). Длительность болезни составляла от 3 мес до 31 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). Пациентов обследовали в фазе затихающего обострения основного заболевания.

Пациенты, курившие в прошлом, перенесшие острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей в течение 4 нед, а также имевшие обострение аллергического ринита, из исследования исключались.

Первые 2 нед больные получали только сальбутамол в режиме "по требованию", а затем в течение 12 нед — будесонид (пульмикорт турбухалер, фирмы "AstraZeneca") в дозе 400 мкг/сут и сальбутамол в режиме "по требованию". В процессе лечения пациенты вели дневники самонаблюдения, где отмечали количество приступов затрудненного дыхания, частоту использования и дозы лекарственных средств, показатели пикфлоуметрии.

Контрольную группу составили 17 практически здоровых людей с благоприятным аллергологическим и наследственным анамнезом, не страдавших острыми респираторно-вирусными инфекциями в течение 6 мес перед исследованием и имевших нормальную величину объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁ $111,7 \pm 19,4\%$ должного).

КВВ у всех обследованных собирали с помощью стеклянных приемников, погруженных в 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 использовались специальные зажимы для носа. Объем КВВ, образующийся за это время, варьировал от 2 до 4 мл. Концентрацию H_2O_2 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) сразу же после сбора КВВ.

Регистрация ОФВ₁, характеризующего бронхиальную проходимость, проводилась методом спирографии ("Vitalograph", Великобритания). Неспецифическую гиперреактивность бронхов определяли с помощью бронхопровокационного теста с гистамином, который проводили в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества. Исследование выполнялось на автоматическом спирометре "MasterScope", снабженном дозиметром "APS pro" ("Erich Jaeger", Германия). Для обозначения величины гиперреактивности бронхов использовали концентрацию гистамина, вызывающую снижение ОФВ₁ на 20% от исходной величины (ПД₂₀). Исследование функции внешнего дыхания выполнялось в один день с определением концентраций H_2O_2 .

Достоверность различий изучали с помощью *t*-критерия Стьюдента при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился на компьютере "Pentium II-400" с помощью пакета программ (MS-Office 2000, Statistica for Windows 95).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований представлены в табл.1 и 2. Исходная концентрация H_2O_2 в КВВ у пациентов с астмой оказалось достоверно выше, чем у здоровых людей (см.табл.1), что соответствует полученным

Таблица 1

Клинико-функциональное состояние больных БА и концентрация H_2O_2 в КВВ в процессе лечения сальбутамолом в режиме "по требованию" ($M \pm m$)

Показатель	Исходно	Через 15 мин после однократной ингаляции (100 мкг) сальбутамола	Через 2 нед
Количество приступов затрудненного дыхания	$1,68 \pm 0,42$	—	$1,40 \pm 0,28$
Количество ингаляций сальбутамола	$2,35 \pm 0,45$	—	$2,33 \pm 0,41$
ОФВ ₁ , % должного	$69,06 \pm 2,29$	$85,59 \pm 3,17^*$	$70,48 \pm 3,53$
Концентрация, H_2O_2 , мкмоль/л	$0,19 \pm 0,03^{**}$	$0,21 \pm 0,03^{**}$	$0,19 \pm 0,04^{**}$

Примечание. Здесь и в табл.2: * — показатели, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от исходных, ** — показатели, достоверно отличающиеся от нормальных. Концентрация H_2O_2 в КВВ в контрольной группе составила $0,028 \pm 0,003$ мкмоль/л.

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

Показатель	Исходно	Через 4 нед	Через 8 нед	Через 12 нед
Количество приступов в затрудненного дыхания	1,40±0,28	0,46±0,23*	0,13±0,09*	0,40±0,19*
Количество ингаляций сальбутамола	2,33±0,41	1,80±0,39	1,60±0,38	0,66±0,44*
ОФВ ₁ , % должного	70,48±3,53	90,89±3,11*	89,48±3,74*	88,97±3,10*
ПОС, л/мин	343,33±20,99	382,0±19,89*	410,0±20,50*	408,66±20,60*
ПД ₂₀ гистамина, мг/мл	0,88±0,27	—	—	1,79±0,31*
Концентрация H_2O_2 , мкмоль/л	0,19±0,04**	0,068±0,008**, **	0,062±0,007**, **	0,038±0,005**, **

ранее данным [1,2,8]. По-видимому, это обусловлено увеличением образования свободных радикалов и/или снижением функционирования антиоксидантной защиты (каталазы, глутатионпероксидазы, глутатиона) в дыхательных путях.

Следует отметить, что источниками H_2O_2 являются как полость носа и рта, так и нижние дыхательные пути. Для предупреждения попадания слюны устройства для сбора КВВ имели специальную ловушку, а пациенты полоскали рот водой перед исследованием. Для исключения носового дыхания у обследованных использовали зажим для носа. Больные с обострением аллергического ринита исключались из исследования. Таким образом, особенности использованной методики сбора КВВ позволяют считать, что местом образования H_2O_2 у пациентов с БА и здоровых служили нижние дыхательные пути.

Из табл.1 видно, что лечение сальбутамолом в режиме "по требованию" в течение 2 нед не сопровождалось достоверным изменением у больных БА частоты приступов затрудненного дыхания, ОФВ₁ и концентрации H_2O_2 в КВВ. Несмотря на существенный прирост бронхиальной проходимости после однократной ингаляции препарата (100 мкг), уровень H_2O_2 оставался неизменным. Вероятно, это можно объяснить отсутствием у сальбутамола противовоспалительного эффекта. Показано, что использование β_2 -адреноагонистов короткого действия не оказывает существенного влияния на активность клеток, принимающих участие в развитии воспаления дыхательных путей и являющихся продуцентами активных форм кислорода у больных БА [3,4].

Последующее лечение пациентов пульмикортом турбухалером (400 мкг/сут) приводило к уменьшению у них частоты приступов затрудненного дыхания и потребности в ингаляциях сальбутамола. Оно сопровождалось достоверным приростом ОФВ₁, снижением гиперреактивности бронхов к гистамину и концентрации H_2O_2 в КВВ (см. табл.2).

Известно, что ингаляционные глюкокортикоиды уменьшают количество и функциональную активность клеток (эозинофилов, макрофагов и др.), принимающих участие в развитии воспаления дыхательных путей. Они тормозят продукцию ими активных форм кислорода, в том числе и H_2O_2 [5]. Этим, вероятно, объясняется уменьшение неспецифической гиперреактивности бронхов и уровня H_2O_2 в выдыхаемом воздухе, являющихся неинвазивными маркерами воспаления дыхательных путей [8,9]. Следует отметить, что концентрация H_2O_2 в КВВ в отличие от клинических симптомов и ОФВ₁ была наиболее низкой через 12 нед лечения. Это подтверждает необходимость длительного назначения ингаляционных глюкокортикоидов пациентам с БА, несмотря на относительно быструю положительную динамику клинико-функциональных показателей.

Таким образом, сальбутамолом не влияет, а пульмикорт турбухалер достоверно снижает концентрацию H_2O_2 в КВВ у больных БА. По-видимому, это отражает различное воздействие β_2 -адреномиметиков и ингаляционных стероидов на воспалительный процесс. Полученные данные подтверждают возможность использования H_2O_2 КВВ в качестве маркера воспаления у пациентов с БА. Вероятно, H_2O_2 является более чувствительным показателем эффективности проводимой терапии, чем клинические симптомы и ОФВ₁. Измерение его концентрации может быть полезным для оценки продолжительности лечения и выбора дозы ингаляционных глюкокортикоидов. Для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Емельянов А.В., Щербак И.Г., Абулимити А. и др. Пероксид водорода как маркер воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. Тер. арх. 2000; 72 (12): 27-30.
2. 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.
3. *Barnes P.* Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (3): 838–860.
 4. *Barnes P.* Effect of beta-agonists on inflammatory cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (2, pt 2): S10–S17.
 5. *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.
 6. *Gallati H., Pracht I.* Horseradish peroxidase: kinetic studies and optimisation of peroxide activity determination using the substrates H_2O_2 and 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1985; 23: 453–460.
 7. Global Initiative for Asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute. Publication number 95–3659, 1995.
 8. *Horvath I., Donnely 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. *Lim S., Chung K.F.* Potential role of noninvasive markers of inflammation in clinical management of asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 8 (64): 1103–1107.

Поступила 20.04.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 618.3–06:616.24–036.12

Л.И. Колесникова, Б.С. Хышиктеев, Н.А. Хышиктеева

ПЕРЕКИСНЫЙ СТАТУС ПРИ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ У БЕРЕМЕННЫХ

Институт педиатрии ВСНЦ СО РАМН, Иркутск;
кафедра биохимии Читинской государственной медицинской академии

LIPID PEROXIDATION DISORDERS UNDER LUNG PATHOLOGY IN PREGNANCY

L.I. Kolesnikova, B.S. Khyshiktuev, N.A. Khyshiktueva

Summary

The lipid peroxidation and antioxidant defense in pregnant women with chronic nonspecific lung diseases were studied in various biological objects (blood plasma, erythrocyte membrane, amniotic fluid, exhaled air condensate). The pregnancy course in women with chronic nonspecific lung diseases was characterized by a decrease in the antioxidant enzymes activities (catalase, superoxiddismutase) with an elevation of the lipid peroxidation products concentrations in all parts of the mother — extraembryonal organs system. The pregnancy in women with chronic nonspecific lung diseases resulted in the activation of lipid peroxidation in the lungs and redistribution of the antioxidant resources with the antiradical factors deficiency in the amniotic fluid.

Резюме

Изучено состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты у женщин с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) в динамике беременности в различных биологических объектах (плазма крови, мембраны эритроцитов, амниотическая жидкость, конденсат выдыхаемого воздуха). Показано, что течение беременности у женщин с ХНЗЛ характеризуется снижением активности антиоксидантных ферментов (каталаза, супероксиддисмутаза) на фоне увеличения содержания продуктов перекисного окисления во всех компонентах системы мать — внезародышевый орган. Установлено, что беременность у женщин с ХНЗЛ приводит к активации липопероксидации в системе органов дыхания и перераспределению антиоксидантных ресурсов организма, что сопровождается дефицитом факторов антирадикальной защиты в околоплодных водах.

В настоящее время в связи с ухудшением экологической обстановки, общепопуляционным снижением резистентности к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды продолжает увеличиваться заболеваемость населения хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), которая определяет в значительной мере уровень временной утраты трудоспособности, инвалидности и смертности населения России [9]. В силу распространения различные формы ХНЗЛ часто встречаются у беременных (1,5–6%) [1,4] и оказывают неблагоприятное

влияние на течение гестации, состояние плода и впоследствии новорожденного [5,10]. При этом низкая эффективность традиционной терапии нарушений состояния плода у беременных с ХНЗЛ [6,12,13], не учитывающей глубоких изменений гомеостаза, требует дальнейшего изучения механизмов внутриутробного повреждения плода и особенностей течения беременности у таких женщин.

В настоящее время бесспорным являются 2 факта: первый свидетельствует о том, что даже физиологическая беременность протекает со значительными

сдвигами в системе перекисное окисление липидов (ПОЛ) — антиоксидантная защита [14], а второй доказывает важную патогенетическую роль интенсификации свободнорадикальных реакций в развитии ХНЗЛ [15]. Следовательно, сочетание этих двух состояний должно еще в большей мере усугубить нарушения перекисного статуса с вытекающими отсюда негативными последствиями, в основе которых лежат мембранодеструктивные процессы. Однако в литературе имеется незначительное число публикаций, освещающих эту проблему [3,4].

Цель работы: изучить состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты у женщин с ХНЗЛ в динамике беременности в различных компонентах системы мать — внезародышевый орган.

Материалы и методы

Нами обследованы женщины с ХНЗЛ (выборку составляли пациентки с диагнозом хронического необструктивного бронхита (ХНБ), пневмонии (Пн) без признаков дыхательной недостаточности) как небеременные, так и в динамике гестационного процесса, у которых не наблюдалось обострения заболевания во время беременности. Исследования проведены в следующих группах: здоровые небеременные — 70 человек; небеременные с ХНЗЛ — 19 человек (12 с ХНБ и 7 с Пн); здоровые беременные в I, II, III триместрах неосложненной гестации — соответственно 30, 15 и 74 человека; беременные с заболеваниями органов дыхания в те же сроки — 22 (14 с ХНБ и 8 с Пн), 12 (9 с ХНБ и 3 с Пн) и 25 (16 с ХНБ и 9 с Пн) человек. Анализируемые группы были сравнимы по возрастному признаку и паритету.

У всех обследованных групп изучали 4 биологических объекта: конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ), сыворотку крови, мембраны эритроцитов, амниотическую жидкость (у беременных во II и III триместрах).

Сбор и анализ экспирата, плазмы крови и эритроцитарных мембран проводили по методикам, описанным ранее [7,8]. Амниотическую жидкость получали путем трансцервикальной амниопункции в I периоде родов, а во II и у некоторых женщин в III триместре — посредством трансабдоминального амниоцентеза.

Изучали следующие показатели: величины диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), уровень соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты), активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, перекисная резистентность эритроцитов (ПРЭ), содержание оснований Шиффа (ОШ) [2].

Анализ полученных данных проведен с помощью метода вариационной статистики с определением различий по критерию Стьюдента. Статистический расчет выполнялся на компьютере IBM Pentium-166 пакетом "Microsoft Excell for Windows 95".

Результаты и обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что у небеременных женщин с ХНЗЛ в стадию ремиссии регистрируются высокие показатели продуктов липопероксидации в КВВ: так, уровни ДК, КД и СТ, а также ТБК-активных веществ превышают контрольные значения на 70,4% ($p < 0,02$), 273,9% ($p < 0,0001$) и 90,7% ($p < 0,001$) соответственно (табл.1). Необходимо отметить, что в крови данные параметры достоверны по сравнению со здоровыми. Подобная картина по всей вероятности обусловлена местным дисбалансом в системе ПОЛ-антиоксиданты, возникающим в бронхолегочной системе в результате хронизации воспалительного процесса. Следствием этого является усиленная элиминация с выдыхаемым воздухом продуктов липопероксидации. Со стороны ферментов антирадикальной защиты значимых различий между здоровыми небеременными и небеременными с бронхолегочной патологией не наблюдается. Несмотря на это, устойчивость эритроцитов к перекисному гемолизу у лиц, страдающих ХНЗЛ, снижается в 1,6 раза ($p < 0,05$) (см. табл.1).

В начальные сроки гестации у женщин с ХНЗЛ наряду с высоким содержанием первичных и вторичных интермедиатов ПОЛ в конденсате увеличивается концентрация данных соединений и в плазме (см. табл.1). Со стороны других показателей статистически значимых различий между данными группами не наблюдается, за исключением небольшого повышения активности каталазы на 36,7% ($p < 0,01$) у женщин с ХНЗЛ. При этом отмечается достоверное снижение скорости разрушения пероксида водорода в эритроцитах в обеих группах беременных по сравнению с небеременными. На этом фоне остается сниженной перекисная резистентность эритроцитов у лиц с бронхолегочной патологией (см. табл.1).

Во II триместре у женщин с ХНЗЛ уровни ДК плазмы, ТБК-позитивного материала околоплодных вод, ОШ плазмы и амниотической жидкости превышают таковые в 1,9 ($p < 0,001$), 2 ($p < 0,001$), 1,4 ($p < 0,05$) и 2,1 раза ($p < 0,001$) в группе здоровых беременных в те же сроки гестации (табл.2).

Необходимо подчеркнуть, что в II триместре происходит стирание различий между беременными с ХНЗЛ и без таковых по параметрам экспирата, хотя величины ТБК-позитивного материала в нем значительно увеличиваются у всех обследуемых по сравнению как с небеременными (на 274% ($p < 0,001$) и 79,7% ($p < 0,001$) соответственно в группах без и с патологией органов дыхания), так и с предыдущим триместром — на 141,7% ($p < 0,001$) и 76,1% ($p < 0,001$) соответственно (см. табл.1,2). Вместе с тем дисбаланс в системе ПОЛ-антиоксиданты остается более выраженным в среде, максимально приближенной к плоду, у женщин с заболеваниями органов дыхания. На фоне накопления продуктов липопероксидации в околоплодных водах наблюдается подавление активности антиоксидантных фермен-

Таблица 1

Показатели системы ПОЛ-антиоксиданты в различных биологических объектах у небеременных женщин с ХНЗЛ и беременных с ХНЗЛ в I триместре гестации ($M \pm m$)

Параметры	Здоровые небеременные ($n=70$)	Небеременные с ХНЗЛ ($n=19$)	Здоровые беременные I триместр ($n=30$)	Беременные с ХНЗЛ I триместр ($n=22$)
ДК:				
плазма, ΔE_{232} на 1 мг липидов	0,71 $\pm$ 0,07	1,01 $\pm$ 0,18	0,88 $\pm$ 0,06	1,26 $\pm$ 0,13*
конденсат, ΔE_{232} на 1 мл	0,10 $\pm$ 0,02	0,41 $\pm$ 0,09*	0,06 $\pm$ 0,01	0,38 $\pm$ 0,06*
КД и СТ:				
плазма, ΔE_{278} на 1 мг липидов	0,41 $\pm$ 0,04	0,56 $\pm$ 0,08	0,41 $\pm$ 0,05	0,82 $\pm$ 0,12*
конденсат, ΔE_{278} на 1 мл	0,046 $\pm$ 0,007	0,126 $\pm$ 0,017*	0,019 $\pm$ 0,003	0,13 $\pm$ 0,01*
ТБК-активные продукты:				
сыворотка, мкмоль/мг липидов	1,26 $\pm$ 0,15	1,36 $\pm$ 0,18	0,91 $\pm$ 0,14	1,10 $\pm$ 0,16
эритроциты, мкмоль/мг липидов	0,40 $\pm$ 0,05	0,44 $\pm$ 0,06	0,48 $\pm$ 0,06	0,44 $\pm$ 0,05
конденсат, усл.ед.	10,34 $\pm$ 2,01	19,72 $\pm$ 2,05*	16,00 $\pm$ 2,46	20,12 $\pm$ 1,95
ОШ:				
плазма, усл.ед. на 1 мг липидов	1,84 $\pm$ 0,20	1,99 $\pm$ 0,18	1,29 $\pm$ 0,18	1,81 $\pm$ 0,20
эритроциты, усл.ед. на 1 мг липидов	1,04 $\pm$ 0,10	1,18 $\pm$ 0,12	1,34 $\pm$ 0,19	1,29 $\pm$ 0,16
Активность каталазы:				
эритроциты, нмоль/с·мг белка	17,11 $\pm$ 1,24	19,25 $\pm$ 2,16	7,40 $\pm$ 0,47	10,12 $\pm$ 0,63*
плазма, нмоль/с·мг белка	2,97 $\pm$ 0,85	1,76 $\pm$ 0,34	1,73 $\pm$ 0,21	1,33 $\pm$ 0,18
Активность СОД:				
эритроциты, ед. акт/мг белка	32,57 $\pm$ 4,94	28,80 $\pm$ 3,97	24,05 $\pm$ 5,33	23,12 $\pm$ 3,62
ПРЭ, % гемолизированных клеток	2,64 $\pm$ 0,44	4,22 $\pm$ 0,51*	2,49 $\pm$ 0,45	4,86 $\pm$ 0,31*

Примечание. Здесь и в табл.2, 3: * — достоверные различия между здоровыми и женщинами с ХНЗЛ соответственно по группам.

тов: каталазы на 66,1% ($p<0,01$) и СОД на 52,4% ($p<0,05$) (табл.3).

Характерно, что в эти сроки устойчивости эритроцитов к перекисному гемолизу уменьшается и в группе здоровых женщин в 1,7 раза ($p<0,05$) относительно I триместра, но у больных она тем не менее остается достоверно ниже (см. табл.3).

В физиологических условиях в III триместре происходит нормализация возникающих сдвигов относительно предыдущего периода. Практически все изученные показатели крови возвращаются к уровню здоровых небеременных, а параметры конденсата значительно уменьшаются по сравнению со II триместром, но при этом количество ТБК-активных веществ остается достоверно превышающим показатели у небеременных (см. табл.1,2). В свою очередь величины продуктов ПОЛ в амниотической жидкости существенных различий с предыдущим триместром не имеют.

Со стороны факторов антирадикальной защиты при физиологическом гестационном процессе обращает на себя внимание факт мобилизации антиоксидантных ресурсов в околоплодных водах — активности каталазы и СОД возрастают соответственно на

105,5% ($p<0,01$) и 123,5% ($p<0,01$) относительно величин предыдущего периода (см. табл.3). Перекисная резистентность эритроцитов в III триместре остается в пределах значений II.

У беременных с ХНАЗЛ в отличие от здоровых беременных наблюдается иная динамика изучаемых параметров (см. табл.2): в крови они либо остаются на уровне показателей II триместра (ДК, ТБК-позитивный материал, ОШ плазмы), либо увеличиваются (КД и СТ), либо снижаются (ОШ в эритроцитах); в экспирате регистрируются прежние значения всех изучаемых продуктов ПОЛ, а в амниотической жидкости — показатели, характеризующие начальные этапы липопероксидации, не имеют достоверных отличий с предыдущим периодом, а содержание конечных интермедиатов уменьшается.

Следует отметить, что в III триместре наблюдается максимальное количество статистически значимых отличий между группами здоровых и женщин с хронической легочной патологией (см. табл.2). Так, у последних концентрация ДК в плазме и конденсате составляет 147,7% ($p<0,01$) и 173,3% ($p<0,001$) соответственно по сравнению со здоровыми. В свою очередь показатели вторичных продуктов ПОЛ уве-

Таблица 2

Показатели липидной пероксидации в различных биологических объектах у беременных с ХНЗЛ во II и III триместрах гестации ($M \pm m$)

Параметр	Здоровые беременные I триместр (n=15)	Беременные с ХНЗЛ II триместр (n=12)	Здоровые беременные III триместр (n=74)	Беременные с ХНЗЛ III триместр (n=25)
ДК:				
плазма, ΔE_{232} на 1 мг липидов	0,72±0,03	1,39±0,10*	0,88±0,05	1,30±0,14*
конденсат, ΔE_{232} на 1 мл	0,33±0,02	0,35±0,04	0,15±0,01	0,26±0,02*
амнион, ΔE_{232} на 1 мг липидов	1,09±0,12	1,21±0,09	1,20±0,16	1,53±0,15
КД и СТ:				
плазма, ΔE_{278} на 1 мг липидов	0,33±0,03	0,29±0,03	0,38±0,04	0,58±0,07*
конденсат, ΔE_{278} на 1 мл	0,15±0,01	0,18±0,02	0,037±0,008	0,21±0,03*
амнион, ΔE_{278} на 1 мг липидов	0,51±0,07	0,68±0,06	0,64±0,08	0,76±0,06
ТБК-активные продукты:				
сыворотка, мкмоль/мг липидов	1,75±0,17	1,93±0,19	1,19±0,20	1,63±0,17
эритроциты, мкмоль/мг липидов	0,99±0,10	0,86±0,08	0,51±0,08	0,69±0,09
конденсат, усл.ед.	38,67±4,79	35,44±3,26	20,04±3,56	31,29±2,67*
амнион, мкмоль/мг липидов	0,54±0,07	1,10±0,14*	0,62±0,08	0,64±0,07
ОШ:				
плазма, усл.ед. на 1 мг липидов	1,70±0,13	2,35±0,29*	1,57±0,14	1,72±0,13
эритроциты, усл.ед. на 1 мг липидов	1,76±0,14	2,09±0,22	1,12±0,11	1,35±0,17
амнион, усл.ед. на 1 мг липидов	0,95±0,08	2,04±0,23	0,80±0,14	1,26±0,21*

личиваются в крови в 1,5 раза ($p < 0,02$), а в экспирате в 5,7 раза ($p < 0,001$). Уровень ТБК-положительного материала в конденсате у беременных с ХНЗЛ также превышает таковой у здоровых беременных на 56,1% ($p < 0,02$). Весьма неблагоприятным выглядит тот факт, что в среде, максимально приближенной к плоду, сохраняется достаточно высокая концентра-

ция поперечно-сшитых соединений (ОШ), что, безусловно, приводит к нарушению структурно-функциональных свойств аминокислотных веществ, в первую очередь белков [11].

Особый интерес представляет сравнительный анализ параметров КВВ у данного контингента с небеременными, страдающими ХНЗЛ, поскольку показате-

Таблица 3

Активность ферментов антиоксидантной защиты и величины перекисной резистентности эритроцитов в различных биологических объектах у беременных с ХНЗЛ во II и III триместрах гестации ($M \pm m$)

Параметр	Здоровые беременные I триместр (n=15)	Беременные с ХНЗЛ II триместр (n=12)	Здоровые беременные III триместр (n=74)	Беременные с ХНЗЛ III триместр (n=25)
Каталаза:				
эритроциты, нмоль/с·мг белка	14,80±2,31	11,33±1,74	16,84±1,34	18,40±1,08
плазма, нмоль/с·мг белка	2,27±0,27	1,69±0,23*	2,27±0,22	1,94±0,37
амнион, нмоль/с·мг белка	1,83±0,32	0,62±0,11*	3,76±0,14	2,59±0,21*
СОД:				
эритроциты, ед. акт/мг белка	16,03±3,39	23,09±2,93	18,48±2,21	30,63±2,88*
амнион, ед. акт/мг белка	6,55±0,98	3,12±0,56*	14,64±1,62	10,47±1,14*
ПРЭ, % гемолизированных клеток	4,42±0,76	6,38±0,61*	5,50±0,78	6,25±0,82

тели экспирата отражают преимущественно метаболические процессы, происходящие в системе органов дыхания [7]. Его результаты свидетельствуют о том, что беременность усугубляет перекисный дисбаланс в легочной ткани: величины КД и СТ, ТБК-активных веществ возрастают на 66,7% ($p < 0,02$), 58,7% ($p < 0,001$) соответственно (см. табл.1, 2). Это в свою очередь приводит к перераспределению антиоксидантных ресурсов организма. Изменения последних при сочетании беременности и ХНЗЛ носят разнонаправленный характер. Если сравнивать с предыдущим триместром, то можно говорить о повышении их активности: скорость каталазной реакции в эритроцитах увеличивается в 1,6 раза ($p < 0,05$), а в околоплодных водах — в 4,2 раза ($p < 0,001$). Подобные сдвиги характерны и для СОД (см. табл.3). Однако при сравнении со здоровыми беременными в III триместре наблюдается следующая картина: значения каталазы и СОД в амниотической жидкости достоверно ниже у женщин, страдающих ХНЗЛ, а интенсивность инактивации супероксидного анион-радикала в красных кровяных тельцах у данного контингента лиц на 65,7% ($p < 0,001$) больше, чем у здоровых беременных.

Обобщая полученные результаты, можно резюмировать следующее: во-первых, на конечных этапах нормально протекающей беременности формируется определенный уровень функционирования системы ПОЛ-антиоксиданты, который обеспечивает адекватные взаимоотношения в фето-плацентарном комплексе. Во-вторых, у женщин с ХНЗЛ даже неотягощенная акушерской патологией беременность протекает на фоне разбалансировки процессов липопероксидации и систем их регуляции, которая возникает во II триместре и сохраняется до конца гестации. При этом весьма отягчающим обстоятельством является то, что на протяжении всей беременности в среде, максимально приближенной к плоду, регистрируется низкая активность ферментов антирадикальной защиты. Подобное положение дел, на наш взгляд, приводит организмы матери и плода в состояние неустойчивого равновесия, при котором любые даже незначительные изменения гомеостаза могут спровоцировать развитие синдрома гиперпероксидации липидов. Последний в свою очередь приведет к

серьезным нарушениям как на уровне плода, так и на уровне материнского организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Братчик А.М., Зорин В.Н. Обструктивные заболевания легких и беременность. Врач. дело 1991; 12: 10–13.
2. Каган В.Е., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. Проблемы анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. В кн.: Итоги науки и техники. Биофизика. Сер.: М.; 1986; т.18: 1–195.
3. Колесникова Л.И., Скосырева Г.А., Иванова И.В., Чайчиц Г.П. ПОЛ у беременных женщин с экстрагенитальной патологией. В кн.: Новые методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Новосибирск; 1993. 32.
4. Микаелян Н.П., Шугинин И.О., Ткачева И.И., Тареева Т.Г. Нарушения состояния плода и особенности метаболизма у беременных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. В кн.: Проблемы акушерства и гинекологии в исследованиях МОНИИАГ: Сборник научных статей. М.; 1995. 55–59.
5. Найзабеков А.Б., Шамсутдинова Н.Т., Бегалиева С.Б. О связи бронхолегочных заболеваний матери в период беременности и детей первого года жизни. Здравоохр. Казахстана 1984; 11: 62–64.
6. Пальчик Е.А., Сидоренко Е.А. Течение беременности при хронических неспецифических заболеваниях легких. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. 1998; 1: 46–49.
7. Хышиктуев Б.С., Хышиктуева Н.А., Иванов В.Н. Методы определения продуктов перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха и их клиническое значение. Клин. лаб. диаг. 1996; 3: 13–15.
8. Хышиктуев Б.С. Антиоксидантные системы организма при бронхолегочной патологии. Вестн. РАМН 1996; 9: 23–27.
9. Чучалин А.Г. Хронический обструктивный бронхит (определение, этиология, патогенез, клиническая картина, лечебная программа). Тер. арх. 1997; 69 (3): 5–9.
10. Apter A.J., Greenberger P.A. Outcome of pregnancy in adolescent with severe asthma. Arch. Intern. Med. 1989; 149 (11): 2571–2575.
11. Comporti M. Lipid peroxidation. Biopathological significance. Mol. Aspects Med. 1993; 14 (3): 199–207.
12. Greenberger P.A., Patterson R. Managing of asthma during pregnancy. N. Engl. J. Med. 1985; 312 (14): 897–902.
13. Lao T.T., Huengsborg M. Labor and delivery in mothers with asthma. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1990; 35 (1): 183–190.
14. Poranen A.K., Ekblad U., Uotila P., Ahotupa M. Lipid peroxidation and antioxidants in normal and pre-eclamptic pregnancies. Placenta 1996; 17 (7): 401–405.
15. Rahman I., Skwarska E., MacNee W. Attenuation of oxidant/antioxidant imbalance during treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997; 52 (6): 565–568.

Поступила 23.11.98

Л.А.Шпагина, Л.А.Паначева, А.С.Мусатова, Н.В.Люлина, А.Г.Чучалин

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ЛЕГКОГО У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Новосибирская государственная медицинская академия

EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL PARTICULARITIES OF LUNG CARCINOMA IN ATOMIC INDUSTRY WORKERS

L.A.Shpagina, L.A.Panacheva, A.S.Musatova, N.V.Lyulina, A.G.Chuchalin

Summary

Epidemiological and pathological peculiarities of lung carcinoma in atomic industry workers and uranium content in persons working at the main manufacture were studied. Exceeding of the morbidity in 2.1–3.7 times in persons exposed to a toxicoradiation factor was found in 1981–2000 compared with control groups. Squamous-cell lung carcinoma (45.28%) and small-cell lung carcinoma (20.75%) prevailed in the workers of the main manufacture. The workers with a lung tumour showed a radionuclide cumulation 25 times more in the liver, 7.7 times more in the kidneys and 1.3 times more in the lungs compared with other patients.

Резюме

Изучены эпидемиологические и патоморфологические особенности рака легкого у работников предприятия атомной промышленности, а также содержание урана в тканях рабочих основного производства. Выявлено превышение показателей заболеваемости у лиц, экспонированных к токсико-радиационному фактору, в 2,1–3,7 раза в 1981–2000 гг. по сравнению с контрольными группами. Среди гистологических типов опухоли у рабочих основного производства преобладали плоскоклеточный (45,28%) и мелкоклеточный (20,75%) рак. В органах рабочих, имевших опухоли легких, в сравнении с тканями других пациентов радионуклид в 25 раз больше накапливался в печени, 7,7 раза — в почках и в 1,3 раза — в легких.

В структуре злокачественных новообразований рак легкого сохраняет приоритетное положение. Уровень заболеваемости раком данной локализации в России по материалам современных эпидемиологических исследований за последние 10 лет составил 44,7–45,8 на 100 000 населения [3,11]. Ионизирующая радиация является одним из наиболее универсальных физических канцерогенов, при этом максимальной эффективностью обладают α -излучатели, которым свойственны значительное повреждение тканей и отсутствие в них восстановительных процессов [10]. Роль радиационных факторов в канцерогенезе злокачественных опухолей респираторной системы доказана многими исследователями [4,6–9]. Однако до настоящего времени остается недостаточно изученным вопрос о влиянии производственного урана, обладающего токсико-радиационными свойствами, на формирование стохастических эффектов в дыхательной системе.

Целью работы явились изучение эпидемиологических и патоморфологических особенностей рака легкого у работников предприятия атомной промышленности, производящего тепловыделяющие элементы, а

также исследование концентраций урана в тканях онкологических больных и лиц, работавших в основном производстве, но умерших от других причин (группа контроля).

Проведено сравнительное изучение показателей заболеваемости раком легкого и гистологических типов опухоли у рабочих основного и вспомогательного производства, а также среди жителей двух районов города, взятых в качестве контрольных: район № 1, в котором находится промышленное предприятие, район № 2 — отдаленный, за 1981–2000 г. Лица, работавшие в основном производстве, имели длительный контакт с различными соединениями естественного и обогащенного урана. Исследование концентраций радионуклида во внутренних органах пациентов выполнено в биофизической лаборатории Сибирского регионального базового ЦГСЭН ФУ "Медбиоэкстрем" экстракционным и радиометрическим методами.

Результаты работы показали, что в целом на предприятии уровень заболеваемости раком легкого в 1981–2000 гг. составил 0,96 на 1000 человек, тогда как в сравниваемых районах города в этот же пери-

од — 0,68 и 0,91. Анализ параметров заболеваемости за 2 десятилетия практически не выявил различий — 0,95 и 0,97 на 1000 человек, а прирост показателей в 1991–2000 г. по сравнению с предыдущим 10-летием составил всего 2,11%. Заболеваемость раком легкого в цехах основного производства в 1981–2000 г. соответствовала 1,93 на 1000 работающих, что в 3,7 раза было выше, чем во вспомогательной службе (0,52 на 1000 человек), и в 2,1–2,8 раза больше аналогичных параметров заболеваемости в контрольных районах города (0,68 и 0,91 на 1000 человек). Анализ заболеваемости раком легкого в цехах основного производства по 10-летиям обнаружил существенный прирост (на 25%) параметров в 1991–2000 г. по сравнению с периодом 1981–1990 г., в то время как во вспомогательном производстве за тот же период прироста заболеваемости раком легкого не наблюдалось, в районе расположения предприятия прирост заболеваемости составил 9,23%, в отдаленном районе — 8,05% (табл.1).

Известен различный удельный вес биологических факторов риска в развитии онкологических заболеваний, в частности рака легкого. При этом существенная роль отводится возрасту больных. Так, *З.Вих и соавт.* [2] в работе, посвященной исследованию рака легкого у работников урановых рудников в Чехословакии, выявили прямую зависимости возраста от времени поступления горняков на работу и времени заболевания раком легкого. Между тем в литературе отсутствуют сведения об особенностях возраста больных, экспонированных к токсико-радиационному фактору и в последующем заболевших раком легкого.

Изучение возраста пациентов, в котором распознавались злокачественные опухоли легкого, показало, что у рабочих предприятия новообразования почти в половине случаев выявились в трудоспособном возрасте. Так, у работников основного производства рак легкого в возрасте 35–59 лет диагностирован в

47,81% случаев, вспомогательного производства — в 50,55%, тогда как в контрольных районах города — всего в 32,89 и 28,31% случаев. В целом наибольшая заболеваемость раком легкого как на предприятии, так и в контрольных районах приходилась на возрастную группу 60–69 лет: в группе рабочих основного производства таких пациентов было 43,39%, вспомогательного — 43,96%, жителей района № 1 — 35,96% и района № 2 — 38,93%. Это не противоречит результатам эпидемиологических исследований *Е.М.Аксель и соавт.* [1] для открытых популяций.

Распределение пациентов по полу показало, что основную группу рабочих, контактировавших с ураном и заболевших раком легкого, составили мужчины (93,08%), что связано в основном с профессиональным отбором (во вспомогательном производстве их было 95,60%). Среди пациентов контрольных групп, страдавших раком легкого, мужчин оказалось меньше — 78,53% в районе № 1 и 80,69% в районе № 2, а женщин соответственно — 21,47 и 19,31% (табл.2).

Немаловажное значение в развитии опухолей имеет и длительность контакта с профессиональными вредностями, так как по мере увеличения тканевой дозы возрастает вероятность появления стохастических эффектов [6,12]. Среди больных раком легкого, работавших в условиях основного производства, у 32 (20,1%) человек стаж работы с ураном не превышал 5 и у 19 (11,9%) — 10 лет; у 41 (25,8%) пациента он составил 20 лет, у остальных 67 (42,2%) был от 21 года до 40 лет.

Исследование гистологических типов рака легкого проводилось в соответствии с классификацией ВОЗ, принятой в 1982 г. [5]. Среди больных, работавших ранее в контакте с ураном, преобладали различные варианты плоскоклеточного рака — 45,28%. В 20,75% случаев наблюдался мелкоклеточный вариант, в 13,84% — аденокарцинома, в 9,43% — крупноклеточный. Остальные морфологические типы диагностированы значительно реже. У пациентов, работавших во вспомогательных цехах, в 1,3 раза чаще выявлялся плоскоклеточный тип (58,24%), реже аденокарцинома (14,29%) и мелкоклеточный (12,09%). Другие патоморфологические варианты распознавались в единичных случаях. В районах города соотношение гистологических типов рака легкого оказалось примерно одинаковым. Так, у 52,29% больных района, в котором расположено предприятие, и 50,29% лиц отдаленной территории отмечены различные варианты плоскоклеточного рака: в 16,71 и 18,0% случаев встречались аденокарцинома, в 14,31 и 12,45% — мелкоклеточный тип, в 8,96 и 7,24% — крупноклеточный. Соотношение остальных вариантов рака в районах было почти идентичным. В 2,88% случаев в районе № 1 и в 4% в районе № 2 морфологический тип опухоли не верифицирован (табл.3).

Изучение концентраций радионуклида во внутренних органах больных, работавших в основном производстве и умерших от разных причин, показало

Таблица 1

Заболеваемость раком легкого на предприятии атомной промышленности и районах города в 1981–2000 г. на 1000 населения

Группа сравнения	Заболеваемость раком легкого			Прирост показателей заболеваемости, %
	1981–2000 г.	1981–1990 г.	1991–2000 г.	
Предприятие в целом	0,96	0,95	0,97	2,11
Основное производство	1,93	1,72	2,15	25,00
Вспомогательное производство	0,52	0,57	0,47	–17,54
Район № 1	0,68	0,65	0,71	9,23
Район № 2	0,91	0,87	0,94	8,05

Таблица 2

Возраст больных, в котором диагностирован рак легкого

Возраст больных, годы	Больные основного производства (n=159)				Больные вспомогательного производства (n=91)				Больные района № 1 (n=2077)				Больные района № 2 (n=1300)			
	м.	ж.	всего		м.	ж.	всего		м.	ж.	всего		м.	ж.	всего	
	абс.	абс.	абс.	%	абс.	абс.	абс.	%	абс.	абс.	абс.	%	абс.	абс.	абс.	%
35-39	2	2	4	2,52	3	—	3	3,30	12	—	12	0,58	2	—	2	0,15
40-49	12	—	12	7,55	10	—	10	10,98	133	20	153	7,36	80	7	87	6,69
50-59	56	4	60	37,74	30	3	33	36,27	414	104	518	24,95	216	63	279	21,47
60-69	65	4	69	43,39	40	—	40	43,96	596	151	747	35,96	427	79	506	38,93
70-79	10	1	11	6,92	4	1	5	5,49	380	119	499	24,02	285	85	370	28,46
80-89	3	—	3	1,88	—	—	—	—	78	44	122	5,88	36	14	50	3,84
90-99	—	—	—	—	—	—	—	—	18	8	26	1,25	3	3	6	0,46
Всего:																
абс.	148	11	159	100,0	87	4	91	100,0	1631	446	2077	100,0	1049	251	1300	100,0
%	93,08	6,92		100,0	95,60	4,40		100,0	78,53	21,47		100,0	80,69	19,31		100,0

ло, что наиболее высокие значения урана наблюдались в таких органах, как лимфоузлы корней легких — 0,519 мкг/г ткани, волосы головы — 0,508 мкг/г, почки — 0,228 мкг/г и легкие — 0,194 мкг/г. При злокачественных опухолях легких в сравнении с больными контрольной группы, погибшими от других причин, выявлено значительное превышение уровня металла в следующих органах:

печени в 25 раз (0,1554 и 0,0062 мкг/г ткани), почках в 7,7 раза (0,9196 и 0,1197 мкг/г) и легких в 1,3 раза (0,3045 и 0,2300 мкг/г).

Таким образом, эпидемиологические исследования, выполненные в условиях предприятия атомной промышленности, позволили выявить более высокую заболеваемость раком легкого на производстве по сравнению с контрольными районами города. При этом у

Таблица 3

Патоморфологические варианты рака легкого у работников предприятия атомной промышленности

Вариант рака легкого	Больные основного производства (n=159)		Больные вспомогательного производства (n=91)		Больные района № 1 (n=2077)		Больные района № 2 (n=1300)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Плоскоклеточный:								
неороговевающий	33	20,75	20	21,98	448	21,57	276	21,23
ороговевающий	23	14,47	17	18,68	414	19,93	235	18,08
малодифференцированный	16	10,06	16	17,58	224	10,79	145	11,15
Мелкоклеточный	33	20,75	11	12,09	297	14,31	162	12,45
Аденокарцинома	22	13,84	13	14,29	347	16,71	234	18,00
Крупноклеточный	15	9,43	7	7,69	186	8,96	94	7,24
Солидный	5	3,15	3	3,30	55	2,64	76	5,85
Смешанный	7	4,40	4	4,39	46	2,21	26	2,00
Неизвестен	5	3,15	—	—	60	2,88	52	4,00

работников, имевших продолжительный контакт с различными соединениями урана, частота случаев злокачественных новообразований была значительно выше, чем во вспомогательных цехах. Сравнительный анализ возраста больных, работавших в условиях основного и вспомогательного производства и районах города, показал преобладание на производстве пациентов трудоспособного возраста. Изучение длительности производственного контакта больных с металлом свидетельствует, что среди них преобладали рабочие с большим стажем. В группе лиц, работавших в основном производстве, в сравнении с районами города и вспомогательными цехами выявлено уменьшение числа пациентов с плоскоклеточным раком и аденокарциномой и увеличение мелкоклеточного типа опухоли. Выявленные при новообразованиях высокие концентрации урана в лимфоузлах корней легких и самой легочной ткани создают основу для реализации канцерогенного эффекта в респираторной системе.

Выводы

1. Заболеваемость раком легкого на предприятии атомной промышленности в 1981–2000 г. составила 0,96 на 1000 работающих, что превысило аналогичные показатели в контрольных районах города (соответственно 0,68 и 0,91). В условиях основного производства заболеваемость злокачественными новообразованиями легких была в 2,1–2,8 раза выше, чем в сравниваемых районах, и в 3,7 раза больше показателя заболеваемости во вспомогательном производстве.
2. Прирост на 25% параметров заболеваемости раком легкого среди работников основного производства в динамике 20-летнего наблюдения в сопоставлении с больными вспомогательного производства и контрольных районов свидетельствует о выраженном канцерогенном эффекте урана, реализовавшимся спустя годы от времени начала производственной деятельности. Последнее является основанием для разработки программы экологического прогнозирования онкологических заболеваний легких в изучаемой популяции.
3. Среди больных основного и вспомогательного производства злокачественные опухоли легких диагностировались в 1,5–1,7 раза чаще у лиц трудоспособного возраста, чем в сравниваемых районах.
4. В группе больных раком легкого, экспонированных к токсико-радиационному фактору, преобладали лица со стажем работы более 10 лет (68%).
5. В патоморфологической структуре злокачественных опухолей легких у работников основного про-

изводства в 1,5–1,7 раза чаще выявлялся мелкоклеточный вариант рака, тогда как у лиц вспомогательного производства и в контрольных районах доминировали плоскоклеточный и аденокарцинома.

6. Ингаляционное поступление в респираторный тракт нерастворимых соединений урана при продолжительном производственном контакте с радонуклидом и высокое содержание металла в органах депонирования (лимфоузлы корней легких) формируют основу для реализации стохастических эффектов в дыхательной системе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И. Статистика рака легкого, желудка и пищевода: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. Вестн. РАМН 2001; 9: 61–65.
2. Вих Э., Кубат М., Коскова Д. Рак легкого у работников урановых рудников в Чехословакии. В кн.: Заридзе Д.Г. и др. (ред.) Эпидемиология рака легкого.
3. Кошурникова Н.А., Креслов В.В., Болотникова М.Г. и др. Смертность от рака легкого среди персонала ПО "Маяк". В кн.: Радиация и риск: Бюл. Национального радиационно-эпидемиологического регистра. М.; 1995; вып.5: 145–150.
4. Ольховская И.Г. Опухоли трахеи, бронхов, легких. В кн.: Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. М.: Медицина; 1982. 128–135.
5. Отчет научного комитета ООН по действию атомной радиации Генеральной ассамблеи. Мед. радиол. и радиац. безопасность 2001; 1: 28–47.
6. Провоторов В.М., Ромашов Б.Б., Кравец Б.Б. Исследование влияния радиоактивных аэрозолей, связанных с Чернобыльской аварией, на заболеваемость раком легкого у жителей Воронежской области. Пульмонология 1998; 4: 31–35.
7. Сагиндикова Г.Е., Коган Е.А., Жак Г. Рак легкого, возникший в условиях повышенной радиации Семипалатинской области Казахстана. В кн.: 10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб; 2000. 363.
8. Токарская Э.Б., Окладникова Н.Д., Беляева З.Д., Аристов В.П. Влияние радиационных и нерадиационных факторов на возникновение различных гистологических типов рака легкого у работников радиохимического предприятия. Вopr. онкол. 1996; 1: 43–47.
9. Цыб А.Ф., Иванов В.К., Бирюков А.П., Эфендиев В.А. Эпидемиологические аспекты радиационного канцерогенеза (научный обзор). В кн.: Радиация и риск: Бюл. Национального радиационно-эпидемиологического регистра. М.; 1995; вып.6: 78–122.
10. Чиссов В.И. и др. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 1980–1995 гг. М.; 1998.
11. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. и др. Злокачественные новообразования в России в 1997 г.: оценка уровня заболеваемости и направленности ее трендов. Рос. онкол. журн. 1999; 4: 4–18.
12. Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Люлина Н.В. и др. Патоморфологические особенности рака легкого у лиц, экспонированных к радиационно-токсическому фактору. В кн.: 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 2001. 173.

Поступила 12.04.02

И.А.Баранова, К.З.Гаджиев, А.Г.Чучалин

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ АСТМОЙ: КОМБИНАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ КАЛЬЦИЯ, АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА, КАЛЬЦИТОНИНА

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, РГМУ, Москва

PREVENTION AND TREATMENT OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA: COMBINATION OF CALCIUM, ALFACALCIDOL AND CALCITONIN

I.A.Baranova, K.Z.Gadjiev, A.G.Chuchalin

Summary

The effectiveness of the main antiresorptive agents was assessed for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with severe asthma. Alfacalcidol plus calcium, but not calcium alone, was effective in patients with osteopenia. Combined therapy (calcium, alfacalcidol, calcitonin, anabolic hormone) not only prevented bone loss but had a positive effect on the bone mineral density, relieved the pain, increased the physical activity in patients with severe osteoporosis.

Резюме

Оценена эффективность применения основных антирезорбтивных препаратов для лечения глюкокортикоидиндуцированного остеопороза у больных тяжелой астмой. Сочетание альфакальцидола с препаратами кальция, но не монотерапия кальцием, было эффективно у больных с остеопенией. Комбинированная терапия (препараты кальция, альфакальцидол, кальцитонин, анаболические гормоны) не только предотвращала дальнейшую потерю костной ткани, но и способствовала увеличению костной минеральной плотности, облегчала боль и способствовала повышению физической активности у больных с тяжелым остеопорозом.

Постоянный прием системных глюкокортикоидов (ГК) вызывает развитие тяжелых осложнений. Одним из них является ГК-индуцированный остеопороз, встречающийся у 30–50% больных, длительно получающих пероральные стероиды [3,7,9]. Наиболее быстрая потеря костной ткани наступает в первый год с момента начала терапии. За этот период более чем у 80% пациентов происходит снижение костной минеральной плотности (МПК) в отделах скелета, богатых как трабекулярной, так и кортикальной тканью [12].

Прием пероральных ГК в детском возрасте приводит к уменьшению роста. У пожилых пациентов снижение МПК происходит в 2–3 раза быстрее, чем в физиологических условиях [4]. Частота атравматичных переломов, нередко приводящих к инвалидности, среди больных, принимающих ГК, в 2–3 раза превышает обычный уровень [10]. При этом чаще всего поражаются области скелета, богатые трабекулярной костной тканью (позвонки, головка бедренной кости, ребра, проксимальная часть плечевой и дистальный отдел лучевой костей). Наиболее тяжело протекают переломы шейки бедра — более 20% больных умирают в течение первых 6 мес [8]. Переломы ребер могут осложнить течение бронхиальной астмы, умень-

шая подвижность грудной клетки и нарушая эвакуацию мокроты при кашле вследствие местной боли.

Несмотря на знание факторов риска и доступность диагностических методов, специалисты часто не могут распознать асимптомную потерю костной ткани и тем самым упускают возможность предупредить, замедлить или даже вылечить остеопороз. По данным статистики менее чем у 50% больных, постоянно принимающих системные ГК в высоких дозах, вовремя поставлен диагноз, но только от 4 до 14% из них получают адекватную терапию [15,17].

С позиции медицины, основанной на доказательствах, наиболее эффективными лекарственными препаратами для лечения и профилактики ГК-индуцированного остеопороза являются кальцитонины, бисфосфонаты, препараты витамина D в сочетании с кальцием. По сравнению с первичным остеопорозом крупных рандомизированных исследований по ГК-индуцированному остеопорозу не проводилось. Трудности проведения этих исследований связаны с гетерогенностью популяции больных, обусловленной многообразием заболеваний, при которых применяются ГК, влиянием основного заболевания на механизм развития остеопороза, разницей используемых доз и режимов ГК-терапии.

В этой статье мы приводим собственный опыт применения основных препаратов и лекарственных схем для лечения ГК-индуцированного остеопороза у больных бронхиальной астмой. Использовались препараты кальция (1000 мг элементарного кальция в сутки), их сочетание с активной формой метаболита D — альфакальциолом (альфа D₃-Тева (TEVA) — 0,5 мкг/сут). Тяжелым больным была назначена комбинированная терапия, включающая 1) синтетический кальцитонин лосося (*Miacalcic* фирмы "Novartis"), дозированный назальный аэрозоль, 200 IE/сут по схеме 3 мес ежедневного приема — 1 мес перерыв — повторные курсы), 2) альфакальцидол (альфа D₃-Тева (TEVA) — 0,5 мкг/сут ежедневно), 3) препараты кальция (1000 мг элементарного кальция в сутки ежедневно), 4) нандролон (ретаболил фирмы "Gedeon Richter") — 50 мг/мл, 1 раз в месяц). Длительность исследования составила 12 мес.

Материалы и методы

Обследовано 30 больных с тяжелым течением бронхиальной астмы, постоянно и длительно принимающих

системные ГК. Доза препаратов не менялась на протяжении всего исследования. Пациенты в течение 6 мес до начала лечения не получали бисфосфонатов, активных метаболитов витамина D, кальцитонина, фторидов и других фармацевтических препаратов, способных оказывать влияние на метаболизм костной ткани.

В соответствии с проводимой в исследовании терапией больные были разделены на 3 группы (по 10 человек). 1-я (монотерапия препаратами кальция) и 2-я (альфакальцидол в сочетании с препаратами кальция) группы пациентов по данным двуэнергетической абсорбциометрии имели остеопению. В 3-й группе (комбинированная терапия) был выявлен тяжелый остеопороз, осложненный переломами осевого и периферического скелета (компрессионные переломы позвонков, ребер, локтевой и лучевой костей). Общая характеристика больных приведена в табл.1.

Исследуемые группы были идентичны по полу, возрасту, длительности заболевания, возрасту начала заболевания и приема постоянной ГК-терапии, дозе пероральных и ингаляционных ГК-препаратов ($p>0,05$). Длительность приема ГК была больше в группе больных с остеопорозом ($p<0,05$). Средние

Таблица 1

Общая характеристика групп больных

Параметры	1-я группа (1000 мг элементарного кальция)	2-я группа (альфа D ₃ -Тева + 1000 мг элементарного кальция)	3-я группа (комбинированная терапия)
Возраст, годы	36,60±10,41	42,40±9,17	40,00±7,77
Мужчины/женщины	5/5	5/5	5/5
Возраст начала заболевания, годы	19,11±14,17	25,80±13,20	18,89±14,22
Длительность заболевания, годы	16,22±8,17	16,30±9,88	21,44±8,63
Возраст начала приема постоянной глюкокортикоидной терапии, годы	31,00±9,88	35,60±8,76	27,33±8,92
Длительность приема постоянной глюкокортикоидной терапии, годы	5,57±3,46	6,90±5,55	12,89±8,69
Средняя суточная доза пероральных ГК, мг преднизолона	12,50±4,79	8,93±5,37	12,50±4,33
Средняя суточная доза ингаляционных ГК, мкг беклометазон пропионата	1625,00±1108,68	1141,67±799,01	1308,33±648,40
Количество коротких курсов ГК в год	0,50±0,53	0,70±0,52	1,2±1,1
Исходное состояние МПК (по Т-масштабу, (SD)):			
поясничного отдела позвоночника (L1-L4)	-1,82±1,12	-2,05±0,78	-3,43±1,23
Исходное состояние МПК (по Т-масштабу, (SD)) проксимального отдела бедра:			
шейка бедра (Neck)	-1,44±0,99	-1,86±0,71	-2,91±1,67
область Варда (Ward's triangle)	-1,54±0,89	-1,87±0,87	-3,17±1,79
вертел (Trochanter)	-0,80±0,49	-1,25±0,88	-2,23±1,67
общее значение (Hip Total)	-0,62±0,36	-1,32±0,85	-2,47±1,68

Таблица 2

Динамика болевого синдрома в исследуемых группах пациентов

Динамика	1-я группа	2-я группа	3-я группа
До лечения	1,7±0,3	2,0±0,63	2,7±0,8
После лечения	1,5±0,6	1,3±0,40	1,2±0,4
<i>p</i>	> 0,05	< 0,05	<0,001

показатели МПК 1-й группы были сравнимы с данными 2-й группы, но статистически значимо отличались от 3-й. 2-я и 3-я группы различались по исходному состоянию МПК в поясничном отделе позвоночника и области варда ($p < 0,05$).

Обследование проводилось по единому плану. При клиническом осмотре обращали внимание на боли в области грудного и поясничного отделов позвоночника или в других отделах скелета. Оценку болевого синдрома проводили по общепринятой шкале баллов (от 0 до 4). Один раз в 2 мес измерялся уровень йонизированного кальция. С помощью двуэнергетической рентгеновской денситометрии, проводимой на аппарате "Hologic QDR-4500 A" (США) исходно и через 12 мес, оценивали минеральную плотность костной ткани поясничных позвонков (L_1-L_4) и проксимального бедра с избирательной оценкой в отдельных зонах (шейка бедра (*Neck*), область варда (*Ward's*), большой вертел (*Trochanter*)). Рентгенологическим методом фиксировали возникновение новых переломов скелета.

Результаты исследования

Болевой синдром. Большинство пациентов высказывали жалобы на боли, локализующиеся в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, костях нижних или верхних конечностей. В 3-й группе наличие болевых ощущений отметили все пациенты, в 1-й — 7 (70%) человек, во 2-й — 6 (60%). Интенсивность боли, оцениваемая в баллах от 0 до 4, варьировала в

среднем от $2,7 \pm 0,8$ в 3-й группе до $2,0 \pm 0,63$ во 2-й и $1,7 \pm 0,3$ в 1-й.

В группе больных, получающих комбинированную терапию, уменьшение болевого синдрома было зафиксировано уже через 2 нед лечения. Пациенты, принимающие альфакальцидол с препаратами кальция, отметили улучшение состояния через 4 мес. Спустя год в этих группах отмечено выраженное снижение болевого синдрома (табл.2). Наибольшее значение это имело для пациентов с осложненным остеопорозом, поскольку привело к существенному расширению двигательного режима. При лечении препаратами кальция четкой положительной динамики не получено: периодически больные отмечали то уменьшение, то усиление боли.

Динамика йонизированного кальция. На протяжении лечения не зафиксировано существенных колебаний Ca^{2+} у больных исследуемых групп.

Переломы. В течение года терапии ни в одной группе не зафиксировано появления новых переломов осевого и периферического скелета.

Минеральная плотность костной ткани. Изменение МПК исследуемых отделов скелета для каждой группы представлено в табл.3. У больных, принимающих только препараты кальция, зафиксировано снижение костной плотности, в двух других группах отмечена отчетливая положительная динамика ($p < 0,001$) (см.рисунок). Наиболее выраженные изменения происходили в поясничном отделе позвоночника, особенно при комбинированной терапии, где прирост от исходных значений составил +3,6%. Улучшение показателей отмечено и в проксимальном отделе бедренной кости, не достигающее, однако, критериев достоверности. По сравнению с комбинацией альфакальцидол + кальций комбинированная схема лечения привела к более значительному приросту МПК в поясничном отделе позвоночника и области варда ($p < 0,05$), но не в шейке бедра и большом вертеле ($p > 0,05$) (см.рисунок).

Побочные эффекты. На фоне лечения побочных реакций не наблюдалось. Это имеет принципиальное значение, поскольку объектом нашего исследования являлись больные с тяжелым течением бронхиальной астмы.

Таблица 3

Динамика МПК (в % к исходному уровню по абсолютному значению)

Область исследования	1-я группа	<i>p</i>	2-я группа	<i>p</i>	3-я группа	<i>p</i>
L_1-L_4	-0,661±0,493	NS	+1,344±0,807	<0,05	+3,615±1,361	<0,05
<i>Neck</i>	-3,113±1,129	<0,005	+1,644±0,929	NS	+0,613±0,480	NS
<i>Ward's</i>	-0,847±0,379	NS	+2,041±0,702	NS	+4,318±2,356	NS
<i>Trochanter</i>	-1,361±0,711	<0,005	+0,953±0,707	NS	+0,521±0,441	NS

Примечание. *p* — достоверность различий с исходным состоянием МПК (до лечения), NS — отсутствие достоверных отличий.

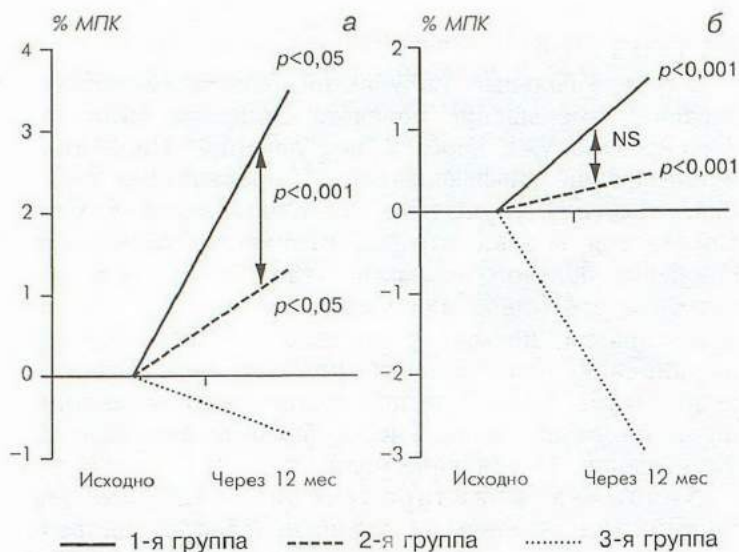


Рис. Динамика МПК (% к исходному уровню по абсолютному значению): а — поясничный отдел позвоночника, б — шейка бедра.

Обсуждение

ГК-индуцированный остеопороз трудно поддается лечению. Хорошим результатом является не только положительная динамика МПК, но и отсутствие отрицательной, т.е. стабилизация показателей, свидетельствующая об остановке прогрессирующей потери костной ткани. Большое значение имеет профилактика развития остеопороза у всех больных, принимающих системные ГК.

Нас интересовала тактика ведения больных с различной степенью снижения МПК. Первые 2 группы имели остеопению, но в будущем при дальнейшей постоянной ГК-терапии эти больные имели вероятность развития остеопороза, осложненного переломами скелета. Оценивались 2 метода лечения — терапия только препаратами кальция или препаратами кальция в сочетании с активным метаболитом витамина D. Задача заключалась в сравнении эффективности этих схем в предупреждении развития костных потерь. 3-я группа наиболее тяжелых больных имела большую длительность ГК-терапии и более тяжелые изменения МПК, которые соответствовали тяжелому остеопорозу. Для них была назначена комбинированная терапия, сочетавшая в себе сильные антиостеопоретические препараты различных групп.

В настоящее время считается, что препараты кальция обладают несомненной антиостеопоретической активностью и не могут рассматриваться как плацебо в процессе проведения контролируемых испытаний других антиостеопоретических препаратов [2]. Поэтому группа больных, принимавших препараты кальция, не являлась контрольной, а рассматривалась нами как отдельная группа наравне с другими.

Назначение витамина D, в частности его активной формы альфакальцидола, логично вписывается в терапию ГК-индуцированного остеопороза. Путем повышения биодоступности кальция, а также частично

за счет не прямой модуляции паратиреоидного гормона, активные метаболиты витамина D снижают увеличенную резорбцию кости остеокластами. Одновременно происходит индуцирование протеинов матрицы и факторов роста кости, усиливается функция остеобластов. Таким образом, препараты витамина D влияют на процессы резорбции костной ткани, не снижая интенсивности ее образования [1]. Следует также дополнить, что стимуляция синтеза фактора роста нервов (NGF) при помощи α_1 -гидроксилированных дериватов витамина D приводит к улучшению нервно-мышечной регуляции [1]. Это имеет немаловажное значение у больных со стероидной миопатией.

При развернутой картине остеопороза в схемы лечения обязательно включаются антирезорбтивные препараты. Выбор синтетического кальцитонина в интраназальной форме был обусловлен не только заслуженной высокой оценкой по результатам других исследований, но и безопасностью его применения для больных бронхиальной астмой. По данным некоторых исследователей, препарат не только снижает резорбцию, но и способствует костному формированию, что важно при ГК-индуцированном остеопорозе, при котором нарушена прежде всего функция остеобластов [16]. Включение в терапию анаболических стероидов способствует укреплению мышечного корсета и стимулирует костное формирование.

Обезболивающий эффект и как следствие этого повышение двигательной активности очень важны для больных с тяжелым течением бронхиальной астмы. Это позволяет избежать прогрессирования дыхательной недостаточности, связанной с иммобилизацией больных, что часто наблюдается при компрессионных переломах позвоночника, переломах ребер и других костей скелета. При лечении препаратами кальция достоверного снижения болей не получено. Обезболивающий эффект, по всей вероятности связанный со снижением костных резорбтивных процессов, отмечен при терапии альфакальцидолом в сочетании с кальцием. Наибольшая степень снижения выраженности болевого синдрома и быстрый эффект получены при комбинированной терапии за счет включения в нее синтетического лососевого кальцитонина (миакальцик). Его обезболивающее действие связано с повышением уровня эндорфинов в плазме, ингибированием синтеза простагландинов (E_2), взаимодействием с серотонинергической и холинергической системами, а также прямым действием миакальцика на специфические рецепторы центральной нервной системы.

Существенным моментом явилось отсутствие возникновения новых остеопоретических переломов осевого и периферического скелета на фоне терапии. Больные 1-й и 2-й групп не имели в анамнезе переломов, и, учитывая исходное состояние костной ткани, вероятность их появления была достаточно низкой. Наоборот, в 3-й группе частота переломов до лечения была достаточно высокой, так что прогноз у

этих больных был довольно пессимистичным. Однако в течение годового курса лечения новые переломы не возникли, и это было наиболее важным эффектом терапии.

Предупреждение развития переломов считается основным в оценке действия антиостеопоретических препаратов. Это качественная характеристика эффективности лечения. В отношении используемых нами препаратов в настоящее время известно, что миакальцик, препараты кальция как монотерапия, так и в комбинации с витамином D снижают риск переломов скелета. К сожалению, эти данные результатов контролируемых исследований по первичному, но не ГК-индуцированному остеопорозу. Так, по данным Американского национального фонда по изучению остеопороза, на фоне лечения препаратами кальция риск переломов снижается не менее чем на 10%, а у больных с дефицитом витамина D терапия препаратами кальция и витамином D приводит к его уменьшению на 30% [11]. Результаты широко-масштабного исследования *PROOF* продемонстрировали значительное снижение переломов позвонков (36%) [6] и шейки бедра (68%) [14] через 5 лет лечения миакальциком в дозе 200 МЕ/сут интраназально по сравнению с плацебо. В настоящее время продолжается исследование *QUEST (Qualitative Effects of Salmon Calcitonin Therapy)*, использующее все современные технологии (двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, магнитно-резонансную и компьютерную томографии, детальное гистоморфометрическое исследование) для определения качественных изменений кости в различных точках скелета под влиянием терапии миакальциком и, возможно, остеопоретической терапии в целом.

Общепризнанно мнение, что риск развития переломов связан с состоянием костной плотности. Поэтому динамике МПК в ходе терапии придается большое значение. Этот количественный метод исследования позволяет достаточно четко оценить эффективность терапии. По результатам нашего исследования прежде всего следует подчеркнуть четко выраженную отрицательную динамику МПК во всех исследуемых точках поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра на фоне терапии препаратами кальция. Статистически достоверные отличия получены не только в областях, богатых трабекулярной тканью (область большого вертела), но и кортикальной (шейка бедра). Это означает, что в отличие от менопаузального остеопороза, при котором препараты кальция достаточно эффективны [13], ГК-индуцированный хуже поддается такому лечению. Препараты кальция не способны предотвратить негативное действие ГК на костную ткань.

Хороший эффект был достигнут при сочетании терапии альфакальцитолом и препаратами кальция. Значительный прирост получен в поясничном отделе позвоночника, выявлена тенденция к увеличению МПК в проксимальном отделе бедра. Результаты исследования показывают, что эта схема может эффек-

тивно использоваться у ГК-зависимых больных с остеопенией с целью профилактики развития следующей стадии — развернутого остеопороза.

При комбинированной терапии статистически значимые изменения, как и в предыдущей группе, получены только в поясничном отделе позвоночника. Это закономерно при столь малом сроке наблюдения (12 мес). Губчатая кость, которой наиболее богаты позвонки (соотношение трабекулярной/кортикальной тканей 65/35) [5], лучше и быстрее реагирует на антирезорбтивную терапию, нежели кортикальная. Стоит еще раз заметить, что мы наблюдали больных с тяжелой бронхиальной астмой и остеопорозом, осложненным переломами. Длительность ГК-терапии и показатели МПК достоверно отличались от предшествующих групп. Несмотря на это, через год лечения прирост МПК был значительно больше, чем во 2-й группе, по поясничным позвонкам и области большого вертела. В результате применения комбинированной терапии продемонстрировано не только замедление процесса потери костной ткани, положительный прирост МПК означал подавление усиленных резорбтивных процессов и потенцирующий эффект комбинированной терапии в отношении костного формирования.

Результаты проведенного исследования имеют значение в тактике лечения больных, длительно принимающих ГК-терапию. Сочетание альфакальцитолола с препаратами кальция способно предотвратить костные потери у больных до развития тяжелого остеопороза. Присоединение к этой схеме миакальцика значительно усиливает эффект терапии и позволяет применять ее у больных с осложненным остеопорозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову. Basle: EULAR Publishers; 1996.
2. Насонов Е.Л. Дефицит кальция и витамина D: Новые факты и гипотезы (обзор литературы). Остеопороз и остеопатии 1998; 3: 42–47.
3. Adinoff A.D., Hollister J.R. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. N. Engl. J. Med. 1983; 309: 265–268.
4. Als O.S., Gotfredsen A., Christiansen C. The effect of glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis patients. Arthr. and Rheum. 1985; 28: 369–375.
5. Avioli L.V. Clinician's manual on osteoporosis. London: Science Press; 1997.
6. Chestnut C.H., Silverman S.L. et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fracture Study. Am. J. Med. 2000; 109: 267–276.
7. Gulko P.S., Mulloy A.L. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. Clin. Exp. Rheumatol. 1996; 14 (2): 199–206.
8. Kanis J.A., Pitt F.A. Epidemiology of osteoporosis. Bone 1992; 13: S7–S15.
9. Lukert B.P., Raisz L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. Ann. Intern. Med. 1990; 112 (5): 352–364.
10. McLeod J.F. Osteoporosis, cytokines, and glucocorticoids. Allergy Proc. 1993; 14 (5): 363–364.

11. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int.* 1998; 8 (suppl.4): 31–35.
12. Reddy B.M., Villar M.E., Silverman B.A. et al. Osteoporosis among adult asthma patients receiving chronic glucocorticoid therapy [abstract]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 290.
13. Scopasaca F., Horowitz M., Wishart J.M. et al. Calcium supplementation suppress bone resorption in early postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 1998; 62: 8–12.
14. Silverman S.L., Chesnut C., Baylink D. et al. In: 4-th Miacalcic expert meeting. Athens, 2001. 45–47.
15. Van Sta T.P., Leafkrens H.G.M., Abenheim L. et al. Use of corticosteroids and risk of vertebral fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15: 993–1000.
16. Wallach S., Rousseau G., Martin L., Azria M. Effects of calcitonin on animal and in vitro models of skeletal metabolism. *Bone* 1999; 25 (3): 509–516.
17. Walsh L.J., Wong C.A., Pringle M. et al. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 344–346.

Поступила 07.06.02

© БАРЛАМОВ П.Н., 2003

УДК 616.248-06:[616.33-008.17-031:611.329]

П.Н.Барламов

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Пермская государственная медицинская академия

GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX

P.N.Barlamov

Summary

Fifteen patients with endogenous moderate bronchial asthma (BA) were examined. Clinical, esophagoscopic, and radiological features of gastro-esophageal reflux (GER) were evaluated. We applied the modified test of B.Kh.Vasilenko (1971) to reveal esophageal-bronchial reflux. A rubber probe was brought into the medium one third of the esophagus through the nose, then 0.9% saline solution 0.1 N hydrochloric acid solution were infused drop by drop gradually during 30 min each via the probe. The solution portions were previously warmed up to 37°C. The infusion rate was 20 to 30 drops for a minute. The forced expiratory volume (FEV₁) was measured each 10 min of the infusion procedure. The GER signs were revealed in 40% of all the cases. The GER rate in BA depended on the disease length. The intraesophageal infusion of the hydrochloric acid solution increased the bronchial obstruction in patients with GER signs and the infusion of the saline solution reduced it in all the BA patients.

Резюме

Обследовано 15 добровольцев больных бронхиальной астмой (БА) эндогенной формы средней тяжести. Оценивалась клиническая, эзофагоскопическая и рентгенологическая картина гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Для определения пищеводно-бронхиального рефлюкса мы использовали модифицированную пробу В.Х.Василенко (1971). Трансназально до уровня средней трети пищевода вводили резиновый зонд, затем через него в течение 30 мин капельно инсталлировали 0,9% раствор NaCl, после чего еще в течение 30 мин — 0,1 N раствор соляной кислоты. Растворы предварительно подогревали до 37°C. Скорость инфузии составляла 20–30 капель в минуту. Объем форсированного выдоха (FEV₁) измерялся каждые 10 мин инсталляции. В 40% случаев выявлены симптомы ГЭР. Частота ГЭР при БА зависела от длительности болезни. У больных с признаками ГЭР инсталляция HCl в пищевод усиливала бронхиальную обструкцию, а инсталляция физиологического раствора NaCl уменьшала ее у всех больных БА.

В последние годы большой интерес привлекает к себе проблема гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) при бронхиальной астме (БА). С одной стороны, эта патология часто встречается при данном заболевании, с другой — существуют исследования, которые свидетельствуют об отягчающем влиянии ГЭР на течение БА [1–4].

Одним из механизмов отягощения БА считается триггерное воздействие ГЭР со слизистой оболочки пищевода на развитие приступов БА. Считается, что эзофагеальные рецепторы, реагируя на заброс желудочного содержимого, активируют рефлекторную дугу: вагусные афферентные волокна—ядро вагуса—эффectorные волокна [1]. Клиническими проявлениями

этого рефлекса могут быть кашель или приступ удушья. В то же время многие больные для купирования приступов БА используют питье горячего чая или просто воды.

Цель нашего исследования — выявить частоту и выраженность ГЭР и эзофагита у больных БА и определить характер и степень изменений бронхиальной проходимости при введении в пищевод физиологического раствора хлорида натрия и 0,1 N раствора соляной кислоты.

Изучение проводилось у 15 добровольцев (в возрасте от 35 до 63 лет) больных БА эндогенной формы средней тяжести в фазе обострения. Женщин было 12, мужчин — 3.

Всем больным проводилось рутинное обследование. Клиника ГЭР интерпретировалась при помощи анкеты. Оценивали выраженность эзофагоскопической картины по *Savary-Miller* (1993 г.) и данные рентгеноскопии пищевода и желудка для выявления ГЭР и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД).

Для определения пищеводно-бронхиального рефлекса использовалась модифицированная проба В.Х.Василенко (1971 г.). Трансназально до уровня средней трети пищевода вводили резиновый зонд. Затем через него в течение 30 мин капельно инсталировали 0,9% раствор натрия хлорида. После чего еще в течение 30 мин — 0,1 N раствор соляной кислоты. Растворы предварительно подогревали до 37°C. Скорость инфузии составляла 20–30 капель в минуту.

Объем форсированного выдоха (FEV_1) измерялся при помощи компьютерного спирографа "Spirosift-3000" каждые 10 мин инсталляции. Симпатической считалась реакция увеличения FEV_1 более чем на 10%, парасимпатической — снижение FEV_1 более чем на 10%.

Полученные результаты оценивались с использованием параметрических методов статистической обработки клинических и экспериментальных данных. Вычисляли среднее арифметическое (M), среднюю ошибку средней арифметической (m). Статистическую достоверность различий оценивали по t -критерию Стьюдента. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы *Microsoft Excel*.

1-ю группу (9 больных, или 60%) составили больные без клинических и инструментальных проявлений ГЭР.

Клинические проявления ГЭР были обнаружены у 6 (40%) человек 2-й группы, в том числе у 1 случайные эпизоды изжоги, у 2 постоянная изжога, у 4 умеренная кислая отрыжка при наклонах. Ни у одного больного не было признаков легочной аспирации. У 2 больных этой группы эзофагоскопически были выявлены линейные эрозии, захватывающие менее 10% поверхности слизистой оболочки дистальной части пищевода, что соответствовало I степени тяжести эзофагита.

При рентгенологическом исследовании у 1 больного 2-й группы был обнаружен заброс желудочного содержимого в пищевод, а у 3 — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Средний возраст больных 2-й группы ($46,7 \pm 2,5$ года) был выше, чем в 1-й ($35 \pm 3,5$ года). Продолжительность болезни была значимо ($p < 0,05$) дольше во 2-й группе ($9 \pm 2,5$ года), чем в 1-й ($5,41 \pm 1,2$ года).

У всех больных 1-й группы (см. рисунок а) при исследовании реакции на введение в пищевод физиологического раствора было обнаружено увеличение FEV_1 , в том числе у 4 больных это увеличение превышало 10%. Что касается влияния HCl на бронхиальную проходимость у больных данной группы, то лишь в 1 случае наблюдалось снижение FEV_1 более 10%, в 4 случаях он снижался менее 10%, а у остальных 4 больных бронхиальная проходимость улучшалась, в том числе более 10% у 3 больных.

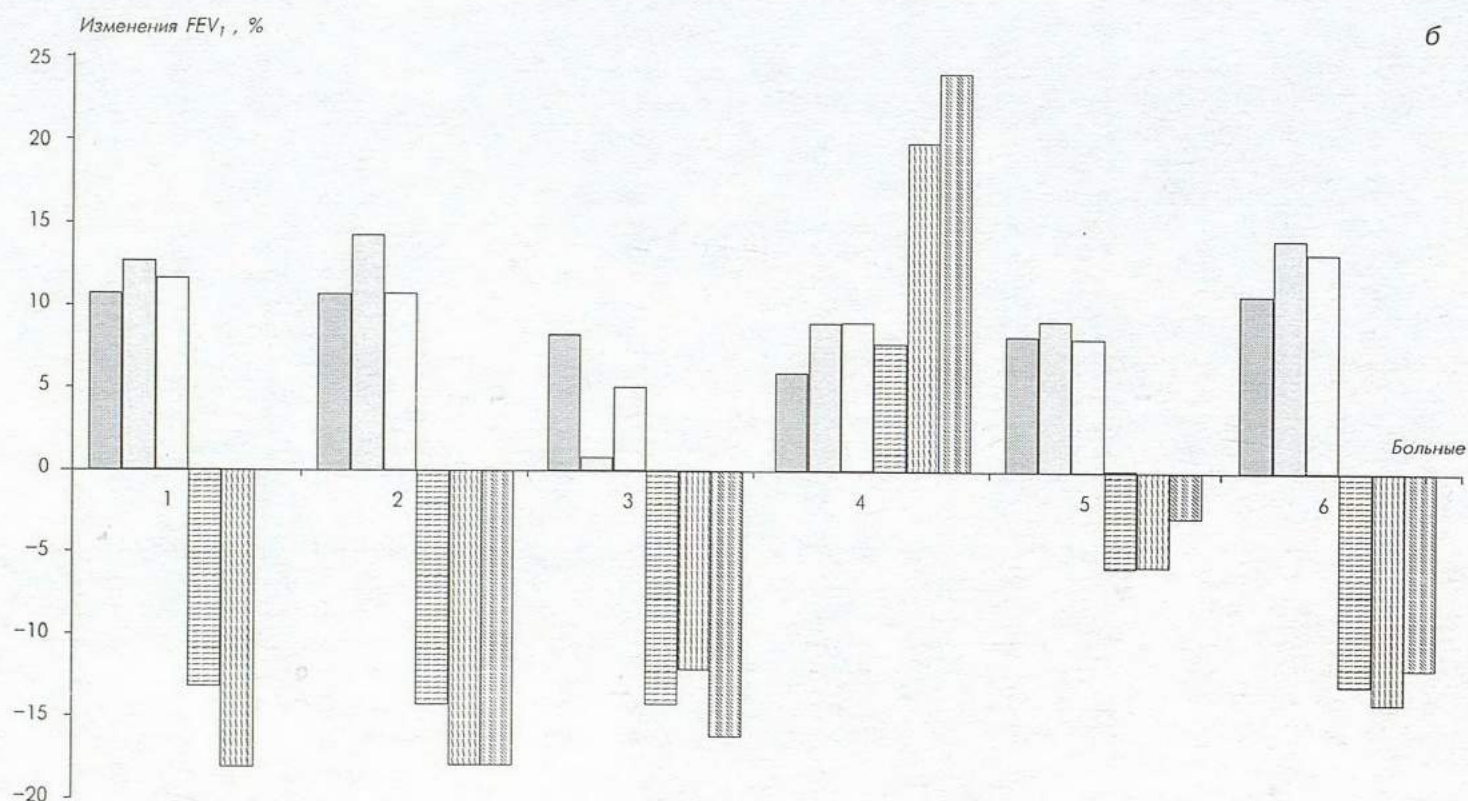
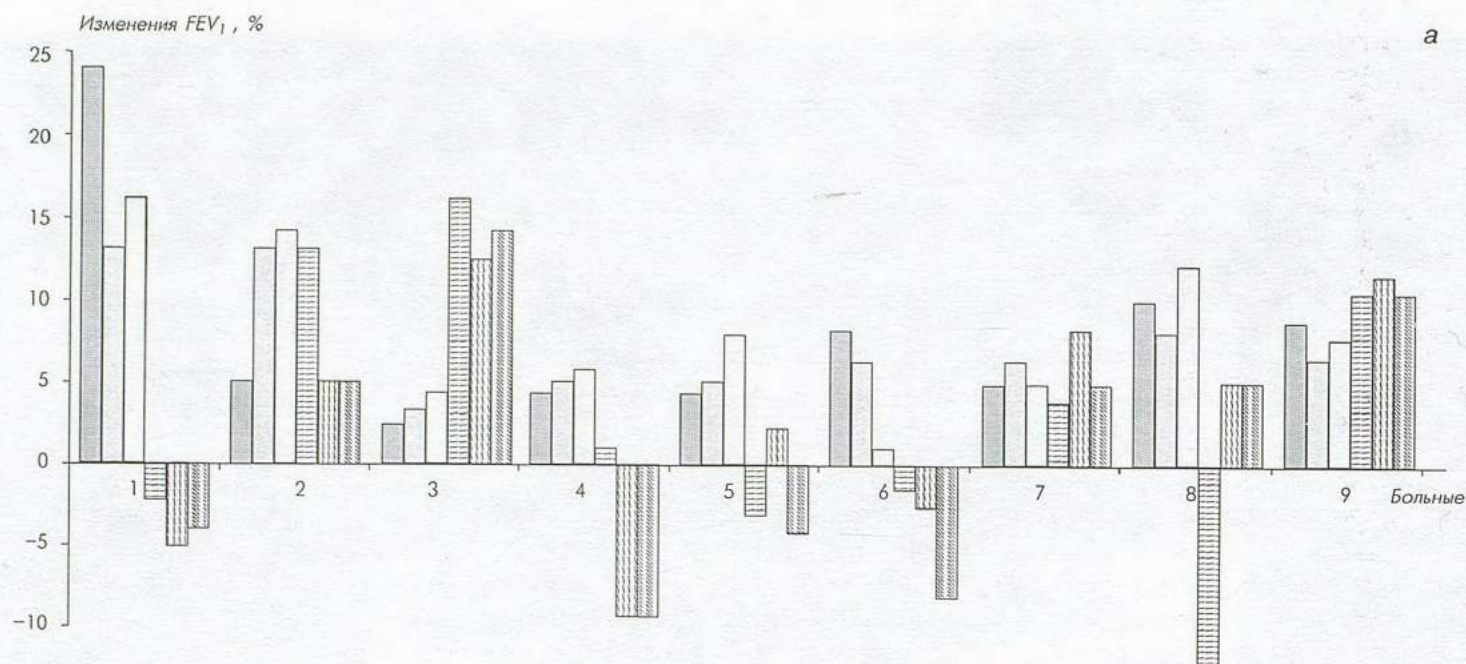
Во 2-й группе (см. рисунок б) также у всех больных наблюдалось повышение FEV_1 на введение физиологического раствора, в том числе у 3 более 10%. У 5 больных реакция на HCl проявлялась ухудшением бронхиальной проходимости, у 4 из них градиент FEV_1 превышал 10%. У 2 больных этой группы инсталляция HCl сопровождалась приступом удушья. В одном случае введение HCl сопровождалось увеличением FEV_1 более 10%.

Во 2-й группе больных под влиянием инсталляции соляной кислоты достоверно ($p < 0,05$) чаще (в 67%), чем в 1-й (11%), наблюдалось снижение FEV_1 более 10%. Данное положение подтверждают средние величины (см. таблицу). Уменьшение FEV_1 на введение HCl статистически значимо было больше во 2-й группе, чем в 1-й.

Таким образом, введение физиологического раствора в пищевод больным БА приводило к повышению FEV_1 у всех больных, в то время как инсталляция HCl ухудшала бронхиальную проходимость преимущественно у больных с признаками ГЭР. Объ-

Таблица
Динамика FEV_1 под влиянием инсталляции в пищевод физиологического раствора NaCl и 0,1 N раствора HCl

Инсталляция	1-я группа	2-я группа	p
Физиологический раствор:			
10 мин	$7,8 \pm 2,2$	$9,35 \pm 0,94$	$< 0,5$
20 мин	$7,3 \pm 1,1$	$10,0 \pm 2,0$	$< 0,5$
30 мин	$8,2 \pm 1,6$	$9,7 \pm 1,2$	$< 0,3$
0,1 N раствора HCl:			
10 мин	$2,9 \pm 3,0$	$-8,7 \pm 3,6$	$< 0,02$
20 мин	$3,0 \pm 2,5$	$-8,0 \pm 5,9$	$< 0,05$
30 мин	$1,7 \pm 2,7$	$-5 \pm 7,7$	$< 0,5$



После инсталляции 0,9% раствора NaCl:

После инсталляции 0,1 N раствора HCl:

■ через 10 мин □ через 20 мин □ через 30 мин

■ через 10 мин ■ через 20 мин ■ через 30 мин

Рис. Изменения FEV_1 через каждые 10 мин инсталляции физиологического раствора и 0,1 N раствора HCl в первой группе (а) и 0,9% раствора NaCl и 0,1 N раствора HCl во 2-й группе (б).

яснить это можно довольно просто. Соляная кислота раздражала глубокие слои хеморецепторов пищевода при рефлюкс-эзофагите, активизируя рефлекторную дугу: рецепторы пищевода—ядро вагуса—эффекторные

волокна. Физиологический раствор смывал желудочный сок со стенок пищевода, уменьшая тем самым ирритантное раздражение рецепторов и снимая бронхоспазм.

В то же время более подробное исследование состояния психоэмоциональной сферы, вегетативной нервной системы, регуляции дыхания и бронхиальной гиперреактивности у больных БА позволяет считать, что не все так просто. Наиболее вероятно выявленные нарушения являются проявлением общей закономерности изменений состояния нервной системы и, в частности, регуляции дыхания при БА, что требует проведения дальнейших исследований.

Выводы

1. Капельная инсталляция физиологического раствора натрия хлорида в пищевод приводит к улучшению бронхиальной проходимости у всех больных БА.

2. При БА часто (в 40% случаев) встречаются явные симптомы ГЭР. Частота ГЭР при БА зависит от длительности болезни.
3. Инсталляция соляной кислоты в пищевод снижает бронхиальную проходимость чаще у больных с признаками ГЭР, чем у больных без них.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейтуганова И.М., Чучалин А.Г. Рефлюксиндуцированная бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 1998; 6 (17): 510–513.
4. Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Совместный доклад Национального института сердца, легких и крови и ВОЗ. Пульмонология 1995; прил.: 48–59.
2. Федосеев Г.Б. (ред.) Бронхиальная астма. СПб; 1996. 193–194.
3. Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.; 1997; т.2: 40–63.

Поступила 14.03.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–036.12–053.2–085.234

И.К.Волков, О.Ф.Лукина, И.Д.Фисенко

ПРИМЕНЕНИЕ ФОРАДИЛА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

FORADIL IN CHILDREN WITH CHRONIC LUNG DISEASES

I.K.Volkov, O.F.Lukina, I.D.Fisenko

Summary

A course of inhaled therapy with Foradil 12 mcg twice a day for 2 weeks was performed in 12 children with chronic lung diseases manifesting by the bronchoobstructive syndrome. The children's age was 10 to 17 yrs. The clinical and functional efficacy of the drug in children with chronic lung diseases was shown. All the patients demonstrated positive clinical dynamics under the treatment, namely correction of the bronchoobstructive syndrome. The positive effect was noted for the first 2 days of the treatment but the defined solution of the obstructive signs was obtained for 2 to 4 days of the therapy in 9 patients and to 7–9-th day in 3 patients. The positive clinical change was accompanied by improvement in the lung function. Any adverse effects of the drug were not found.

Резюме

Проведен курс ингаляционного лечения форадилом 12 детям с хроническими заболеваниями легких, протекающими с бронхообструктивным синдромом, в дозе 12 мкг 2 раза в сутки в течение 2 нед. Возраст детей составлял 10–17 лет. Показана клиническая и функциональная эффективность препарата у детей с хроническими заболеваниями легких. На фоне лечения у всех больных получена положительная клиническая динамика, заключающаяся в ликвидации проявлений бронхообструктивного синдрома. Положительный эффект отмечен в течение первых двух дней лечения, но окончательная ликвидация признаков бронхообструктивного синдрома отмечена у 9 больных в течение 2–4 дней терапии, у 3 больных к 7–9-му дню лечения. Положительная динамика клинических симптомов сопровождалась улучшением показателей функции внешнего дыхания. Побочных эффектов действия препарата выявлено не было.

Хронические заболевания легких (ХЗЛ) являются актуальной проблемой педиатрии. Это связано с увеличением частоты этих болезней, ранней инвалидиза-

цией больных, сложностями в диагностике, терапии и реабилитации пациентов с этими заболеваниями [1,8,9]. Одной из особенностей течения ХЗЛ у детей

в последнее время является частое сочетание морфологических дефектов легочных структур, возникших вследствие врожденного порока развития легких или других причин, и бронхообструктивного синдрома (БОС), протекающего на этой основе [8,10].

Причины возникновения этого синдрома многообразны. Это и воспалительные изменения стенки бронха вследствие хронического бронхита, как правило, сопровождающего эти состояния, и скопление слизи, и структурные особенности стенки бронхов у детей с врожденными пороками бронхиального дерева, и бронхоспазм, осложняющий течение заболевания [1,10]. Многообразие причин, лежащих в основе этого симптомокомплекса, отражается на терапевтических подходах к лечению этих состояний. Наряду с применением антибактериальных и муколитических средств используются препараты, обладающие бронхорасширяющим действием.

Цель настоящего исследования оценить эффективность препарата "Форадил" у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких, протекающими с БОС.

Форадил (формотерол) является селективным β_2 -адреностимулятором. Он оказывает бронхорасширяющее действие у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Действие препарата начинается быстро, через 1–3 мин и сохраняется на значимом уровне в течение 12 ч после ингаляции [6,7,11].

Форадил тормозит высвобождение гистамина и лейкотриенов из пассивно сенсibilизированного легкого человека. В экспериментах на животных были отмечены некоторые противовоспалительные свойства, такие как противоотечное и ингибирующее накопления воспалительных клеток [6,7].

Показано, что форадил эффективно предотвращает бронхоспазм, вызываемый вдыхаемыми аллергенами, физической нагрузкой, холодным воздухом, гистамином или метахолином [11,12]. В связи с тем что бронхорасширяющий эффект форадила остается выраженным в течение 12 ч после ингаляции, поддерживающая терапия, назначаемая 2 раза в сутки, позволяет в большинстве случаев обеспечить необходимый контроль бронхоспазма, обусловленного хроническими заболеваниями, как в течение дня, так и ночью [6,7,12,13]. Показанием для применения форадила является профилактика и лечение бронхоспазма у пациентов с такими обратимыми обструктивными заболеваниями дыхательных путей, как бронхиальная астма и хронический бронхит, при наличии эмфиземы и отсутствии, а также профилактика бронхоспазма, вызываемого вдыхаемыми аллергенами, холодным воздухом или физической нагрузкой [6,7].

Материалы и методы

Обследовано 12 детей в возрасте 10–17 лет с ХЗЛ (7 мальчиков и 5 девочек). Диагноз устанавливали на основании комплекса клинических и инстру-

ментальных исследований, включавших бронхологические (бронхоскопия и бронхография). У 5 больных выявлена гипоплазия доли легкого, у 3 — синдром Картагенера, у 2 — распространенный порок развития бронхов (синдром Вильямса–Кемпбелла) и у 2 — локальный пневмосклероз с бронхоэктазами. Особенностью клинической симптоматики у больных было наличие БОС, сопровождавшегося сухими свистящими хрипами в легких, затрудненным выдохом. У 2 больных течение БОС сопровождалось эпизодами одышки и повышенным уровнем IgE, что расценивалось как сопутствующая бронхиальная астма. У остальных пациентов уровень IgE был в пределах нормы, эпизодов удушья и одышки не отмечено.

Препарат назначали в дозе 12 мкг 2 раза в сутки в виде ингаляций через аэролайзер [19].

До начала лечения всем больным проводили исследование функции внешнего дыхания (ФВД) на аппарате Мастерскрин-ИОС ("Егер", Германия), затем проводили фармакологическую пробу с форадилом с повторным исследованием ФВД через 10 мин и 2 ч после ингаляции. В качестве должных величин использовали данные отделения функциональной диагностики НЦЗД РАМН. Лечение продолжалось в том случае, если была зафиксирована положительная реакция на препарат — прирост ОФВ₁ 190 мл и более после ингаляции на [5]. Курс терапии составил 2 нед.

Контрольное исследование ФВД осуществляли через 1 и 2 нед лечения.

Результаты исследования и обсуждение

На фоне лечения у всех больных получена положительная клиническая динамика, заключавшаяся в ликвидации проявлений БОС. Положительный эффект отмечен в течение первых двух дней лечения, однако окончательная ликвидация признаков БОС отмечена у 9 больных в течение 2–4 дней терапии, у 3 больных к 7–9-му дню лечения. Побочных эффектов действия препарата выявлено не было.

Динамика показателей ФВД показана на рис. 1, 2 и таблице. Функциональные данные показывают, что в течение первых 10 минут отмечен прирост показателей, свидетельствующий об улучшении бронхиальной проходимости. В дальнейшем эти параметры сохранялись в течение 2 нед наблюдения. Изменения всех показателей бронхиальной проходимости после однократного воздействия были высокозначимыми ($p < 0,001$). При курсовом лечении форадилом максимальный бронхорасширяющий эффект отмечен через неделю, который сохранялся в течение следующей недели лечения (ОФВ₁, ПСВ, максимальная объемная скорость (МОС₂₅, МОС₅₀)), лишь МОС₇₅ несколько снижался на 2-й неделе лечения.

БОС нередко сопровождает течение ХЗЛ у детей и подростков. По данным клинических наблюдений у каждого третьего больного с локальными пневмоск-

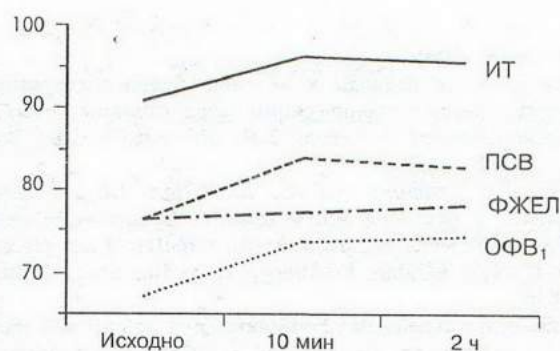


Рис.1. Средние показатели ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекса Тиффно (ИТ), ПСВ (в % к должным величинам) до, через 10 мин и 2 ч после ингаляции форадила.

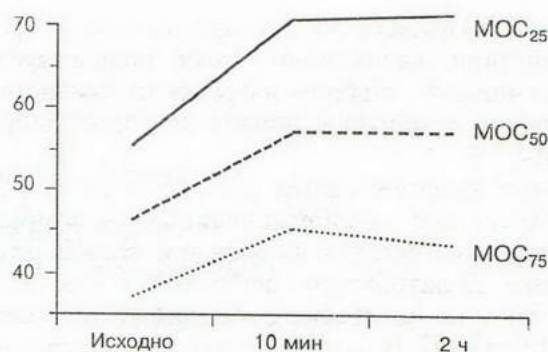


Рис.2. Средние показатели МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ (в % к должным величинам) до, через 10 мин и 2 ч после ингаляции форадила.

лерозами и бронхоэктазами отмечаются эти проявления, а у детей с врожденными пороками развития легких еще чаще [8,10]. Причем за последние 20 лет частота этих состояний выросла с 5–6 до 35% [1,8,10].

Причины БОС многообразны. Сообщается о связи БОС с некоторыми видами патогенной микрофлоры, выделяемой из мокроты или бронхиального секрета, например бранхамеллой катаралис, грибами рода Кандида [2,10]. Отмечается возможное влияние воспалительных изменений стенки бронха и гиперсекреции на появление симптомов БОС [1,8,10], а также

аллергического воспаления [10]. В некоторых случаях БОС расценивается как бронхиальная астма, имея типичные проявления, характерные для данного заболевания, однако в большинстве случаев БОС не имеет столь яркой клинической симптоматики.

Лечение больных с ХЗЛ, протекающих с БОС, наряду с методами, традиционно используемыми в терапии этих состояний, такими как кинезитерапия, применение муколитических средств, антибиотиков, включает применение бронхорасширяющих препаратов [10]. Наиболее часто для этой цели используются β_2 -агонисты и теофиллины. Реже препараты других

Таблица

Средние показатели функции внешнего дыхания (в % к должным величинам — %Д) до ингаляции форадила, через 1 и 2 нед терапии

Показатель	Исходные данные	Через 1 нед лечения	p_{1-2}	Через 2 нед лечения	p_{1-3}
	1	2		3	
ФЖЕЛ, л	2,85±1,04	2,93±1,13	н/д	3,0±1,04	н/д
ФЖЕЛ, %Д	76,4±16,9	79,2±15,94	н/д	80,1±17,1	н/д
ОФВ ₁ , л	2,10±0,68	2,30±0,81	0,001	2,30±0,74	0,007
ОФВ ₁ , %Д	67,0±14,17	74,9±14,9	0,0005	73,5±16,2	0,008
ИТ, л	75,5±9,77	79,6±7,06	0,007	77,4±6,63	н/д
ИТ, %Д	90,9±9,47	94,8±8,31	0,006	91,9±7,76	н/д
ПСВ, л	5,10±1,67	5,87±2,06	0,0002	5,66±2,03	0,002
ПСВ, %Д	76,4±19,26	89,1±21,6	0,00001	84,6±24,7	0,002
МОС ₂₅ , л	3,21±0,94	3,96±1,36	0,009	3,77±1,31	0,002
МОС ₂₅ , %Д	55,9±12,90	69,8±18,9	0,008	65,9±20,4	0,002
МОС ₅₀ , л	1,83±0,61	2,18±0,84	0,001	2,10±0,76	0,002
МОС ₅₀ , %Д	44,9±12,44	54,0±16,9	0,001	51,6±16,4	0,002
МОС ₇₅ , л	0,78±0,28	0,90±0,37	0,008	0,85±0,30	н/д
МОС ₇₅ , %Д	37,4±12,04	43,3±16,4	н/д	40,2±12,7	н/д

Примечание. н/д — различия недостоверны.

групп [8,10]. Применение препаратов пролонгированного действия, несомненно, более привлекательно, так как снижает лечебную нагрузку на больного, получающего в стационаре немало лечебных процедур и препаратов.

Форадил является самым распространенным и хорошо изученным пролонгированным β_2 -агонистом, представленным сегодня на мировом фармацевтическом рынке. В литературе сообщается о его высокой эффективности у детей с бронхиальной астмой [3,4,11,12,14–18]. В последние годы показана его эффективность и при таких состояниях, как хронический бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких [6,7]. Наряду с бронхорасширяющим эффектом сообщается о его противовоспалительном действии [6,7,12]. Поэтому использование препарата у детей с ХЗЛ и сопутствующим БОС привлекательно и с точки зрения его бронхорасширяющего эффекта, и возможного противовоспалительного эффекта.

Результаты этого исследования подтверждают, что форадил является эффективным бронхорасширяющим препаратом и может использоваться для лечения БОС у детей с ХЗЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бринстер А.А. Роль бранхамеллы катаралис в этиологии хронических бронхолегочных заболеваний у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1994.
2. Генне Н.А., Карпушкина А.В. Направления совершенствования бронхолитической терапии при бронхиальной астме у детей и подростков. Consilium Medicum. 2001; 3 (14).
3. Генне Н.А. Современные представления о тактике лечения бронхиальной астмы у детей. Рус. мед. журн. 2002; 10 (7): 353–358.
4. Княжеская Н.П. Форадил в терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ. Атмосфера 2001; 1:26–28.
5. Лукина О.Ф. Функциональная диагностика бронхиальной обструкции у детей. Респир. забол. 2002; 4: 7–9.
6. Рачинский С.В., Таточенко В.К. (ред.) Болезни органов дыхания у детей: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1987.
7. Рачинский С.В., Волков И.К., Симонова О.И. Принципы и стратегия терапии хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний у детей. Дет. доктор 2001; 2: 63–66.
8. Таточенко В.К. (ред.) Практическая пульмонология детского возраста. М.; 2001.
9. Терапевтические подходы к лечению бронхообструктивного синдрома у детей с хроническими заболеваниями легких: Метод. рекомендации / Серeda Е.В., Рачинский С.В., Волков И.К. и др. М.; 1999.
10. Becker A.B., Simons F.E.R., McMillan J.L., Faridy T. Formoterol, a new long acting selective β_2 -adrenergic receptor agonist: double-blind comparison with salbutamol and placebo in children with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 84: 891–895.
11. Von Berg A., Berdel D. Formoterol and salbutamol metered aerosols: comparison of a new and an established β_2 -agonist for their bronchodilating efficacy in the treatment of childhood bronchial asthma. Pediatr. Pulmonol. 1989; 7: 89–93.
12. Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. J. Asthma 1996; 34: 443–467.
13. Bisgaard H. Long-acting β_2 -agonists in management of childhood asthma: a critical review of the literature. Pediatr. Pulmonol. 2000; 29: 221–234.
14. Daugbjerg P., Nielsen K.G., Skov M., Bisgaard H. Duration of action of formoterol and salbutamol dry-powder inhalation in prevention of exercise induced asthma in children. Acta Paediatr. 1996; 85: 684–687.
15. Foucard T., Lonnerholm G. A study with cumulative doses of formoterol and salbutamol in children with asthma. Eur. Respir. J. 1991; 4: 1147–1177.
16. Klug B., Bisgaard H. Specific airway resistance, interrupter resistance and respiratory impedance in healthy children aged 2–7 years. Pediatr. Pulmonol. 1998; 25: 322–331.
17. Nielsen K.G., Bisgaard H. Lung function response to cold air challenge in asthmatic and healthy children of 2–5 years. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1805–1809.
18. Nielsen K.G., Bisgaard H. Bronchodilatation and bronchoprotection in asthmatic preschool children from formoterol administered by mechanically actuated dry-powder inhaler and spacer. Ibid. 164 (2): 256–259.
19. Persistent asthma symptoms better controlled in kids taking foradil Aerolizer. New study shows. Press releases Novartis Pharmaceuticals USA, 5, 2001.
20. Stelmach I., Gorski P., Jerzynska J. et al. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with formoterol on clinical and inflammatory parameters of asthma in children. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002; 89 (1): 67–73.
21. Wilton L.V., Shakir S.A. A post-marketing surveillance study of formoterol (Foradil): its use in general practice in England. Drug Saf. 2002; 25 (3): 213–223.

Поступила 07.02.03

В разделе "Новости пульмонологии" на сервере нашего журнала в сети Интернет, расположенном по адресу www.pulmonology.ru, опубликовано сообщение академика РАМН А.Г.Чучалина об эпидемии атипичной пневмонии.

В.Е.Ноников, О.В.Макарова, В.Е.Маликов

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНОМ

Центральная клиническая больница Медицинского центра УД Президента России, Москва

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: CONSECUTIVE THERAPY WITH LEVOFLOXACIN

V.E.Nonikov, O.V.Makarova, V.E.Malikov

Summary

The aim of the study was to investigate efficacy and tolerability of levofloxacin given consecutively intravenously and orally in moderate community-acquired pneumonia. The study involved 19 patients (11 females and 8 males), the average age was 43.3 yrs. The efficacy and tolerability were assessed at the 2–4-th day of the therapy and at the 3–5-th and 21–28-th days after finishing the treatment. All the patients firstly received the intravenous levofloxacin for 3 days, then they took it orally in the dose of 500 mg daily for 6.8 day in average. According to clinical and radiological monitoring results this mode was effective in 18 patients. Adverse digestive effects were noted in 2 patients for short time and abolished after taking eubiotic and antispasmodic drugs.

Резюме

Целью исследования было изучение эффективности и переносимости левофлоксацина при последовательном внутривенном и пероральном применении в лечении больных внебольничной пневмонией среднетяжелого течения. В исследовании участвовали 19 больных (11 женщин и 8 мужчин), средний возраст составил 43,3 года. Эффективность и переносимость левофлоксацина оценивалась на 2–4-й день лечения, на 3–5-й и 21–28-й день после завершения терапии. У всех пациентов лечение начиналось с внутривенного введения левофлоксацина, которое продолжалось в среднем 3 сут. Следующим этапом лечения было пероральное применение препарата в дозе 500 мг каждые 24 ч в течение 6,8 дня в среднем. По результатам клинко-рентгенологического мониторинга такая схема оказалась эффективной у 18 больных. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, отмеченные у 2 больных, были кратковременными и регрессировали после назначения эубиотиков и спазмолитиков.

Антибактериальная химиотерапия является основой лечения пневмоний. Результаты лечения во многом определяются своевременностью применения антибактериального препарата, подавляющего этиологический агент. Идеально назначение в наиболее ранние сроки антимикробного препарата, активно подавляющего возбудитель пневмонии, для этого надо установить этиологический агент или знать, какой микроорганизм наиболее вероятен, оценить аллергологический анамнез и причины неэффективности предшествующей терапии (если она проводилась). Необходимо решить, какие антибактериальные средства предпочтительны, возможна ли монотерапия, определить режим дозирования препарата, а также путь его ведения (парентеральный или пероральный). Весьма существенна и стоимость предполагаемой терапии.

В реальной жизни типична ситуация, когда возбудитель пневмонии до начала лечения неизвестен. Традиционное бактериологическое исследование мокроты занимает 3–4 дня и не всегда информативно. Микроскопия мазка мокроты, окрашенного по Гра-

му, не обеспечивает идентификацию внутриклеточных агентов. Даже в условиях современного клинического стационара лишь у половины больных пневмонией удастся установить возбудитель, причем этиологическая диагностика может длиться до 10–14 дней (максимальные сроки выделения гемокультуры и определения титров антител в парных сыворотках). К экспресс-методикам можно отнести лишь определение в моче антигена легионеллы, но это исследование не получило пока широкого распространения. Поэтому почти всегда выбор антибиотика первого ряда осуществляется эмпирически. Врач принимает решение, основываясь на знании спектра действия антибиотика и аллергологического анамнеза, клинической и эпидемиологической ситуации.

При лечении пневмоний тяжелого течения, когда ошибка в выборе препарата может оказаться драматической, рекомендуется использовать сочетания антибактериальных средств, способных обеспечить подавление максимального количества возможных микроорганизмов.

У лиц молодого возраста без вредных привычек внебольничная пневмония обычно [7] вызывается пневмококками, микоплазмой, хламидиями, а в возрасте старше 60 лет — пневмококками и гемофильными палочками и нередко, ассоциациями микроорганизмов [2].

Поэтому в качестве антибиотиков первого ряда чаще всего используются беталактамы препараты или макролиды, а также сочетания антибиотиков этих двух групп [2,6,7], которые обеспечивают подавление грамположительных кокков, гемофильных палочек и внутриклеточных агентов.

В последние годы значительный интерес вызвали фторхинолоны последних генераций [6,7], к которым относится левофлоксацин, зарегистрированный в России в парентеральной и пероральной лекарственных формах, что позволяет использовать его в двух режимах терапии. Этот так называемый респираторный фторхинолон в отличие от фторхинолонов предшествующих генераций эффективно подавляет [3,4,6,7] грамположительные микроорганизмы (стрептококки, пневмококки, стафилококки, листерии, коринебактерии) и в меньшей степени — энтерококки. Он обладает высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий — гемофильной палочки, моракселлы, ацинетобактера, энтеробактера, цитробактера и в меньшей в отношении синегнойной и кишечной палочек, клебсиеллы. Левофлоксацин высокоактивен в отношении легионеллы, микоплазмы и хламидий, а также он подавляет микобактерии туберкулеза и некоторые анаэробы.

Левофлоксацин хорошо всасывается и характеризуется высокой биодоступностью (до 99%). При этом создаются высокие концентрации препарата в слизистой оболочке бронхов, альвеолярных макрофагах, легочной паренхиме, превышающие таковые в сыворотке крови. Существенно, что особенности фармакокинетики позволяют применять левофлоксацин 1 раз в сутки в дозе 500 мг. Левофлоксацин обычно хорошо переносится [5]. Препарату в меньшей степени, чем другим фторхинолонам, свойственны гепато- и фототоксичность, удлинение интервала Q-T ЭКГ. Препарат не следует назначать больным с аллергией к любым хинолонам, а также детям, беременным, кормящим.

Широкий спектр антибактериальной активности, высокая биодоступность, особенности фармакокинетики и распределения в органах дыхания, хорошая переносимость определяют возможность использования левофлоксацина в качестве препарата первого ряда при лечении внебольничных пневмоний [6,7].

Стремление обеспечить высокую эффективность лечения при уменьшении его стоимости и сокращении числа инъекций привело к созданию программ ступенчатой (*step-down*) терапии [2]. При использовании этой методики лечение начинается с парентерального применения антибиотика. При достижении клинического эффекта терапии через 2–3 дня внутривенное использование препарата заменяется перо-

ральным приемом антибиотика. Предпочтительной является практика монотерапии, когда и внутривенно, и перорально применяется одно антибактериальное средство. Высокая эффективность подобной схемы отличается меньшей стоимостью не только вследствие различных цен на парентеральные и таблетированные препараты, но и за счет уменьшения расхода шприцев, капельниц, стерильных растворов.

Респираторные фторхинолоны рекомендуются [6,7] в качестве антибактериальных средств первого ряда для лечения внебольничных пневмоний, и применение левофлоксацина в режиме ступенчатой терапии при пневмониях представляется вполне обоснованным.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и переносимости левофлоксацина, последовательно применяемого внутривенно и перорально при лечении госпитализированных больных с внебольничными пневмониями среднетяжелого течения.

Исследование проводилось в отделении пульмонологии Центральной клинической больницы, в котором ступенчатая антибактериальная терапия пневмоний применяется с 1994 г. [1]. С учетом критериев включения и исключения левофлоксацин применялся при лечении 19 больных (женщин — 11, мужчин — 8). Средний возраст пациентов составил 43,3 года. В соответствии с протоколом состояние больных оценивалось до начала терапии, а оценка эффективности и переносимости терапии — на 2–4-й день терапии, на 3–5-й день после завершения лечения, а также на 21–28-й день после завершения лечения.

Различными хроническими заболеваниями страдали 14 из 19 пациентов: хроническим бронхитом (3), ишемической болезнью сердца (3 больных), гипертонической болезнью (2), хроническим колитом (2 больных), язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (1), хроническим гастритом (1 больной), узловым зобом (1), миомой матки наблюдалась у 1 пациентки, варикозная болезнь нижних конечностей — у 1.

Анализ клинических проявлений показал, что у 14 из 19 больных фиксировалась лихорадка выше 38°C, а у 5 температура тела была субфебрильной. Кашель отмечался у всех больных, причем у 4 из них он был интенсивным и многочасовым. У половины пациентов кашель был сухим и лишь у 9 из 19 лиц отделялась слизисто-гнойная мокрота. 8 из 19 больных жаловались на плевральные боли. Локальные мелкопузырчатые хрипы выслушивались у всех пациентов, а признаки консолидации легочной ткани (бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука) выявлялись у 18.

Во всех наблюдениях диагноз пневмонии подтвержден рентгенологически. У 1 из 19 пациентов пневмония была двусторонней. Преимущественно пневмонии были очаговыми, и воспалительная инфильтрация ограничивалась пределами доли. У одного больного пневмония распространялась на две

доли легкого. Наиболее частым осложнением являлся экссудативный плеврит (у 3 больных).

В лейкоцитарной формуле чаще всего наблюдался лейкоцитоз (в среднем 11 250 в 1 мкл крови) и нейтрофилез. Биохимический скрининг (глюкоза, холестерин, билирубин, мочеви́на, креатинин, трансферазы АЛТ и АСТ) до начала лечения не выявлял клинически значимых отклонений ни у одного больного.

До начала лечения были произведены посевы мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам, которая определялась методом наложения дисков. У 9 больных, у которых отделялась мокрота, были выделены 10 культур (см. таблицу), среди которых преобладали стрептококки и пневмококки. У одного пациента была выделена микробная ассоциация стрептококка и гемофильной палочки. Все культуры пневмококков и единственный штамм гемофильной палочки были высокочувствительны к левофлоксацину. Один из 7 штаммов стрептококков был резистент к этому препарату. Как видно из приведенных в таблице данных, выделенные культуры были также высокочувствительны к ампициллину.

У всех лиц, включенных в исследование, лечение начиналось с внутривенного введения левофлоксацина ("Таваник", фирма "Авентис") в дозе 500 мг один раз в сутки. Антибактериальная терапия изучаемым препаратом начиналась в среднем на 3,7-й день от

начала заболевания (наиболее раннее применение левофлоксацина было на 2-й день болезни). Этап внутривенного применения левофлоксацина продолжался в среднем 3 сут: 2 сут — у 4, 3 сут — у 10, 4 сут — у 5 пациентов. Через 2–4 дня после начала лечения левофлоксацином внутривенно температура тела нормализовалась у 18 из 19 больных. Значительно уменьшилась интенсивность кашля, отделение мокроты сохранялось лишь у одного больного. Количество мелкопузырчатых хрипов уменьшилось у 18 больных, боли в грудной клетке сохранялись у 7 пациентов. Таким образом, у 18 из 19 больных отмечено клиническое улучшение, и в режиме ступенчатой терапии следующим этапом лечения было пероральное применение таблетированного левофлоксацина по 500 мг каждые 24 ч. Средняя продолжительность пероральной терапии составила 6,8 дня.

У одного пациента на 4-е сутки внутривенной терапии сохранялась фебрильная температура тела, не отмечено положительной динамики клинических данных. В связи с этим было произведено внеплановое рентгенологическое исследование грудной клетки, при котором обнаружено появление жидкости в плевральной полости. Терапия левофлоксацином была оценена как малоэффективная и препарат был заменен на цефотаксим — по 1 г каждые 8 ч. Применение цефотаксима оказалось эффективным и продолжалось в течение 7 дней. В последующем использовались нестероидные противовоспалительные средства. Через 3 нед после завершения антибактериальной терапии рентгенологически констатировано полное разрешение пневмонии.

Из 18 больных продолживших прием левофлоксацина терапия была эффективной и коррекции антибактериального лечения не требовалось. У 2 пациентов, в прошлом наблюдавшихся по поводу хронического колита, на 6-е сутки применения левофлоксацина отмечено появление схваткообразных болей в животе и жидкого стула. Назначение эубиотиков и спазмолитиков улучшило состояние пациентов.

Через 3–5 дней после завершения антибактериальной терапии у всех больных, получавших левофлоксацин, температура тела оставалась нормальной. Кашель сохранялся у 7 пациентов, а отделение мокроты отмечалось лишь у 1 из них. Боли в грудной клетке беспокоили одного больного. Влажные хрипы выслушивались у 2 из 19 пациентов. В эти же сроки отмечена нормализация лейкоцитарной формулы, биохимический скрининг не выявлял каких-либо клинически значимых отклонений от нормы. Изменений интервала Q–T при динамическом контроле ЭКГ у пациентов не отмечено.

Проведенное рентгенологическое исследование легких показало, что пневмоническая инфильтрация легочной паренхимы разрешилась полностью у 15 больных. У 3 пациентов в зоне перенесенной пневмонии инфильтративные изменения не определялись, но сохранялось усиление легочного рисунка, что требовало последующего рентгенологического

Таблица

Микроорганизмы, выделенные из мокроты больных пневмонией до начала лечения, и их чувствительность к некоторым антибактериальным препаратам (метод дисков)

Патоген, № пациента	Чувствительность к препаратам, мм			
	лево- флоксацин	ципро- флоксацин	ампициллин	эритро- мицин
<i>Str.pneumoniae</i> :				
3	26	18	32	30
7	26	18	26	19
14	28	22	30	30
<i>Str.viridans</i> :				
8	17	15	28	33
9	26	25	30	34
10	0	0	19	0
13	21	22	22	15
17	22	21	22	0
18	28	22	22	30
<i>H.influenzae</i> :				
9	36	36	30	10

контроля. У одного больного (выведенный из исследования из-за неэффективности левофлоксацина) сохранялись инфильтративные изменения, что определило необходимость назначения нестероидных противовоспалительных средств. При последующем рентгенологическом контроле через 21 день после отмены антибиотика инфильтративные изменения в легких уже не определялись.

Через 21–28 дней после окончания лечения у всех больных полностью регрессировали все клинические и рентгенологические проявления болезни.

Таким образом, применение левофлоксацина по 500 мг внутривенно каждые 24 ч в течение 3 сут с последующим переходом на пероральную терапию левофлоксацином по 500 мг каждые 24 ч оказалось эффективным при лечении внебольничных пневмоний среднетяжелого течения у 18 из 19 больных. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены у двух обследованных (ранее лечившихся по поводу хронического колита) были кратковременными и регрессировали после назначе-

ния эубиотиков, спазмолитиков и завершения терапии респираторным фторхинолоном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нонилов В.Е., Макарова О.В., Минаев В.И., Константинова Т.Д. Применение рогамицина при лечении бронхолегочных инфекций. Клини. фармакол. и тер. 1995; 4 (1): 18–21.
2. Нонилов В.Е. Антибактериальная терапия пневмоний в стационаре. Рус. мед. журн. 2001; 9 (21): 923–929.
3. Нонилов В.Е. Левофлоксацин и моксифлоксацин при лечении бронхолегочных инфекций. Врач 2002; 3: 34.
4. Нонилов В.Е. Фторхинолоны новых поколений при лечении бронхолегочных инфекций. Рус. мед. журн. 2002; 10 (4): 186–188.
5. Ball P., Mandell L., Niki Y., Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials drug safety. 1999; 21 (5): 407–422.
6. Bartlett J. Management of respiratory tract infections. Philadelphia: Lippincott; Baltimore: Williams & Wilkins; 2002.
7. Reese R., Betts R., Gumustop B. Handbook of antibiotics. Philadelphia: Lippincott; Baltimore: Williams & Wilkins; 2000.

Поступила 07.02.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24–003.4–053.8–092

А.В.Черняк, С.Н.Авдеев, Е.Л.Амелина, З.Р.Айсанов

ОГРАНИЧЕНИЕ ВОЗДУШНОГО ПОТОКА ПРИ СПОКОЙНОМ ДЫХАНИИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

TIDAL EXPIRATORY FLOW LIMITATION IN ADULT CYSTIC FIBROSIS PATIENTS DURING RESTING BREATHING

A.V.Cherniak, S.N.Avdeev, E.L.Amelina, Z.R.Aisanov

Summary

The negative expiratory pressure (NEP) technique is a simple, rapid, noninvasive method for detecting expiratory flow limitation (FL) during spontaneous breathing.

The purpose of this study was to assess the prevalence of FL during resting breathing in adult cystic fibrosis (CF) patients in both the seated and supine positions; and whether FL is associated with dyspnea.

We studied 34 CF patients with the NEP technique and conventional method, based on comparison of tidal and maximal expiratory flow-volume curves. Dyspnea was assessed according to the modified Medical Research Council (MRC) scale. The degree of FL was assessed in terms of a 5-point score according to % control tidal volume encompassed by FL and body position.

With NEP, 6 patients were FL in the seated/supine positions and 3 were FL only in the supine position. By contrast, 20 patients were classified as FL with the conventional method. In a multiple regression analysis FL was the best predictor in assessing the severity of dyspnea.

In conclusion, most stable CF patients do not exhibit tidal FL during resting breathing; detection FL may be useful in the evaluation of dyspnea; and the conventional method for assessing FL may lead to erroneous conclusions.

Резюме

Применение отрицательного давления в ротовой полости во время спокойного выдоха (NEP-метод) является простым, быстрым, неинвазивным методом выявления ограничения экспираторного потока (ОП) при спокойном дыхании.

Целью этого исследования было определить распространенность ОП при спокойном дыхании у взрослых больных муковисцидозом в положении сидя и лежа и выявить, существует ли связь между ОП и одышкой.

Мы обследовали 34 больных муковисцидозом, применяя *NEP*-метод и сравнительный метод, основанный на сравнении спокойной и максимальной кривых поток-объем. Степень одышки оценивали в соответствии с модифицированной шкалой Медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council — MRC*). Степень ОП оценивали по 5-балльной шкале в зависимости от ОП, выраженного в % от контрольного дыхательного объема, и от положения тела.

При применении *NEP*-метода ОП было выявлено у 6 больных в положении сидя и лежа и у 3 больных — только в положении лежа. При применении сравнительного метода ОП было выявлено у 20 больных. При проведении множественного регрессионного анализа ОП лучше всего прогнозировал степень одышки.

Таким образом, большинство больных муковисцидозом не имеют ОП при спокойном дыхании; выявление ОП может быть полезно в оценке степени одышки, а применение сравнительного метода для оценки ОП может приводить к ошибочным результатам.

Одним из ведущих патофизиологических механизмов при обструктивных заболеваниях органов дыхания является ограничение потока (ОП), что означает в покое достижение максимальной экспираторной объемной скорости, и пациенты не способны ее повысить ни при каких условиях [1,8,9,18]. Оценить, существует ли ОП при спокойном дыхании, можно с помощью сравнительного метода *Hyatt* [14] или при наложении отрицательного давления в фазу выдоха, так называемого *NEP*-метода [2,16,19]. У большинства больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в стабильном состоянии ОП выявляется при спокойном дыхании [9,13,15,18]. В отличие от больных ХОБЛ для больных муковисцидозом и бронхиальной астмой не характерно наличие ОП в покое [6,7,12,17]. До сих пор исследование распространенности ОП при спокойном дыхании у больных муковисцидозом проводилось только в положении сидя. У больных ХОБЛ и астмой было показано, что частота ОП в положении лежа выявляется на более ранних стадиях заболевания [6,9].

ОП при спокойном дыхании способствует развитию динамической гиперинфляции с последующим увеличением работы дыхания, ухудшением функционирования инспираторных мышц и нарушением гемодинамики [10,16]. Данные механизмы обуславливают возникновение одышки [9]. В группе больных ХОБЛ было выявлено, что между одышкой и ОП существует сильная корреляционная связь, тогда как зависимость выраженности одышки от других функциональных показателей оказалась намного слабее [9]. При обследовании больных муковисцидозом из-за небольшой выборки не удалось ответить на вопрос, существует ли связь между степенью ограничения экспираторного потока и одышкой.

Учитывая вышесказанное, целью нашей работы являлось: 1) оценить частоту встречаемости ограничения экспираторного потока в покое у взрослых больных муковисцидозом как в положении сидя, так и в положении лежа, 2) выявить, существует ли связь между степенью ограничения экспираторного потока при спокойном дыхании с использованием *NEP*-метода и тяжестью одышки, а также с показателями функции внешнего дыхания.

Материалы и методы

Тридцать четыре больных (14 мужчин и 20 женщин) муковисцидозом в возрасте от 16 до 30 лет (средний возраст пациентов 21 ± 3 года), наблюдаемых в центре муковисцидоза взрослых на базе НИИ пульмонологии Минздрава РФ, приняли участие в данном исследовании. Антропометрическая характеристика больных представлена в табл.1. Все больные муковисцидозом, за исключением пациента № 5, не курили. Пациент № 5 курил 5–6 сигарет в день в течение последних 2 лет.

Диагноз муковисцидоза был поставлен на основании клинической картины, семейного анамнеза и подтвержден положительным потовым тестом и/или генетическим исследованием. Критериями включения в исследование были клинически стабильное состояние в течение 2 нед до функционального исследования и возраст старше 16 лет. Ингаляции β_2 -агонистов короткого действия или антихолинергических препаратов были отменены за 8 ч перед исследованием, а β_2 -агонистов пролонгированного действия — за 24 ч.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось одним и тем же специалистом функциональной диагностики, всем пациентам были даны стандартные инструкции. Исследование ФВД (оценка ОП при спокойном дыхании, общая бодиплетизмография и спирометрия) проводили в утренние часы.

Для оценки ОП при спокойном дыхании использовали: сравнительный метод, предложенный *Hyatt* в 1961 г. [14], и методику с использованием отрицательного давления на выдохе — *NEP*-метод [2,19]. Суть сравнительного 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 (ФЖЕЛ), имеют ОП при спокойном дыхании. Для исключения компрессии внутригрудного газа при выполнении маневра ФЖЕЛ кривую поток-объем, как максимальную, так и при спокойном дыхании, измеряли с по-

Таблица 1

Антропометрические характеристики больных муковисцидозом

№ пациента	Возраст, годы	Пол	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²
1	19	М	172	45	15,2
2	26	Ж	168	41	14,5
3	18	М	179	58	18,1
4	22	Ж	165	52	19,1
5	19	М	176	46	14,9
6	22	Ж	169	63	22,1
7	25	М	181	72	22,0
8	25	Ж	167	48	17,2
9	21	М	177	56	17,9
10	19	Ж	156	54	22,2
11	21	Ж	174	57	18,8
12	16	Ж	154	42	17,7
13	24	М	177	55	17,6
14	18	Ж	165	53	19,5
15	21	Ж	166	46	16,7
16	30	Ж	155	55	22,9
17	23	Ж	153	35	15,0
18	18	Ж	158	55	22,0
19	19	М	176	61	19,7
20	19	Ж	159	55	21,8
21	18	М	155	28	11,7
22	20	М	168	50	17,7
23	22	М	174	59	19,5
24	18	Ж	166	53	19,2
25	19	Ж	158	32	12,8
26	22	М	188	69	19,5
27	23	Ж	156	39	16,0
28	17	Ж	151	40	17,5
29	23	М	183	62	18,5
30	17	Ж	168	54	19,1
31	20	М	163	53	19,9
32	19	М	165	43	15,8
33	20	Ж	166	51	18,5
34	18	Ж	159	42	16,6
<i>M±m</i>	20,97±3,03		166,7±9,5	50,7±9,9	18,2±2,7

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

мощью бодиплетизмографа *MasterScreen-Body* ("Erich Jaeger", Германия). NEP-метод является альтернативной методикой, не требующей выполнения маневра ФЖЕЛ и использования бодиплетизмографа [2].

Для определения ОП NEP-методом использовали коммерчески доступный аппарат *SuperSpro* ("Micro Medical", Великобритания). Кривую поток-объем спокойного дыхания, полученную при отрицательном экспираторном давлении (−5 см вод.ст.), сравнивали с предыдущим контрольным спокойным выдохом. Исследование проводили вначале в положении сидя, после записи 5 технически удовлетворительных попыток исследование повторяли в положении лежа. Пациенты, у которых применение отрицательного экспираторного давления не приводило к увеличению потока по сравнению с предыдущим спокойным выдохом, классифицировались как пациенты с ОП. И наоборот, если применение отрицательного экспираторного давления увеличивало экспираторный поток, это означало, что нет ОП. Количественно ОП оценивали процентным соотношением протяженности участка кривой выдоха, на которой поток не увеличился, к общей длительности выдоха дыхательного объема (ДО), полученного при контрольном дыхании (%ДО) (рис.1). В зависимости от %ДО и положения больного мы оценивали степень ОП от 0 (нет ОП) до 4 (очень тяжелое ОП: ОП составляет более 50% ДО в положении сидя и лежа) (табл.2).

Спирометрические и бодиплетизмографические исследования проводили в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (ATS) [5] на оборудовании *MasterScreen-Body* ("Erich Jaeger"). Для определения ФЖЕЛ делали следующий маневр: быстрый максимально глубокий вдох от функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) до общей емкости легких (ОЕЛ) и без задержки дыхания форсированный выдох до остаточного объема легких (ООЛ). Анализировали параметры вентилиционной способности легких (ФЖЕЛ, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 с, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ЖЕЛ —

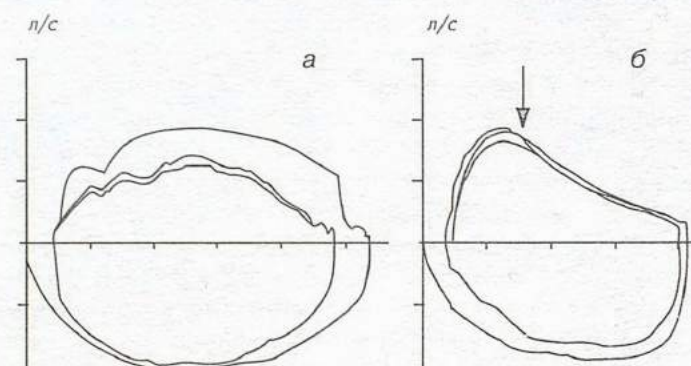


Рис.1. Сравнение кривых поток-объем при спокойном дыхании, полученных с отрицательным экспираторным давлением в ротовой полости и без него, у больных муковисцидозом позволяет выделить следующие варианты: а — поток с отрицательным давлением на выдохе превышает контрольный поток (пациент № 24, n=25) — тип 1 и б — поток с отрицательным давлением на выдохе не превышает контрольный поток (пациент № 32, n=9) — тип 2. Пациенты с типом 1 классифицировались как больные без ограничения экспираторного потока, пациенты с типом 2 классифицировались как больные с ограничением экспираторного потока. Стрелка обозначает начало ограничения экспираторного потока и в данном случае составляет 69,88% ДО.

Классификация степени ограничения экспираторного воздушного потока в зависимости от % ДО и положения больного

Положение лежа	Положение сидя	Категория	Степень
Нет ограничения потока	Нет ограничения потока	0	—
Ограничение потока <50% ДО	То же	1	Легкая
Ограничение потока >50% ДО	То же	2	Средняя
Ограничение потока >50% ДО	Ограничение потока <50% ДО	3	Тяжелая
Ограничение потока >50% ДО	Ограничение потока >50% ДО	4	Очень тяжелая

Примечание. ДО — дыхательный объем.

жизненная емкость легких, ОЕЛ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, ФОЕ, ИЕЛ — инспираторная емкость легких, $PO_{\text{выд}}$ — резервный объем выдоха), которые выражали в процентах от должных (в %долж.) нормальных величин, рассчитанных у взрослых по формулам Европейского сообщества угля и стали [11], у подростков — по формулам, предложенным *Zapletal и соавт.* [22].

Выраженность одышки оценивали по модифицированной шкале Медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council — MRC*) от 0 (отсутствие одышки) до 5 баллов (очень тяжелая одышка: из-за одышки пациент вынужден оставаться дома или одышка возникает, когда он раздевается или одевается) [9].

Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm m$). Показатели респираторной функции и степень одышки у больных с ограничением экспираторного потока и без оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для анализа связи между переменными был проведен непараметрический корреляционный анализ (ранговая корреляция по Спирмену). Чтобы выявить взаимосвязь ОП, показателей респираторной функции и степени одышки проводили множественный регрессионный анализ. Доверительный интервал более 95% считался статистически достоверным.

Результаты исследования и обсуждение

За период 2001–2002 гг. были обследованы 34 пациента (из них 14 мужчин) с муковисцидозом в возрасте от 16 до 30 лет. Характеристика ФВД у взрослых больных муковисцидозом, включая данные исследования ограничения экспираторного потока и тяжести одышки, представлена в табл.3. Анализ полученных данных показал, что у 5 больных муковисцидозом наблюдается легкое (ОФВ₁ более 80% долж.), у 16 пациентов — среднее (ОФВ₁ от 40 до 80% долж.) и у 13 — тяжелое (ОФВ₁ менее 40% долж.) течение легочного заболевания. Существует

большая вариабельность показателей респираторной функции между пациентами. В среднем по группе отмечается снижение ФЖЕЛ до 67,3% долж, ОФВ₁ до 51,4% долж, ОЕЛ в пределах нормы 119,5% долж, ООЛ и ФОЕ увеличены до 260,6 и 159,2% долж. соответственно, что отражает выраженность гиперинфляции легких. Гиперинфляция и увеличение ООЛ/ОЕЛ до 54,5% свидетельствуют о наличии воздушных ловушек. Снижение инспираторной емкости легких было выявлено у половины больных (17 пациентов имели ИЕЛ в диапазоне 40–79% долж.).

NEP-метод выявил, что у 9 (26,5%) больных муковисцидозом отмечается ОП в положении лежа, из них у 6 (17,6%) пациентов ОП было тяжелой и очень тяжелой степени и определялось только в положении сидя. Анализ полученных данных показал, что у больных с ОП более выраженное нарушение респираторной функции и более тяжелая степень одышки (табл.4).

При определении ОП в покое сравнительным методом было выделено 3 типа кривых поток–объем. На рис.2 представлены типичные примеры 1, 2 и

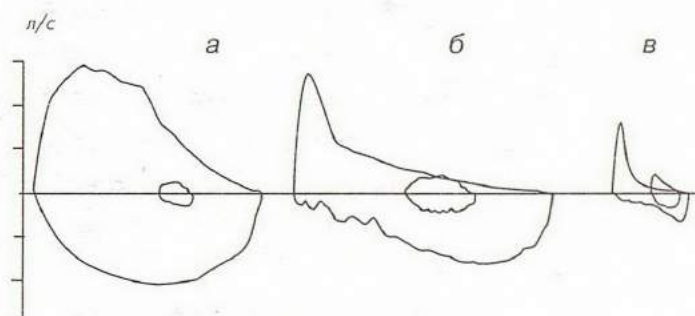


Рис.2. Сравнение максимальной кривой поток–объем и кривой поток–объем при спокойном дыхании у больных муковисцидозом позволяет выделить следующие варианты: а — поток в покое не превышает максимальный поток — тип 1 (пациент № 24, $n=14$), б — потоки равны — тип 2 (пациент № 26, $n=6$), в — поток в покое превышает максимальный поток — тип 3 (пациент № 32, $n=14$). Пациенты с типом 1 классифицировались как больные без ограничения экспираторного потока, пациенты с типом 2 и 3 классифицировались как больные с ограничением экспираторного потока.

Таблица 3

Показатели респираторной функции и хроническая одышка у больных муковисцидозом

№	ФЖЕЛ, % долж.	ОФВ ₁ , % долж.	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	ОЕЛ, % долж.	ООЛ, % долж.	ООЛ/ОЕЛ, %	ФОЕ, % долж.	Р _{О_{выд}} , % долж.	ИЕЛ, % долж.	ОПС, % ДО	ОПЛ, % ДО	Одышка
1*,**	28	21	64	102	329	76	170	12	41	42,8	53,0	2
2*,**	23	14	51	102	301	81	158	7	40	45,7	43,9	3
3	99	98	81	134	254	39	158	90	110	0,0	0,0	0
4*	84	64	67	123	206	45	134	59	112	0,0	0,0	0
5*,**	35	22	51	112	385	72	180	29	46	59,7	73,7	5
6	90	92	89	109	128	32	96	61	122	0,0	0,0	0
7*,**	54	38	59	116	304	60	179	54	63	0,0	15,3	2
8	48	31	56	120	275	63	164	46	70	0,0	0,0	2
9	70	52	63	125	301	56	184	67	75	0,0	0,0	0
10*	74	58	68	127	245	52	130	22	124	0,0	0,0	0
11	101	106	92	107	121	31	130	141	83	0,0	0,0	2
12	86	63	62	141	285	50	203	118	81	0,0	0,0	1
13	55	40	61	90	208	54	132	55	53	0,0	0,0	0
14*	76	56	62	139	305	54	193	81	87	0,0	0,0	2
15*	63	36	50	131	276	57	167	54	91	0,0	0,0	2
16*,**	48	33	60	127	287	65	155	16	91	35,4	43,7	4
17*	39	29	65	105	277	71	144	23	55	0,0	0,0	2
18	117	119	86	125	156	31	122	88	128	0,0	0,0	0
19*	56	40	61	101	234	54	142	49	65	0,0	0,0	1
20	59	55	81	96	161	46	103	46	87	0,0	0,0	3
21*,**	37	25	56	119	388	74	190	20	50	0,0	70,4	2
22	81	66	70	118	240	49	175	111	65	0,0	0,0	0
23	76	53	59	112	204	43	149	95	78	0,0	0,0	0
24	110	106	82	129	189	36	146	104	112	0,0	0,0	0
25	49	31	55	95	211	61	137	66	42	0,0	0,0	1
26*	74	45	51	124	303	55	192	80	69	0,0	0,0	2
27	58	38	58	114	262	62	156	56	61	0,0	0,0	2
28*,**	92	51	47	158	325	52	206	80	112	0,0	9,3	2
29*	66	49	62	118	276	54	164	50	79	0,0	0,0	1
30*,**	62	44	61	125	281	55	153	28	97	14,1	35,6	2
31*	78	49	54	138	282	50	188	97	89	0,0	0,0	0
32*,**	57	27	40	118	303	62	174	48	64	52,7	62,8	3
33*	71	38	46	141	307	59	185	52	87	0,0	0,0	2
34	78	62	67	124	260	52	163	65	86	0,0	0,0	2
<i>M±m</i>	67±23	51±26	63±12	120±15	261±63	55±12	159±27	61±32	80±25	7±17	12±23	1,4±1,2

Примечание. Здесь и в табл. 4–6: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ОЕЛ — общая емкость легких, ООЛ — остаточный объем легких, ФОЕ — функциональная остаточная емкость легких, Р_{О_{выд}} — резервный объем выдоха, ИЕЛ — инспираторная емкость легких, ОПС — ограничение экспираторного потока в положении сидя, ОПЛ — ограничение экспираторного потока в положении лежа. Одышка измерялась в баллах шкалы MRC, *M* — среднее, *m* — стандартное отклонение, * — ограничение экспираторного потока при сравнительном методе, ** — ограничение экспираторного потока методом отрицательного экспираторного давления.

Таблица 4

Показатели респираторной функции и хронической одышки у больных с ограничением экспираторного потока

Показатель	1-я группа (n=9)	2-я группа (n=25)	p
Одышка, баллы	2,8±1,1	1,0±1,0	0,0001
Возраст, годы	21,3±4,8	20,9±2,2	0,7097
Пол, м/ж	5/4	9/16	—
ИМТ, кг/м ²	17,1±3,7	18,5±2,2	0,1721
ФЖЕЛ, % долж.	48,4±21,1	74,4±19,5	0,0021
ОФВ ₁ , % долж.	30,4±12,2	58,9±25,7	0,0033
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	54,2±7,5	65,9±12,5	0,0136
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	5,7±2,3	31,1±34,0	0,0332
ЖЕЛ, % долж.	54,8±23,7	79,1±19,0	0,0043
ООЛ, % долж.	322,6±39,6	238,6±55,2	0,0002
ООЛ/ОЕЛ, %	66,5±10,0	50,2±10,4	0,0003
ФОЕ, % долж.	173,8±17,3	154,3±28,1	0,0599
РО _{выд.} , % долж.	32,5±23,7	71,1±29,0	0,0011
ИЕЛ, % долж.	67,2±26,7	84,7±23,1	0,0699

Примечание. СОС₂₅₋₇₅ — среднеэкспираторная объемная скорость, ЖЕЛ — жизненная емкость легких.

3-го типа. Больные (14 пациентов, 41,2%), имеющие тип 1 кривой, расценивались нами как больные без ОП. Если при сравнении кривых поток-объем при равных легочных объемах при спокойном дыхании поток был равным (6 пациентов — тип 2 кривой) или превышал (14 пациентов — тип 3) максимальный поток, то считали, что эти больные имеют ОП при спокойном выдохе. Все больные с ОП, оцененном по *NEP*-методу, имели тип 3 кривой при сравнительном методе (см. табл.3).

Для анализа связи ОП и антропометрическими характеристиками больных, их респираторными показателями была проведена ранговая корреляция по Спирмену. Были выявлены достоверные корреляционные связи между ОП и респираторной функцией (коэффициенты непараметрического корреляционного анализа представлены в табл.5).

Одиннадцать (32,35%) больных муковисцидозом отметили, что у них нет одышки (шкала *MRC* — 0 баллов), у 4 (11,76%) больных одышка появлялась при физических упражнениях или подъеме в гору (шкала *MRC* — 1 балл), а 14 (41,18%) больных сказали, что из-за одышки ходят медленнее других людей своего возраста (шкала *MRC* — 2 балла). У 5 оставшихся больных степень одышки варьировала от среднетяжелой до очень тяжелой: 3 (8,82%) больных вынуждены были останавливаться при ходьбе обычным темпом по ровной местности (шкала *MRC*

Таблица 5

Коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену между ограничением экспираторного потока и антропометрическими характеристиками больных, их респираторной функцией

Показатель	опс	опл	оп
Возраст, годы	-0,08	-0,12	-0,11
Пол, м/ж	-0,11	-0,23	-0,19
ИМТ, кг/м ²	-0,27	-0,33	-0,29
ФЖЕЛ, % долж.	-0,52**	-0,55***	-0,53**
ОФВ ₁ , % долж.	-0,56***	-0,61***	-0,60***
ЖЕЛ, % долж.	-0,48**	-0,51**	-0,49**
ООЛ, % долж.	0,45*	0,66***	0,63***
ООЛ/ОЕЛ, %	0,54***	0,60***	0,59***
ФОЕ, % долж.	0,09	0,31	0,28
РО _{выд.} , % долж.	-0,56***	-0,59***	-0,59***
ИЕЛ, % долж.	-0,32	-0,36*	-0,32

Примечание. Пол выражали в 1 — мужской, 2 — женский, * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,005$.

— 3 балла), 1 (2,94%) больной — после нескольких минут ходьбы (шкала *MRC* — 4 балла) и 1 (2,94%) больной из-за одышки вынужден был оставаться дома (шкала *MRC* — 5 баллов) (см. табл.3).

Для анализа связи степени одышки и ОП, антропометрическими характеристиками больных, их респираторными показателями была проведена ранговая корреляция по Спирмену. Были выявлены достоверные корреляционные связи между степенью одышки и ОП, респираторной функцией (коэффициенты непараметрического корреляционного анализа представлены в табл.6). Переменные, достоверно связанные с тяжестью одышки, были включены в качестве независимых переменных в алгоритм прямой пошаговой процедуры множественного регрессионного анализа. В окончательную статистическую модель прогнозирования степени одышки из всех вышеперечисленных параметров были включены степень ОП и ООЛ/ОЕЛ ($r^2=0,57$, $\beta_{\text{степень ОП}}=0,50$, $\beta_{\text{ООЛ/ОЕЛ}}=0,34$, $p < 0,00001$). Уравнение регрессии выглядело следующим образом:

$$\text{Одышка} = -0,685 + 0,472 \cdot \text{степень ОП} + 0,033 \cdot \text{ООЛ/ОЕЛ},$$

где одышка оценивалась в баллах по шкале *MRC*; степень ОП — в баллах в зависимости от %ДО и положения больного и ООЛ/ОЕЛ в % долж. Коэффициент множественной корреляции составил 0,75.

Полученные результаты показали, что у большинства взрослых больных муковисцидозом отсутствует

Таблица 6

Коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену между степенью одышки и ограничением экспираторного потока, антропометрическими характеристиками больных, их респираторной функцией

Показатель	R	p
ОПС, % ДО	0,60	0,00016
ОПЛ, % ДО	0,64	0,00004
ОП	0,66	0,00003
Возраст, годы	0,11	>0,05
Пол	0,18	>0,05
ИМТ, кг/м ²	-0,38	0,02487
ФЖЕЛ, % долж.	-0,57	0,00040
ОФВ ₁ , % долж.	-0,66	0,00003
ЖЕЛ, % долж.	-0,53	0,00132
ООЛ, % долж.	0,59	0,00026
ООЛ/ОЕЛ, %	0,67	0,00002
ФОЕ, % долж.	0,30	>0,05
Р _{О_{выд.}} , % долж.	-0,56	0,00063
ИЕЛ, % долж.	-0,36	0,03454

ограничение экспираторного потока при спокойном дыхании.

Использование *NEP*-метода у взрослых больных муковисцидозом в положении сидя продемонстрировало, что ОП наблюдалось только у 6 (18%) больных. Аналогичные данные о распространенности ОП в положении сидя у больных муковисцидозом были получены и другими авторами [7,12,17]. Так, в исследовании *Goetghebeur и соавт.* [12] ОП отмечалось только у 3 (14%) больных с тяжелым течением легочного заболевания (ОФВ₁ в диапазоне 16–27% долж.). Более высокий процент больных с ОП при спокойном дыхании в нашем исследовании, по-видимому, обусловлен тем, что у наших больных отмечались более выраженные обструктивные нарушения (среднее значение ОФВ₁ составило 51% долж., тогда как в исследовании *Goetghebeur и соавт.* [12] среднее значение ОФВ₁ — 61% долж.). Это подтверждают полученные нами корреляционные связи между ОП в положении сидя и показателями респираторной функции: чем хуже респираторная функция, тем выше степень ОП.

В нашем исследовании у 9 (26%) больных ОП наблюдалось в положении лежа и сидя (у 6 больных в положении сидя и лежа и у 3 больных только в положении лежа). Поскольку у больных муковисцидозом *NEP*-метод до сих пор применялся только в положении сидя сравнить наши данные о частоте встречаемости ОП при спокойном дыхании в поло-

жении лежа невозможно. Более высокий процент больных с ОП в положении лежа по сравнению с положением сидя был выявлен при ХОБЛ и бронхиальной астме [6,9]. По-видимому, это обусловлено тем, что в положении лежа ниже объем релаксации (объем, когда эластическая отдача легких, направленная внутрь, уравновешена эластической отдачей грудной клетки, направленной наружу) [4], а значит выше сопротивление воздухоносных путей и меньше эластическая отдача легких [3,4]. Это приводит к снижению максимального экспираторного потока и ОП при спокойном дыхании в первую очередь в положении лежа. У больных ХОБЛ было показано, что ОП в положении лежа возникает на более ранних стадиях заболевания, и для таких больных характерны более высокие значения ОФВ₁ [9]. В нашем исследовании только у 3 больных муковисцидозом было выявлено ОП в положении лежа, что не позволило провести сравнительный анализ респираторной функции и тяжести одышки у больных с ОП в положении лежа и в положении сидя/лежа. Тем не менее полученные нами корреляционные связи между степенью ОП и ОФВ₁ указывают на то, что и у больных муковисцидозом ОП в положении лежа характерно для ранних стадий заболевания.

У 14–18% больных муковисцидозом ОП наблюдается в положении сидя [12,17] и, по нашим данным, у 26% больных — в положении лежа, тогда как у больных ХОБЛ ОП в положении сидя было выявлено в 56–61% случаев [9,13,15,18], в положении лежа — в 78% наблюдений [9]. Следует отметить, что у больных ХОБЛ обструктивные нарушения были более выраженными по сравнению с изменениями у больных муковисцидозом. Однако в нашем исследовании ни у одного из 14 больных с ОФВ₁ более 51% долж. не было выявлено ОП ни в положении лежа, ни в положении сидя, тогда как почти у половины (у 8 из 18) больных ХОБЛ с аналогичными обструктивными нарушениями было выявлено ОП в положении сидя и/или лежа [9]. Такое различие между муковисцидозом и ХОБЛ может быть следствием того, что при ХОБЛ существенно снижается эластическая отдача легких, приводя к потере радиальной тракции (сил, поддерживающих просвет воздухоносных путей) и уменьшая движущееся давление экспираторного потока от альвеол к ротовой полости. Это способствует перемещению точки равного давления в сторону дистальных бронхов, не содержащих хрящ, и развитию динамической компрессии воздухоносных путей [3]. У таких больных уже при спокойном дыхании скорость выдоха является максимальной, т.е. существует ограничение экспираторного потока. Это приводит к развитию динамической гиперинфляции легких, т.е. увеличению конечно-экспираторного объема легких, что снижает сопротивление воздухоносных путей и увеличивает эластическую отдачу легких. Увеличение легочного объема направлено на увеличение максимального экспираторного потока, чтобы избежать ограничения экспираторного потока

при спокойном дыхании. Однако вследствие утраты легочной тканью эластичности при ХОБЛ значительное увеличение легочных объемов сопровождается малым увеличением давления наполнения легких [3], а значит, экспираторный поток также мало изменится, поэтому у большинства больных ХОБЛ увеличение конечно-экспираторного легочного объема не позволяет избежать ОП при спокойном дыхании. Это предположение подтверждают данные о том, что у больных ХОБЛ без ОП показатели ИЕЛ, — маркера динамической гиперинфляции не были снижены, тогда как у большинства больных с ОП показатели ИЕЛ были ниже должных величин [8]. Следует отметить, что динамическая легочная гиперинфляция не является синонимом ограничения экспираторного потока и может быть следствием не только потери эластической отдачи легких, но и результатом постоянного тонического сокращения инспираторных мышц во время выдоха, увеличения сопротивления воздухоносных путей вследствие сужения просвета внутригрудных воздухоносных путей или наличия воздушных ловушек из-за преждевременного закрытия просвета мелких дыхательных путей. И хотя у больных муковисцидозом было выявлено снижение эластической отдачи легких [20], при данной патологии в развитие динамической гиперинфляции более существенный вклад вносят увеличение сопротивления и наличие воздушных ловушек [21]. Поэтому у больных муковисцидозом относительно небольшие изменения легочных объемов приводят к выраженным изменениям давления [3]. Это позволяет больным муковисцидозом избежать ограничения экспираторного потока. Подтверждением этому служит снижение ИЕЛ, достоверного маркера динамической гиперинфляции, у больных без ОП (в нашем исследовании у 11 (44%) больных муковисцидозом без ОП отмечалось ИЕЛ ниже нормальных величин (ИЕЛ в диапазоне 42–79% долж.)).

При сравнении максимальной кривой поток–объем с кривой поток–объем при спокойном дыхании ОП было выявлено у 20 (59%) больных муковисцидозом. Таким образом, результаты, полученные при использовании отрицательного давления на выдохе, существенно отличаются от данных сравнительного метода. Такие различия были получены многими авторами и являются следствием того, что сопротивление и эластическая отдача легких зависят от легочного объема. Кроме того, вязкостно-эластические свойства легочной ткани и опустошение легких зависят от постоянной времени заполнения. Эти механизмы подразумевают, что экспираторная объемная скорость потока зависит от легочного объема и времени вдоха, которые существенно различаются при спокойном и максимальном вдохе. Кроме того, у больных муковисцидозом форсированный маневр часто провоцирует кашель, что оказывает дополнительное влияние на объем и время. Следовательно, оценка ОП с помощью сравнительного метода даже при измерении с помощью бодиплетизмографа может приводить к артефактам: у 14 больных

экспираторный поток при спокойном дыхании превышал поток, полученный при выполнении маневра ФЖЕЛ (тип 3 кривой на рисунке). Но поток спокойного выдоха не может быть больше "максимального". Таким образом, сравнительный метод приводит к ошибочным результатам. В то время как при использовании *NEP*-метода при измерении контрольного экспираторного потока и потока с отрицательным давлением на выдохе такие показатели, как легочные объемы, постоянная времени заполнения и компрессия воздухоносных путей под действием внутригрудного давления, существенно не отличаются.

При сравнении больных с ОП и без него было выявлено достоверное различие тяжести хронической одышки в этих группах (2,8 и 1 балл по шкале *MRC*, $p < 0,0001$ соответственно). Подобны результаты были получены у больных ХОБЛ (3,4 и 1,2 балла по шкале *MRC*, $p < 0,01$ [8]; 3 и 1,8 балла по шкале *MRC*, $p < 0,01$ [18]). Эти результаты не удивительны, ведь ОП способствует развитию динамической легочной гиперинфляции, что приводит к увеличению работы дыхания, ухудшению функционирования инспираторных мышц и гемодинамическим нарушениям, а это основные причины хронической одышки [9]. Кроме того, регрессионный анализ выявил, что для одышки наиболее значимым является степень ОП, тогда как ФЖЕЛ, ОФВ₁, ЖЕЛ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и ИЕЛ также являются достоверными, но менее значимыми показателями. При проведении множественного регрессионного анализа в окончательную статистическую модель прогнозирования степени одышки были включены степень ОП и ООЛ/ОЕЛ. При этом степень ОП оставалась наиболее сильным показателем для прогнозирования тяжести одышки.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало, что для большинства взрослых больных муковисцидозом в стабильном состоянии не характерно ОП при спокойном дыхании в положении сидя и/или лежа. Для больных с ОП характерны более выраженные нарушения респираторной функции и более тяжелая одышка. Между степенью одышки у больных муковисцидозом и степенью ОП существует достоверная взаимосвязь, и степень ОП является наиболее значимым фактором для оценки выраженности одышки. Ограничение экспираторного потока при спокойном дыхании необходимо оценивать с помощью *NEP*-метода, так как сравнительный метод может давать ложноположительные результаты (даже если исследование проводится при помощи бодиплетизмографа).

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Дыхательная недостаточность при хронической обструктивной болезни легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб: Невский диалект; 1998. 249–275.
2. Авдеев С.Н., Черняк А.В., Айсанов З.Р. Новый метод определения ограничения воздушного потока. Пульмонология 2002; 2: 80–87.

3. *Гринну М.А.* Патофизиология легких. М.: ЗАО "Изд-во БИ-НОМ"; СПб: Невский диалект; 1999.
4. *Уэст Дж.* Физиология дыхания. Основы. М.: Изд-во "Мир"; 1988.
5. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 136: 1285-1298.
6. *Boczkowski J., Murciano D., Pichot M.H. et al.* Expiratory flow limitation in stable asthmatic patients during resting breathing. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 752-757.
7. *Braggion C., Polese G., Fenzi V. et al.* Detection of tidal expiratory flow limitation in infants with cystic fibrosis: a pilot study. Pediatr. Pulmonol. 1998; 25: 213-215.
8. *Diaz O., Villafranca C., Ghezzi H. et al.* Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. Eur. Respir. J. 2000; 16: 269-275.
9. *Eltayara L., Becklake M.R., Volta C.A., Milic-Emili J.* Relationship between chronic dyspnoea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 1726-1734.
10. *Eltayara L., Ghezzi H., Milic-Emili J.* Orthopnea and tidal expiratory flow limitation in patients with stable COPD. Chest 2001; 119: 99-104.
11. European Community for Steel and Coal: standardized lung function testing: lung volumes and forced ventilatory flows. Eur. Respir. J. 1993; 6 (suppl.16): 5-40.
12. *Goetghebuer D., Sarni D., Grossi Y. et al.* Tidal expiratory flow limitation and chronic dyspnoea in patients with cystic fibrosis. Ibid. 2002; 19: 492-498.
13. *Hadcroft J., Calverley P.M.A.* Alternative methods for assessing 12. bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2001; 56: 713-720.
14. *Hyatt R.E.* The interrelationship of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous patients. Am. Rev. Respir. Dis. 1961; 83: 676-683.
15. *Koulouris N.G., Valta P., Lavoie A. et al.* A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. Eur. Respir. J. 1995; 8: 306-313.
16. *Milic-Emili J.* Expiratory flow limitation. Chest 2000; 115 (suppl.): 219-223.
17. *Pradal U., Polese G., Braggion C., Milic-Emili J.* Reversibility of expiratory flow limitation in patients with cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 1998; 17: 341.
18. *Tantucci C., Duguet A., Similowski T. et al.* Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. patients. Eur. Respir. J. 1998; 12: 799-804.
19. *Valta P., Corbeil C., Lavoie A. et al.* Detection of expiratory flow limitation during mechanical ventilation. Am. J. Respir. Crit. Care Med 1994; 150: 1311-1317.
20. *Zapletal A., Houstek J., Samanek M. et al.* Lung function abnormalities in cystic fibrosis and changes during growth. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1979; 15 (4): 575-592.
21. *Zapletal A., Samanek M., Paul T.* Lung function in children and adolescents: methods, reference values. Progr. Respir. Res. 1987; 22: 114-187.
22. *Zapletal A., Desmond K.J., Demizio D., Coates A.L.* Lung recoil and the determination of airflow limitation in cystic fibrosis and asthma. Pediatr. Pulmonol. 1993; 15: 13-18.

Поступила 08.02.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248-085.234

И.В.Демко, Л.Н.Тисленко, Е.А.Собко, И.И.Черкашина, Т.В.Кондакова, И.Н.Кан

ПРИМЕНЕНИЕ СЕРЕТИДА МУЛЬТИДИСКА В ЛЕЧЕНИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Красноярская государственная медицинская академия; краевая клиническая больница;
городская клиническая больница № 20; ЦМСЧ № 51, Железнодорожск

SERETID MULTIDISK IN THERAPY OF MODERATE BRONCHIAL ASTHMA

I.V.Demko, L.N.Tislenko, E.A.Sobko, I.I.Cherkashina, T.V.Kondakova, I.N.Kan

Summary

The study was designed to assess efficacy, tolerability and opportunity to control bronchial asthma (BA) and to improve quality of life (QL) in patients with uncontrolled moderate BA under the treatment with Seretid Multidisk.

Seventy-three moderate BA patients were observed. Before this study 65 (88%) of them received inhaled corticosteroids (ICS) and 8 (12%) of them were treated with cromoglicic acid or sodium nedocromil together with specific immunotherapy. During the present study all the patients were given Seretid Multidisk 50/250 twice a day as the basic therapy for 12 weeks. The prospective monitoring during 1.5 yrs revealed a high efficiency of Seretid Multidisk in BA controlling, an opportunity for adjusting the dose to the patients' status and to a trigger influence, and good tolerability. The drug significantly improved the patients' quality of life.

Резюме

Целью исследования была оценка эффективности и переносимости, а также возможность достижения контроля и улучшения качества жизни (КЖ) у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой (БА) среднетяжелого течения на фоне терапии серетидом мультидиском.

Обследованы 73 человека с БА средней тяжести. До включения в исследование 65 (88%) больных получали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), 8 (12%) — кромогликат или недокромил натрия в сочетании со специфической иммунотерапией. В рамках настоящего исследования у всех пациентов в течение 12 нед в качестве базисной терапии применялся серетид мультидиск 50/250 2 раза в сутки.

Проспективное наблюдение в течение 1,5 года показало высокую эффективность препарата в контроле за симптомами БА, возможность удобного манипулирования дозами в зависимости от состояния больного и влияния провоцирующих факторов, хорошую переносимость препарата. Отмечено достоверное повышение КЖ больных БА.

За последнее 10-летие произошли существенные изменения в лечении бронхиальной астмы (БА) — появились понятия "базисная" и "симптоматическая" терапия, целью лечения стало не облегчение симптомов, а эффективный контроль заболевания [3]. Результатом разработки и внедрения различных международных и отечественных документов, посвященных правилам ведения больных БА, стал значительный рост частоты назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). В последнем документе "Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы", пересмотра 2002 г., для длительного контроля за заболеванием рекомендуется комбинация пролонгированных симпатомиметиков с ИГКС для снижения дозы последних [1]. Концепция комбинированной терапии основана на преимуществе дополнительного (аддитивного) эффекта пролонгированных β_2 -агонистов перед увеличением дозы ИГКС [4]. Первым препаратом, представляющим фиксированную формулу флутиказона пропионата и сальметерола ксинафоата, стал серетид мультидиск ("GlaxoSmithKline") [6].

Целью исследования была оценка эффективности и переносимости, а также возможности достижения контроля и улучшения качества жизни (КЖ) у пациентов с неконтролируемой БА среднетяжелого течения на фоне терапии серетидом мультидиском.

Материалы и методы

Обследуемую группу составили 73 пациента, страдающие БА средней степени тяжести, из них 21 (27%) больной имел экзогенную форму, остальные — эндогенный или смешанный вариант течения БА. Возраст больных составлял от 16 до 60 лет, длительность заболевания — от 2 до 33 лет; мужчин было 22 (28%) и женщин — 51 (72%). Степень тяжести определялась согласно критериям, рекомендованным совместным докладом ВОЗ и Национального института сердца, легких и крови "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" и руководством для врачей России "Бронхиальная астма. Формулярная система" [1,2]. При аллергологическом обследовании у 8 (33%) из 21 больного, имевших экзогенную форму БА, была выявлена сенсibilизация к пыльце растений.

До включения в исследование у 65 (88%) больных в качестве базисной терапии использовались ИГКС, остальные 8 (12%) получали кромогликат или недокромил натрия в сочетании со специфичес-

кой иммунотерапией (СИТ). Однако ни у одного пациента, согласно критериям *E.Bateman*, не было достигнуто оптимального контроля за симптомами БА [7,8]. В исследование не включали пациентов, которые находились в периоде обострения БА при первоначальном обследовании или имели сопутствующие хронические заболевания в стадии декомпенсации, а также больных, применяющих пролонгированные симпатомиметики или теофиллины.

Клиническое исследование начато по дизайну Федеральной программы "По изучению клинической эффективности препарата "Серетид мультидиск" у больных бронхиальной астмой", затем расширено количеством пациентов, пролонгировано сроками наблюдения до 1,5 года и использованием для оценки КЖ международного опросника SF-36 [9].

Вводный период составил 2 нед, когда пациенты получали исходную, неизмененную в течение 4 нед терапию, затем 12-недельный основной курс лечения, когда в качестве базисной терапии применялся комбинированный препарат "серетид мультидиск 50/250" 2 раза в сутки. Симптоматическая терапия β_2 -агонистами короткого действия использовалась в режиме "по требованию". На этапах наблюдения через 4, 12 нед и еще 4 визитов каждые 12 нед (весь период наблюдения составил 1,5 года) проводилась оценка эффективности лечения по шкале *E.Bateman*, безопасность лечения оценивали по субъективным и объективным критериям состояния сердечно-сосудистой системы по ЧСС, АД, ЭКГ; КЖ пациентов изучалось по опроснику SF-36. Пациенты, включенные в исследование, ежедневно вели дневник самонаблюдения, где фиксировали динамику дневных и ночных симптомов, суточную потребность в β_2 -агонистах короткого действия, утренние и вечерние показатели пикфлоуметрии, нежелательные явления, связанные с терапией.

В результате исследования выявлено, что уже к окончанию 4-й недели у всех пациентов отмечена положительная динамика по всем критериям контроля: дневные симптомы уменьшились с 2,8 до 1,4 балла; ночные — с 2,6 до 1,2 балла; потребность в β_2 -агонистах короткого действия за сутки снизилась с 6,7 до 1,2; показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ) из желтой зоны перешли в зеленую, а вариабельность ПСВ снизилась с 26 до 15,4%. Спустя 12 нед все больные достигли критериев "хорошо контролируемой" БА.

В процессе дальнейшего наблюдения в динамике за пациентами, через 3–4 мес лечения, у 24 (29%)

удалось перейти на более низкую дозу по флутиказону пропионату — серетид 50/100 по 1 ингаляции 2 раза в день. Эта доза оставалась весь период наблюдения, лишь кратковременно, на 5–7 дней в период ОРВИ, возвращалась к исходной. Пациентам, имеющим сенсibilизацию к пыльце растений, сезонно на период поллинииции вновь назначался серетид 50/250; 2 больным из 8 дополнительно для купирования явлений ринита рекомендованы топические стероиды эндоназально, остальные ситуационно пользовались антигистаминными препаратами. Обострений БА, требующих усиления базисной терапии или госпитализации, не было ни у одного больного. По окончании сезона поллинииции больные вновь переходили на серетид 50/100.

В изучение эффективности лечения серетидом входила оценка комплаентности. Комплаентность, или комплаенс, — готовность пациента выполнять врачебные рекомендации [5]. Известно, что комплаенс при 2-кратном суточном применении препарата составляет 71%, при 3-кратном — 34%, а при 4-кратном — 18%, т.е. чем более сложный режим дозирования, тем меньшей комплаентности можно ожидать от пациента. Простота и удобство применения серетид, снижение затрат на лекарственные противоастматические средства (комбинация всегда стоит дешевле, чем отдельный препарат), обеспечили высокую (почти 100% комплаентность) готовность больных в дальнейшем использовать этот препарат. Большинство больных дали оценку "отлично" в 82% случаев, "хорошо" — в 18% исследуемому препарату.

В процессе наблюдения за пациентами контролировали состояние сердечно-сосудистой системы, так как содержание сальметерола в серетиде могло ухудшить ее состояние. Следует отметить, что нарушения гемодинамики не зафиксировано ни у одного больного по ЧСС и АД; изменений комплекса Q–T по ЭКГ также не выявлено. Субъективно: жалоб на сердцебиение, головокружение, головную боль, нестабильность АД, связанных с приемом препарата, больные не отмечали. Побочных ирритативных эффектов, кандидоза полости рта в процессе наблюдения не зарегистрировано.

Представляет интерес оценка КЖ с помощью опросника SF-36. Тестирование проводилось с исходного уровня КЖ, до начала лечения серетидом и затем каждые 3 мес (всего 6 раз). На фоне лечения уже к концу 12-й недели отмечено достоверное улучшение всех критериев КЖ, касающихся физической актив-

ности, общего восприятия здоровья, жизнеспособности, сравнения самочувствия с предыдущим годом. Следует отметить снижение роли эмоциональных проблем, повышения уровня психического здоровья и социальной активности. Так, например, двое больных (55 и 57 лет), инвалиды II группы, стали активными участниками художественной самодеятельности, еще двое (56 и 58 лет) заняли призовые места в краевых соревнованиях по легкой атлетике среди лиц с ограниченными возможностями.

Проспективное наблюдение за больными среднетяжелой БА в течение 1,5 года, находившихся на монотерапии серетидом мультидиском, показало: высокую эффективность препарата в контроле за симптомами БА (по шкале *E. Bateman*) в течение всего периода исследования; возможность удобного манипулирования дозами в зависимости от клинического состояния больного и влияния провоцирующих факторов (пыльца растений, ОРВИ) с использованием серетид 50/250 или 50/100; простота и удобство препарата показали высокую, почти 100% комплаентность; отмечена хорошая переносимость препарата, отсутствие ирритативных эффектов и кандидоза полости рта; серетид мультидиск приводит к достоверному повышению уровня КЖ больных БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения. Пульмонология 1996; прил.: 1–166.
2. Бронхиальная астма. Руководство для врачей (формулярная система), 1999; 1–40.
3. Ильина Н.И. Ингаляционные глюкокортикостероиды. Астма.ру 2001; 0: 10–15.
4. 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.
5. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни при хронической обструктивной болезни легких. В кн. Чучалина А.Г. (ред). Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ; 1998. 171–191.
6. Черняк Б.А., Воржева И.И. Новый этап комбинированной терапии бронхиальной астмы. Серетид: клиническая эффективность и безопасность. Аллергология 2000; 1: 32–39.
7. Bateman E. Simplifying asthma treatment. Berlin. 1999.
8. 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.
9. Juniper E.F., Guyatt G.H., Griffiths L.E. Measuring quality of life in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 147: 832–838.

Поступила 20.04.01

Ю.Л.Кунцына, Е.И.Шмелев

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

ANTIINFLAMMATORY THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Yu.L.Kunitsina, E.I.Shmelev

Summary

The aim of this study was to assess clinical efficacy of antiinflammatory drug fenspirid in patients with early-stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We observed 125 patients randomly divided into 2 groups: a study group of 76 patients and a comparative group of 49 patients. Fifty eight patients had the stable COPD and 67 ones had the exacerbation of the disease but did not need antimicrobial therapy.

All 125 COPD patients received bronchodilating therapy according to their bronchial obstruction severity. Besides this, 25 study group patients with stable COPD received fenspirid 80 mg twice a day during 6 months and 10 patients with COPD stage 2 were given inhaled beclomethazone 200 mcg twice a day for 6 months. Among 67 patients with exacerbation of COPD 26 were treated with fenspirid for 2 weeks, 26 of them received bronchodilating medication only, 13 received systemic corticosteroids for a week in daily doses equal to 20 mg of prednisolon abolished gradually during the subsequent 7 days. The patients have being observed for 6 months, the principal clinical signs of COPD were assessed, the lung function was tested, bronchodilating tests and the 6-min walking test were performed.

The study led to a conclusion about a significant influence of fenspirid on the main clinical features of COPD stage 1. This was not noted in the comparative group and in COPD treated with inhaled steroids. The 6-month therapy with fenspirid in COPD stage 1 patients resulted in FEV_1 improvement. The greatest effect of fenspirid developed for the first 2 months of the treatment. Under the COPD exacerbation the efficacy of fenspirid and systemic steroids was similar.

Резюме

Целью работы было исследование клинической эффективности противовоспалительного препарата "фенспирид" у больных с ранними стадиями хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Обследовано 125 больных ХОБЛ. Методом рандомизации больные разделены на 2 группы: основная — 76 больных и группа сравнения (контрольная) — 49 больных, из них 58 были в фазе стабильного течения, 67 — в фазе обострения (при неинфекционном обострении заболевания, т.е. не нуждавшихся в применении антибактериальной терапии).

Всем 125 больным ХОБЛ в соответствии с выраженностью обструкции назначена систематическая бронходилатирующая терапия. Кроме того, 25 человек основной группы со стабильной ХОБЛ получали фенспирид в дозе 80 мг 2 раза в сутки на протяжении 6 мес, а 10 человек (20-я стадия ХОБЛ) получали ингаляции беклометазона — 200 мкг 2 раза в сутки в течение 6 мес. Из 67 больных ХОБЛ в фазе обострения 26 получали 2-недельный курс фенспирида, 26 — только бронходилататоры, 13 — системные кортикостероиды (20 мг в сутки по преднизолону) в течение недели с постепенной отменой в последующие 7 дней. Больных систематически обследовали в течение 6 мес с оценкой выраженности основных клинических признаков ХОБЛ, проводили функциональное исследование легких с бронходилатационными тестами и тест с 6-минутной шаговой пробой.

В результате работы получены данные о существенном влиянии фенспирида на основные клинические признаки ХОБЛ 1-й стадии, чего не наблюдалось в группах сравнения и при ингаляционной кортикостероидной терапии. При этом прием фенспирида в течение 6 мес у больных ХОБЛ 1-й стадии приводил к улучшению показателей $ОФВ_1$. Наиболее выраженным действие фенспирида оказалось в течение первых 2 мес применения. Приведены конкретные цифровые данные о влиянии фенспирида на различные респираторные симптомы в течение 6-месячного наблюдения. При обострении ХОБЛ эффективность фенспирида и системных кортикостероидов оказалась аналогичной.

Воспаление — ключевой элемент патогенеза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1–3]. Возможности противовоспалительной терапии ХОБЛ ограничены. В значительной мере это определяется поздним установлением диагноза и соответственно поздним началом лечения этих больных [3]. В то же время известно, что по мере прогрессирования ХОБЛ влияние эмфиземы на функцию легких нарастает, что ведет к снижению эффективности противовоспалительной и бронходилатирующей терапии [2]. Получены данные об успешном применении фенспирида в лечении больных ХОБЛ [4–6]. Тем не менее представляется актуальным изучение эффективности фенспирида в разных стадиях болезни.

Цель исследования — оценить лечебные возможности фенспирида у больных 1-й и 2-й стадиями ХОБЛ.

Обследовано 125 больных ХОБЛ, 80 (56%) мужчин и 45 (46%) женщин. Средний возраст больных составил $57,02 \pm 11,37$ года. Курильщики составили 55,2%, из них мужчин 75,4%, женщин 24,6%. Средний индекс курения составил $224,17 \pm 10,06$, средний показатель пачка/лет — $30,41 \pm 2,18$. Методом рандомизации больные разделены на 2 группы: основная — 76 больных и группа сравнения (контрольная) — 49 больных, из них 58 были в фазе стабильного течения, 67 — в фазе обострения (при неинфекционном обострении заболевания, т.е. не нуждавшихся в применении антибактериальной терапии). Стадия ХОБЛ определялась в соответствии с рекомендациями, изложенными в Федеральной программе по ХОБЛ. У 56 больных ХОБЛ впервые выявлена и они не получали систематического лечения. У этих лиц стадия ХОБЛ определялась после 3-недельного курса систематической бронхорасширяющей терапии ипратропиумом бромидом или β_2 -агонистами. Практически у всех этих больных произошел прирост ОФВ₁, что позволило определить истинную стадию ХОБЛ.

Всем 125 больным ХОБЛ в соответствии с выраженностью обструкции назначена систематическая бронходилатирующая терапия.

Кроме того, 25 человек основной группы со стабильной ХОБЛ получали фенспирид в дозе 80 мг 2 раза в сутки на протяжении 6 мес, а 10 (2-я стадия ХОБЛ) получали ингаляции беклометазона — 200 мкг 2 раза в сутки в течение 6 мес. Из 67 больных ХОБЛ в фазе обострения 26 получали 2-недельный курс фенспирида, 26 — только бронходилататоры, 13 — системные кортикостероиды (20 мг в сутки — эквивалент преднизолона) в течение недели с постепенной отменой в последующие 7 дней.

Больных 6 мес систематически обследовали с оценкой выраженности основных клинических признаков ХОБЛ (по балльной системе с подсчетом кумулятивного индекса), проводили функциональное исследование легких с бронходилатационными тестами и тест с 6-минутной шаговой пробой.

Оценка выраженности симптомов в баллах:

1. Одышка: 0 баллов — отсутствие симптома, 1 балл — минимальное проявление признака, не ог-

раничивающего активность, 2 балла — выраженное проявление признака, ограничивающего активность, 3 балла — симптом резко ограничивает активность.

2. Кашель: 0 баллов — отсутствие симптома, 1 балл — только утром, 2 балла — редкие эпизоды (2–3) в течение дня, 3 балла — частые (более 3 раз) в течение дня.

3. Хрипы: 0 баллов — отсутствие симптома, 1 балл — единичные, исчезающие при покашливании, 2 балла — единичные, постоянные, 3 балла — множественные, постоянные.

4. Количество отделяемой мокроты: 0 баллов — отсутствие, 1 балл — скудное количество, не постоянный симптом, 2 балла — скудное количество, постоянно, 3 балла — умеренное количество (до 50 мл) в течение дня, 4 балла — больше 50 мл в течение дня.

5. Ночное удушье: 0 баллов — отсутствие симптома, 1 балл — иногда, 2 балла — 1 раз в неделю, 3 балла — ежедневно.

Обследование больных в группах стабильного течения ХОБЛ выполняли до начала лечения, через 1 мес от начала исследования, затем каждые 2 мес до окончания исследования на протяжении 6 мес.

В группах обострения исследование проводилось до лечения, через неделю от начала терапии и в конце 2-й недели.

Полученные данные обработаны с использованием параметрических и непараметрических методов статистики.

Изменения отдельных респираторных симптомов в течение 6-месячного наблюдения значительно различались в зависимости от проводимой терапии и стадии ХОБЛ, что особенно заметно в кратности регрессии респираторной симптоматики за этот период наблюдения (табл.1).

Как видно из табл.1, особенно показательными явились изменения в группе лечения фенспиридом при 1-й стадии ХОБЛ, причем более выраженное уменьшение респираторной симптоматики отмечено по показателям выделения мокроты — сократились в 7,82 раза (с $2,58 \pm 0,27$ до $0,33 \pm 0,18$; $p < 0,001$) и количеству сухих хрипов над легкими — сократились в 6,3 раза (с $2,08 \pm 0,27$ до $0,33 \pm 0,18$; $p < 0,001$), тогда как одышка уменьшилась только в 3,63 раза (с $1,67 \pm 0,18$ до $0,46 \pm 0,18$; $p < 0,001$), а кашель — в 2,51 раза (с $2,42 \pm 0,18$ до $0,63 \pm 0,09$; $p < 0,001$). При 2-й стадии ХОБЛ в группе леченных фенспиридом отмечена похожая тенденция, однако регрессия показателей была значительно ниже, чем при 1-й стадии ХОБЛ, но по сравнению с группой леченных беклометазоном и группами контроля отличалась существенно, особенно по таким показателям, как кашель — уменьшился в 2,51 раза (с $2,31 \pm 0,17$ до $0,92 \pm 0,17$; $p < 0,001$), выделение мокроты — уменьшилось в 2,72 раза (с $2,31 \pm 0,17$ до $0,85 \pm 0,25$; $p < 0,001$) и количество сухих хрипов над легкими — уменьшилось в 2,85 раза (с $1,77 \pm 0,25$ до $0,62 \pm 0,17$ ($p < 0,01$)), в то время как одышка уменьшилась толь-

Таблица 1

**Изменения выраженности респираторных симптомов у больных ХОБЛ (в баллах)
в результате 6-месячной терапии**

Симптомы	Основная группа			Группа сравнения	
	ХОБЛ 1-й стадии (Ф)	ХОБЛ 2-й стадии (Ф)	ХОБЛ 2-й стадии (Б)	ХОБЛ 1-й стадии	ХОБЛ 2-й стадии
Одышка:					
до лечения	1,67±0,18	2,0±0,17	2,30±0,21	1,70±0,21	2,15±0,17
после лечения	0,46±0,18*	1,15±0,17*	2,10±0,21	1,20±0,21	1,85±0,17
кратность	3,63	1,74	1,10	1,42	1,16
Кашель:					
до лечения	2,42±0,18	2,31±0,17	2,30±0,10	2,30±0,10	2,23±0,17
после лечения	0,63±0,09*	0,92±0,17*	2,00±0,21	1,80±0,31	1,85±0,25
кратность	3,84	2,51	1,15	1,28	1,21
Хрипы:					
до лечения	2,08±0,18	1,77±0,25	1,90±0,31	2,00±0,31	1,85±0,25
после лечения	0,33±0,18*	0,62±0,17*	1,50±0,31	1,60±0,31	1,54±0,25
кратность	6,30	2,85	1,27	1,25	1,2
Выделение мокроты:					
до лечения	2,58±0,27	2,31±0,17	2,20±0,10	2,40±0,31	2,08±0,33
после лечения	0,33±0,18*	0,85±0,25*	2,00±0,21	1,90±0,10	1,85±0,33
кратность	7,82	2,72	1,1	1,26	1,12
Ночная симптоматика:					
до лечения	1,0±0,27	0,35±0,21	0,20±0,10	0,30±0,21	0,23±0,08
после лечения	0*	0	0	0,10±0,10	0,15±0,08
кратность	—	—	—	3	1,53
Кумулятивный индекс:					
до лечения	1,95±0,14	1,75±0,18	1,78±0,14	1,74±0,14	1,71±0,15
после лечения	0,35±0,11*	0,71±0,13*	1,52±0,10	1,32±0,10	1,45±0,05
кратность	5,57	2,46	1,17	1,32	1,18

Примечание. Здесь и в табл.2–5: * — показатели, достоверно ($p<0,05$) отличающиеся от исходных, ** — показатели, достоверно ($p<0,05$) отличающиеся от контрольной группы. Ф — фенспирид, Б — беклометазон.

ко в 1,74 раза (с $2,0\pm0,17$ до $1,15\pm0,17$; $p<0,01$). В группе лечения беклометазоном при 2-й стадии ХОБЛ заметной тенденции к регрессированию клинической симптоматики по сравнению с контрольной группой отмечено не было.

При динамическом клиническом наблюдении было установлено, что существенные изменения в респираторной симптоматике наблюдались только в группах леченных фенспиридом, причем при 1-й стадии ХОБЛ это явление отмечалось к 1–2-му месяцу исследования, достигая максимальных значений к 4-му месяцу, тогда как при 2-й стадии ХОБЛ регрессия симптомов происходила постепенно — к 6-му месяцу.

Одышка — важнейший симптом ХОБЛ. При 1-й стадии заболевания у лиц, получавших фенспирид, этот симптом существенно уменьшился уже ко 2-му месяцу лечения (с $1,67\pm0,18$ до $0,83\pm0,18$; $p<0,01$) и выраженность одышки снижалась до 4-го месяца. У больных группы сравнения отмечено отставание в регрессии одышки, при этом уже к 4-му месяцу эти различия становились статистически значимыми ($0,50\pm0,09$ и $1,30\pm0,31$; $p<0,05$).

При 2-й стадии ХОБЛ выраженность одышки существенно уменьшалась в течение 1 мес лечения, а затем сохранялась на достигнутом уровне. У больных, получавших беклометазон и в контрольной группе, за 6-месячный период наблюдения не происходило существенного изменения выраженности одышки.

Изменение интенсивности кашля под влиянием разных режимов терапии больных ХОБЛ демонстрирует отчетливое влияние фенспирида на этот респираторный симптом. Ни беклометазон, ни изолированное назначение бронхолитиков существенно не влияли на выраженность кашля.

Изменение аускультативной симптоматики было аналогично изменению интенсивности кашля. Лишь фенспирид оказывал существенное влияние на этот показатель. Уменьшение выраженности показателя происходило в течение первого месяца лечения у больных ХОБЛ 1-й стадии и ко 2-му месяцу у больных ХОБЛ 2-й стадии, а затем стабилизировалось до конца наблюдения. Беклометазон и бронхолитики не влияли существенно на аускультативную симптоматику.

Изменения показателей ФВД у больных 1-й и 2-й стадиями ХОБЛ в результате 6-месячной терапии

Показатели ФВД	Основная группа						Группа сравнения			
	ХОБЛ 1-й стадии (Ф)		ХОБЛ 2-й стадии (Ф)		ХОБЛ 2-й стадии (Б)		ХОБЛ 1-й стадии		ХОБЛ 2-й стадии	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФЖЕЛ	80,75±4,22	92,81±2,63**	73,49±4,14	81,62±4,09	74,42±3,36	72,77±2,18	85,31±4,16	89,75±3,26	75,75±1,66	76,26±2,06
ОФВ ₁	69,81±3,82	83,00±2,89***	51,62±3,11	57,29±2,77	55,51±2,55	50,89±1,84	76,57±2,48	75,52±1,66	55,48±2,22	54,03±1,96
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	86,81±2,52	89,38±1,33	71,17±3,77	70,75±3,24	75,26±2,84	70,21±2,78	91,36±3,65	85,36±4,93	72,90±1,59	68,64±1,19

Динамика показателей выделения мокроты в разных клинических группах была аналогичной показателям динамики кашля и хрипов у больных ХОБЛ. Было отмечено значительное снижение признака в группах лечения фенспиридом. Причем при 1-й стадии ХОБЛ отмечалась более существенная и быстрая регрессия этого симптома, чем при 2-й стадии заболевания. В других клинических группах достоверных изменений показателя не происходило.

Оценка влияния противовоспалительной терапии на функциональное состояние ХОБЛ проведена в динамическом контроле за показателями ФВД: ФЖЕЛ (форсированной емкости легких), ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1 с), ОФВ₁/ФЖЕЛ (модифицированного индекса Тиффно) и теста толерантности физической нагрузки (6-минутная шаговая проба).

Результаты исследования функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ) в процессе 6-месячного лечения представлены в табл.2. Существенная положительная динамика в изменении показателей ФВД отмечена только при 1-й стадии ХОБЛ в группе леченных фенспиридом, при этом у больных происходила нормализация показателя ОФВ₁ (с 69,81±3,82 до 83,00±2,89; $p<0,05$) и увеличение показателя ФЖЕЛ по сравнению с исходными данными (с 80,75±4,22 до 92,81±2,63; $p<0,05$). В остальных группах не отмечено значительного влияния проводимой терапии на показатели ФВД.

Изменения показателя ОФВ₁ у больных ХОБЛ в течение 6-месячного периода исследования представлены на рисунке. Увеличение ОФВ₁ наблюдается только у больных при 1-й стадии ХОБЛ, получавших фенспирид. По сравнению с исходными показателями, достоверные различия появляются уже на 1-м месяце исследования (с 69,81±3,82 до 80,68±2,91; $p<0,05$). Показатель остается относительно стабильным. В других клинических группах не получено существенного изменения ОФВ₁.

В результате 6-минутного шагового теста (табл.3) лишь при 1-й стадии заболевания в группе больных, получавших фенспирид, отмечен значительный при-

рост этого показателя. Надо отметить, что увеличение толерантности к физической нагрузке отмечалось в этой группе уже на 4-м месяце исследования как по сравнению с исходными данными (показатели увеличились на 10,73% — с 403,83±18,60 до 461,25±14,7; $p<0,05$), так и при сравнении с группой контроля (461,25±14,7 и 417,00±13,35; $p<0,05$). В остальных группах достоверных значений к концу исследования получено не было. Однако в группе лечения фенспиридом при 2-й стадии ХОБЛ отмечалась тенденция к увеличению показателей. Оценивая скорость прироста толерантности физической нагрузки в группах фенспирида, следует подчеркнуть, что основная доля повышения этого показателя приходится на 2-й месяц исследования (при 1-й стадии ХОБЛ прирост ко 2-му месяцу +10,73%, при 2-й стадии заболевания — +9,50%), в то время как в дальнейшем прирост был меньшим.

Данные о влиянии разных режимов терапии больных ХОБЛ на частоту обострений представлены в табл.4. У всех больных, получавших противовоспалительную терапию фенспиридом (1-я и 2-я стадия ХОБЛ) или беклометазоном (2-я стадия ХОБЛ), отме-

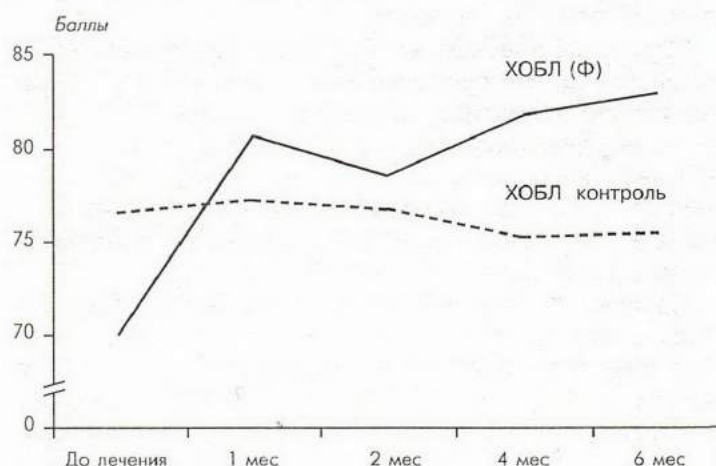
Рис. Динамика ОФВ₁ у больных 1-й стадии ХОБЛ в результате 6-месячной терапии.

Таблица 3

Динамика толерантности физической нагрузки (6-минутная шаговая проба) у больных 1-й и 2-й стадиями ХОБЛ в результате 6-месячной терапии

Группа	До лечения	2 мес	% прироста к 2-му месяцу	4 мес	% прироста к 4-му месяцу	6 мес	% прироста к 6-му месяцу
ХОБЛ 1-й стадии							
Ф	403,83±18,60	447,17±15,06	10,73	461,25±14,7*	14,22	473,58±15,94*	17,27
контроль	412,50±18,48	414,2±16,22	0,41	417,00±13,35	1,09	421,30±16,43	2,13
ХОБЛ 2-й стадии							
Ф	351,70±26,69	385,10±23,61	9,50	396,70±25,67	12,79	401,60±26,69	14,19
Б	345,50±19,51	363,50±18,99	5,21	369,50±18,48	6,95	368,50±18,48	6,66
контроль	389,23±15,78	390,77±15,78	0,40	396,15±14,95	1,78	400,77±15,78	2,96

чено статистически значимое снижение частоты обострений. В группе сравнения этого не происходило.

Изменения основных респираторных симптомов у больных ХОБЛ при обострении, не требующем антибактериальной терапии, представлены в табл.5, из которой следует, что действие фенспирида и беклометазона на выраженность клинической симптоматики аналогично. А регрессия основных признаков обострения в группах сравнения, получавших лишь усиленную бронходилатирующую терапию и муколитики, менее выражена.

Переносимость противовоспалительного лечения была удовлетворительной. В группах леченных фенспиридом, вне зависимости от стадии ХОБЛ, у больных наблюдались побочные эффекты проводимой терапии. Всего побочные явления от лечения фенспиридом наблюдались у 13 человек. Однако надо отметить, что все они были минимальными и не требовали подключения дополнительной корригирующей терапии. Всего в 3 случаях у астенизированных женщин (с недостатком массы тела) потребовалось уменьшение дозы назначенного препарата. И только в одном случае потребовалась отмена препарата (в случае аллергической реакции), также надо отметить, что чаще всего наблюдаемые побочные явления сухости и горечи во рту в основном проявля-

лись в сочетанном варианте. Сонливость и тошнота обычно купировались самостоятельно в течение одной недели от начала приема препарата.

Побочные явления в группе больных, получавших ингаляционные кортикостероиды в виде базисной терапии ХОБЛ, наблюдались несколько реже, чем в группе фенспирида (3 человека из 10): в 2 случаях — сухой кашель, в одном — першение в горле и сухость во рту. Однако, так же как и в группах терапии фенспиридом, перечисленные побочные явления купировались самостоятельно и не требовали назначения дополнительной терапии. В этой группе отсутствовали случаи отмены лечения из-за его непереносимости.

В группах сравнения (использовалась базисная терапия атровентом или беродуалом) также отмечались побочные явления, однако они были редки (4 из 23 человек). У 2 больных отмечались сердцебиение и тремор (беродуал), которые потребовали уменьшения дозы препарата, и в 2 случаях — сочетанный побочный эффект приема атровента — сухость и горечь во рту. Побочных явлений, требовавших отмены терапии, зафиксировано не было.

Таким образом, клинические материалы демонстрируют определенные преимущества лечения больных ХОБЛ не только с помощью бронходилатирующих

Таблица 4

Динамика обострений ХОБЛ в условиях противовоспалительной 6-месячной терапии (фенспирид, беклометазон)

Показатель	Основная группа						Группа сравнения			
	ХОБЛ 1-й стадии (Ф)		ХОБЛ 2-й стадии (Ф)		ХОБЛ 2-й стадии (Б)		ХОБЛ 1-й стадии		ХОБЛ 2-й стадии	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Количество обострений в год	2,3±0,27	0,5±0,09*	2,3±0,29	0,9±0,17*	2,6±0,31	1,0±0,21*	2,2±0,21	1,9±0,21	2,1±0,17	1,8±0,08
Кратность	4,66		2,4		2,65		1,18		1,16	

Изменения выраженности (в баллах) респираторной симптоматики у больных с обострением ХОБЛ в результате 2-х недельной противовоспалительной терапии

Респираторные симптомы	Основная группа						Группа сравнения			
	ХОБЛ 1-й стадии (Ф)		ХОБЛ 2-й стадии (Ф)		ХОБЛ 2-й стадии (Б)		ХОБЛ 1-й стадии		ХОБЛ 2-й стадии	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Одышка	1,75±0,14	0,69±0,14*	2,42±0,09	1,25±0,18*	2,38±0,08	1,35±0,17*	1,77±0,17	1,46±0,25	2,46±0,17	2,00±0,17
Кашель	2,13±0,14	0,97±0,14*	2,25±0,27	1,46±0,18**	2,38±0,08	1,35±0,17*	2,08±0,17	1,77±0,25	2,38±0,17	1,96±0,17
Количество сухих хрипов	1,88±0,21	0,88±0,21*	1,92±0,18	0,92±0,18*	2,15±0,17	1,15±0,08*	1,92±0,17	1,23±0,25**	2,00±0,17	1,62±0,08
Выделение мокроты	2,13±0,28	1,09±0,21*	3,17±0,18	1,71±0,27*	2,92±0,17	1,85±0,17*	2,08±0,25	1,85±0,25	3,00±0,17	2,62±0,17
Ночная симптоматика	0,75±0,21	0,19±0,14**	0,63±0,27	0,25±0,27	0,92±0,25	0,08±0,08**	0,38±0,17	0,31±0,17	0,54±0,25	0,08±0,08
Кумулятивный индекс	1,73±0,08	0,68±0,11*	2,08±0,16	1,12±0,16*	2,15±0,08	1,15±0,12*	1,65±0,12	1,32±0,2	2,08±0,10	1,65±0,07**

средств, но и с использованием противовоспалительной терапии, которая эффективна как при стабильном течении ХОБЛ, так и при обострении. При сравнении клинической эффективности двух противовоспалительных средств (ингаляционной формы беклометазона и фенспирида) при лечении стабильной ХОБЛ в течение 6 мес получены данные, подтверждающие лечебный потенциал фенспирида, в то время как беклометазон только уменьшал число обострений. Весьма существенным результатом этого исследования является установленная зависимость эффективности противовоспалительной терапии от стадии ХОБЛ. При 1-й стадии эффективность значительно выше, при этом удалось приостановить регрессию ОФВ₁. При обострении ХОБЛ эффективность фенспирида и кортикостероидов оказалась аналогичной.

Выводы

1. Противовоспалительная терапия существенно повышает эффективность лечения ХОБЛ, влияя как на респираторную симптоматику, так и на показатели ФВД и толерантности физической нагрузки.

2. У больных стабильной ХОБЛ в 1-й стадии применение фенспирида ведет к существенному улучшению как респираторной симптоматики, так и результатов функциональных тестов.
3. При обострениях ХОБЛ эффективность фенспирида и системных кортикостероидов аналогична.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа М.; 1999.
2. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 1998.
3. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients. Eur. Respir. Rev. 1991; 1: 111-125.
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Geneva: WHO; 2000.
5. Lirsac B., Benezet O., Dansin E. et al. Evaluation and symptomatic treatment of surinfectious exacerbations of COPD: preliminary study of antibiotic treatment combined with fenspiride (Pneumorel 80mg) versus placebo. Rev. Pneumol. Clin. 2000; 56 (1): 17-24.
6. Plsa T., Nawacka D. Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections. Pol. Merkuriusz Lek. 1998; 5 (30): 368-371.

Поступила 03.03.03

С.Н.Авдеев

РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ β_2 -АГОНИСТОВ И АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний человека, которое поражает около 2–12% населения популяции [20]. В нашей стране БА страдают около 7 млн человек [3].

Задачами терапии БА является достижение [20]:

- минимального проявления симптомов заболевания,
- поддержания нормальных или наилучших функциональных легочных показателей,
- поддержания обычного уровня активности (включая упражнения и прочие физические нагрузки),
- предотвращения повторных обострений и сведения к минимуму потребности в экстренных госпитализациях,
- обеспечения оптимальной фармакотерапии при минимальном количестве побочных эффектов или полном их отсутствии.

Все лекарственные средства (ЛС), используемые для лечения БА, можно разделить на 2 класса: 1) препараты, облегчающие симптомы (купирующие или симптоматические) и 2) препараты для длительной превентивной терапии (контролирующие течение заболевания) [20]. Учитывая воспалительную природу заболевания, ингаляционные глюкокортикостероиды рассматриваются как основная (базисная) терапия.

К облегчающим ЛС относят бронхорасширяющие препараты, к которым принадлежат 3 основных класса ЛС: β_2 -агонисты короткого действия, антихолинергические препараты и теofilлины. Основными симптоматическими ЛС при БА являются β_2 -агонисты — сальбутамол (Вентолин®), фенотерол (Беротек Н®), тербуталин (Бриканил®), достоинством данных ЛС является быстрый и выраженный бронхорасширяющий эффект. Реже используются антихолинергические ЛС (в настоящее время в России применяется только один ингаляционный препарат — ипратропиум-бромид (Атровент®)).

В определенных ситуациях у больных БА используют комбинированную терапию (ипратропиум + β_2 -агонист) либо в виде фиксированных комбинаций,

либо в виде комбинации отдельных препаратов (например, Вентолин® + Атровент®). К фиксированным комбинированным препаратам ипратропиума с β_2 -агонистами ("два в одном") относятся: ипратропиум/фенотерол (Беродуал®) и ипратропиум/сальбутамол (Комбивент®) (в настоящее время в России не используется).

Обоснование использования комбинированной терапии

Преимуществами комбинированной терапии являются [40]:

- аддитивное действие препаратов (различные механизмы влияния на тонус бронхов),
- влияние препаратов на различные отделы бронхов (антихолинергические препараты — преимущественно на проксимальные, β_2 -агонисты — на дистальные),
- различная продолжительность действия (более быстрое начало у β_2 -агонистов, более пролонгированное действие у антихолинергических препаратов),
- меньшее число побочных эффектов (меньшая доза каждого из препаратов по сравнению с дозами препарата в виде монотерапии для достижения того же эффекта),
- больший комплайенс к терапии, лучшее соотношение стоимость/эффективность (для фиксированных комбинаций).

Различные механизмы действия препаратов

Использование комбинации ипратропиума с β_2 -агонистами при БА может приводить к большему бронхорасширяющему эффекту по сравнению с монотерапией β_2 -агонистами [30]. Действие β_2 -агонистов реализуется путем стимуляции β_2 -рецепторов, что ведет к активации аденилатциклазы, повышению внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата, активации протеинкиназ А и G, фосфорилированию не-

которых внутриклеточных белков и в конечном итоге к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и повышению бронхиальной проходимости [4].

Парасимпатическая нервная система играет важную роль в регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов. Различные внешние стимулы посредством активации ирритантных рецепторов и свободных окончаний С-волокон могут вызывать рефлекторное повышение активности парасимпатической нервной системы. Активация M_1 - и M_3 -холинорецепторов вызывает бронхоконстрикцию и стимулирует секрецию трахеобронхиальных желез, а стимуляция M_2 -рецепторов приводит к подавлению высвобождения ацетилхолина из холинергических волокон и ограничивает бронхоконстрикторный эффект парасимпатической стимуляции [1]. Существуют данные, что у больных с БА некоторые вирусные инфекции (парагрипп, грипп), свободные радикалы (озон) и продукты секреции эозинофилов могут селективно повреждать M_2 -рецепторы и приводить к повышению вагусного тонуса и бронхоконстрикции [21].

Регулярное использование β_2 -агонистов может привести к снижению контроля течения БА и повышению гиперреактивности дыхательных путей к прямым и непрямым провоцирующим стимулам, включая аллергены, физическую нагрузку и метахолин. Длительный прием ипратропиума обеспечивает стабильный бронхолитический эффект, при этом в отличие от β_2 -агонистов не наблюдается развития тахифилаксии или десенситизации рецепторов [41]. Более того, получены экспериментальные данные о том, что во время длительного приема ипратропиума плотность мускариновых рецепторов в бронхах и легких может даже увеличиваться [57].

Влияние препаратов на различные отделы бронхов

В дыхательных путях человека мускариновые рецепторы имеют наибольшую плотность на уровне крупных бронхов, в то время как β -адренергические рецепторы расположены более дистально. В ряде исследований было показано, что антихолинергические препараты приводят к преимущественной дилатации центральных бронхов, а β_2 -агонисты — периферических дыхательных путей [56]. Эти данные были подтверждены в исследовании *Ohrui и соавт.* [34], использовавшими для оценки центрального и периферического сопротивления дыхательных путей метод внутрибронхиальной катетеризации. Оказалось, что и атропин, и фенотерол значительно уменьшают общее легочное сопротивление (на 41,0 и 40,8% соответственно), однако атропин больше снижал центральное, чем периферическое сопротивление (снижение на 55,6 и 28,6% соответственно), а эффект фенотерола, наоборот, был более выражен в периферических и менее в центральных дыхательных путях (снижение сопротивления на 52,7 и 30,0% соответственно). Таким образом, можно ожидать, что комбинация препаратов приведет к большему снижению сопротивления всех отделов дыхательных путей по сравнению с каждым из препаратов в отдельности.

Различная продолжительность действия

Важным преимуществом β_2 -агонистов является быстрый бронхорасширяющий эффект (начало действия через 3–5 мин, максимальное действие достигается через 10–15 минут, длительность действия

Таблица

Свойства β_2 -агонистов, ипратропиума и комбинированных препаратов

Препарат	Разовая доза (ДАИ), мкг	Разовая доза (небулайзер), мг	Начало действия, мин	Пик действия, мин	Длительность действия, ч
Сальбутамол (Вентолин®)	100	2,5	5–15	30–60	4–6
Фенотерол (Беротек®)	100	1,0	5–15	30–60	4–6
Ипратропиум (Атровент®)	20	0,5 (2 мл)	5–30	60–120	4–8
Фенотерол/ипратропиум (Беродуал®)	50/20	1,0/0,5 (2 мл)	5–15	30–60	6–8
Сальбутамол/ипратропиум* (Комбивент®)	120/20	3,0/0,5 (2,5 мл)	5–15	30–60	6–8

Примечание. ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор; * Комбивент® в России не используется.

варьирует от 3 до 6 ч) [20]. Ипратропиум обладает более длительным действием, чем симпатомиметики (общая продолжительность действия составляет около 4–8 ч, начало действия наблюдается уже через 15 мин, а пик действия наступает через 1,5 ч) [21]. Таким образом, достоинством комбинации препаратов является быстрота наступления эффекта и продолжительность данного эффекта (см. таблицу).

Меньшее число побочных эффектов

Все используемые в настоящее время β_2 -агонисты относятся к классу селективных препаратов (т.е. связываются преимущественно с β_2 -рецепторами), такое свойство ЛС значительно уменьшает (но не устраняет!) риск развития побочных эффектов, связанный со стимуляцией β_1 -рецепторов (тахикардия, тремор, гипокалиемия и др.).

Ипратропиум относится к четвертичным аммониевым соединениям, т.е. в отличие от атропина не растворим в липидах, не абсорбируется со слизистых дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [8]. Поэтому ипратропиум не вызывает системных побочных эффектов, присущих атропину (тахикардия, приливы, задержка мочи, реакция зрачка). При использовании обычных доз ипратропиума наиболее частыми побочными эффектами являются металлический привкус и сухость во рту. В отличие от β_2 -агонистов антихолинергические препараты не вызывают гипоксемии и снижения уровня калия в крови [24]. Терапия комбинированными препаратами позволяет значительно уменьшить дозу β_2 -агонистов и таким образом снизить потенциал развития побочных реакций.

Большой комплаенс к терапии

Важнейшими условиями успешной терапии заболевания являются не только свойства ЛС или способ его доставки, но и комплаенс (приверженность) больных к терапии [8]. У больных, принимающих ингаляционную терапию, к наиболее значимым детерминантам комплаенса к терапии относятся такие факторы, как число ЛС, кратность приема ЛС, длительность терапии [50]. Использование фиксированных комбинаций препаратов ("два в одном") позволяет значительно улучшить комплаенс больных к терапии, а следовательно и эффективность терапии [15]. В исследовании *Chrischilles и соавт.* [14], включавшем 1086 больных с обструктивными заболеваниями легких, терапия фиксированной комбинацией сальбутамола и ипратропиума отличалась от той же терапии с помощью отдельных ингаляторов не только повышением комплаенса больных (отношение шансов — ОШ: 1,77, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,46–2,14), но значительным уменьшением поступления больных в стационар (относительный риск: 0,58, 95% ДИ: 0,36–0,94), снижением ежемесячных затрат на лечение ($p=0,015$) и мень-

шей длительностью нахождения больных в стационаре (2,05 дня против 4,61 дня, $p=0,040$).

Комбинированные препараты при хронической бронхиальной астме

Как уже подчеркивалось, при стабильной БА основными облегчающими ЛС являются β_2 -агонисты. Однако у некоторых больных БА (у пожилых, с сердечно-сосудистыми заболеваниями) достижение адекватной дозы β_2 -агонистов для контроля симптомов БА может оказаться невозможным из-за побочных эффектов. В этих ситуациях особое значение приобретает терапия комбинированными препаратами, так как является более безопасной по сравнению с монотерапией высокими дозами β_2 -агонистов. Кроме того, у определенных групп больных БА терапия β_2 -агонистами может оказаться менее эффективной, чем терапия ипратропиумом, и тогда опять прибегают к терапии комбинированными препаратами.

Более выраженный и более длительный эффект беродуала по сравнению с сальбутамолом или фенотеролом у больных с БА был продемонстрирован в ряде рандомизированных контролируемых исследований [16,30,49]. В других исследованиях стандартные дозы беродуала и β_2 -агонистов давали сходный бронхорасширяющий эффект, но при этом число неблагоприятных эффектов на фоне терапии беродуалом было меньше по сравнению с монотерапией β_2 -агонистами [9,36].

Даже при использовании высокоселективных β_2 -агонистов существует риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых реакций (тахикардия, предсердные и желудочковые экстрасистолы, повышение систолического и снижение диастолического артериального давления, удлинение интервала $Q-T$), что связано с тем, что в основе сердечно-сосудистых эффектов лежит стимуляция не только β_1 -, но и β_2 -адренорецепторов (в миокарде человека соотношение β_1/β_2 -адренорецепторов составляет 65/35% для предсердий и 75/25% для желудочков) [10]. Развитие данных реакций является крайне нежелательным при терапии больных БА с сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца — ИБС, аритмии), поэтому у этой категории больных препаратами выбора являются либо ипратропиум, либо комбинация низких доз β_2 -агонистов с ипратропиумом [32]. Безопасность терапии беродуалом и ипратропиумом была подтверждена в исследовании *О.Цветковой и соавт.* [2] у пожилых больных (средний возраст 61 ± 9 лет) с обструктивными заболеваниями легких в сочетании с ИБС.

Применение антихолинергических препаратов может быть обоснованным при ночной астме, при кашлевом варианте БА, при БА у людей пожилого возраста и при астме, индуцированной атмосферными поллистантами и химическими раздражителями.

Предпосылками для включения антихолинергических препаратов в схему терапии ночной БА являет-

ся повышение вагусного тонуса в ночное время [31]. В рандомизированном двойном слепом перекрестном контролируемом исследовании *Catterall и соавт.* [13] было показано, что небулизированный ипратропиум в дозе 1 мг достоверно улучшает ночные показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ), хотя и не предотвращает ночные "провалы" ПСВ (снижение на 103 ± 23 и 86 ± 17 л/мин после приема плацебо и ипратропиума соответственно). Эффективность беродуала при терапии ночной астмы у молодых больных (19–35 лет) была показана в исследовании *Wolstenholme и соавт.* [55]: к концу 2-й недели терапии беродуал уменьшил число ночных "провалов" и снизил выраженность ночных симптомов (кашля, эпизодов свистящего дыхания и одышки).

Больные БА старшего возраста могут лучше отвечать на ипратропиум по сравнению с более молодыми пациентами [51]. Возможным объяснением является тот факт, что число мускариновых рецепторов в отличие от адренорецепторов не меняется с возрастом. В исследовании *Van Schayck и соавт.* [52] среди больных БА больший ответ на ипратропиум 80 мкг по сравнению с салбутамолом 400 мкг наблюдался у больных старше 60 лет без признаков атопии и аллергического анамнеза (рис.1). В другом исследовании также было показано, что больные с эндогенной БА и длительным стажем заболевания могут лучше реагировать на антихолинергические препараты по сравнению с пациентами с атопической астмой [23].

Назначение комбинированных препаратов может быть обосновано у больных БА в тех случаях, когда кашель является ведущим симптомом заболевания (у курильщиков или при кашлевом варианте БА). В основе кашля у больных БА лежит стимуляция окончаний свободных С-волокон и ирритантных рецепторов бронхов, однако природа стимулов, вызывающих кашель, отлична от тех, что вызывают бронхоконстрикцию [17]. Кроме того, известно, что кашель не всегда тесно связан с бронхоконстрикцией [45], поэтому иногда даже при достижении оптимальных функциональных показателей возможна персистенция каш-

левого синдрома. В рандомизированном контролируемом исследовании *Lowry и соавт.* [29] было показано, что комбинированная терапия (ипратропиум и фенотерол) у больных БА с индуцированным кашлем дает больший противокашлевый эффект, по сравнению с монотерапией антихолинергическими препаратами (ипратропиум или окситропиум).

Доказана протективная роль антихолинергических препаратов против бронхоконстрикции, индуцированной такими субстанциями, как оксид серы, озон, дымы, сигаретный дым [21]. Эффективность антихолинергических препаратов в данной ситуации связана с дисфункцией M_2 -рецепторов и как следствие с повышенным вагусным тонусом [7]. В популяционном когортном исследовании *Sunyer и соавт.* [48], проводившемся в течение 14 лет, была выявлена зависимость между летальностью больных с БА и уровнем атмосферных поллютантов — диоксидом азота (ОШ: 1,50, 95% ДИ: 1,09–2,64) и озоном (ОШ: 1,90, 95% ДИ: 1,09–3,30). Таким образом, включение в схему терапии ипратропиума, обладающего протективным эффектом против поллютантов, имеет потенциал уменьшения числа обострений, а, возможно, и летальности у больных БА.

Комбинированные препараты при обострении бронхиальной астмы

Антихолинергические препараты не являются препаратами первой линии при терапии обострения БА, их эффективность уступает симпатомиметикам [12], однако в ряде случаев использование их комбинации с β_2 -агонистами может быть эффективно у больных, рефрактерных к монотерапии β_2 -агонистами. Предпосылкой использования антихолинергических препаратов при обострении БА является повышение вагусного тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей, который не может быть разрешен при терапии симпатомиметиками.

Комбинированная терапия при обострении БА приводит к большему бронхорасширяющему эффекту по сравнению с монотерапией [12,19,27,28,33] и может значительно продлить длительность данного эффекта [22]. В некоторых проведенных исследованиях также было показано, что достоинством комбинированной терапии при обострении БА является более безопасный клинический профиль по сравнению с монотерапией высокими дозами β_2 -агонистов [39].

Однако существуют разногласия в определении преимуществ комбинированной терапии при обострении БА: положительный эффект такой терапии не наблюдался в некоторых исследованиях, в том числе и в рандомизированных контролируемых исследованиях [18,25,47,54]. Данные противоречия связаны в основном с тем, что в большинстве исследований проводилось сравнение однократных доз препаратов в течение относительно короткого отрезка времени, а кроме того в испытания включались больные с различной тяжестью обострения БА.

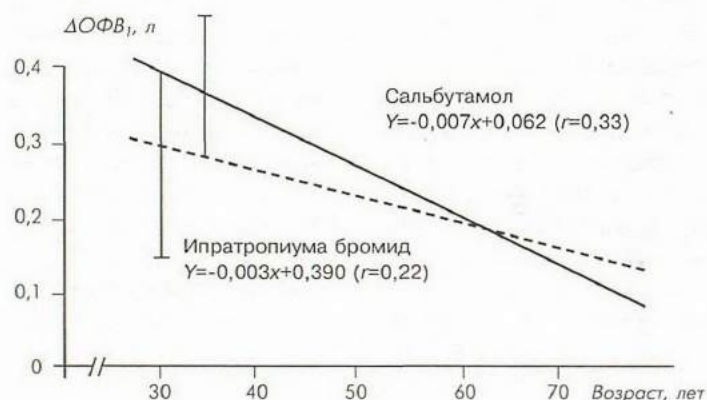


Рис.1. Зависимость бронхорасширяющего эффекта ипратропиума и салбутамола от возраста больных бронхиальной астмой [52].

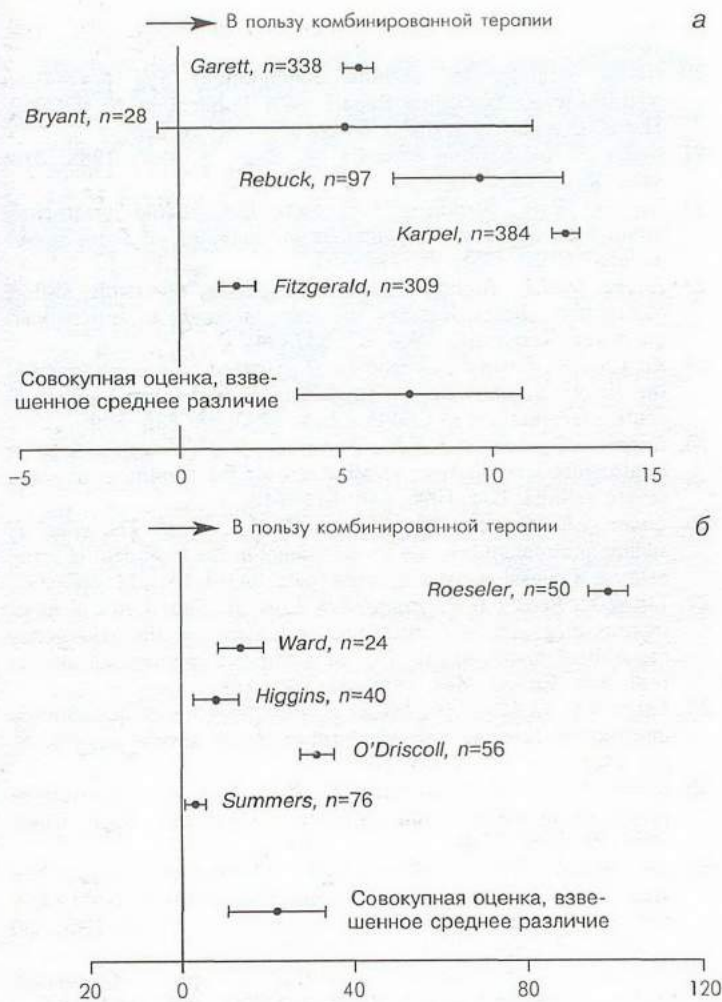


Рис.2. Изменение ОФВ₁ (а) и ПСВ (б) (в %) при терапии β_2 -агонистом и ипратропиумом/ β_2 -агонистом. Данные представлены как взвешенное среднее различие с 95% ДИ [46].

Преимущества комбинированной терапии подтверждают исследования, в которых протокол назначения препаратов был приближен к "реальной жизни", т.е. ЛС назначались неоднократно. В большинстве работ, посвященных изучению эффективности комбинированной терапии при обострении БА, в качестве способа доставки препаратов использовались небулайзеры и реже дозированные ингаляторы в комбинации со спейсером. Достоинством этих методов ингаляционной техники является отсутствие необходимости выполнения форсированного маневра и четкой координации вдоха и высвобождения вещества. В недавно проведенном рандомизированном контролируемом исследовании *G.Rodrigo и C.Rodrigo* [43] в условиях отделения неотложной терапии проводилось сравнение эффектов высоких кумулятивных доз салбутамола и салбутамола/ипратропиума у 170 больных с тяжелым обострением БА (средний возраст 34 ± 11 лет, средний объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) $0,8 \pm 0,4$ л). Все препараты назначали при помощи дозированных ингаляторов в комбинации со спейсером по 4 вдоха каждые 10 мин в течение 3 ч, общие дозы салбутамола и ипратропиума составили 7,2 и 1,44 мг соответственно. К

концу 3-го часа терапии у больных, получавших комбинированную терапию, прирост показателей ОФВ₁ и ПСВ оказался выше на 32,4 и 41,2% соответственно, чем у больных, принимавших только салбутамола. После завершения протокола терапии 20% больных из группы комбинированной терапии и 39% пациентов группы салбутамола были госпитализированы, таким образом комбинированная терапия снизила число госпитализаций больных БА. Более выраженный эффект терапии наблюдался при тяжелой бронхиальной обструкции (ОФВ₁ < 30 %).

Преимущества комбинированной терапии единодушно подтверждены данными 6 метаанализов, посвященных обострению БА у взрослых [5,26,42,44,46,53], и 4 метаанализов, посвященных обострению БА у детей [5,35,37,38]. Так, в одном из мета-анализов, проведенном *Stoodley и соавт.* [46] на основании данных 10 рандомизированных контролируемых исследований (1377 больных с обострением БА), было показано, что комбинированная терапия по сравнению с монотерапией симпатомиметиками имела следующие преимущества: больший прирост ОФВ₁: 7,3%, или 100 мл (95%ДИ: 50–149 мл); больший прирост ПСВ: 22,1%, или 32 л/мин (95%ДИ: 16–47 л/мин) (рис.2, а,б); снижение риска госпитализации на 27% (95%ДИ: 0,53–0,99%), при этом более выраженный эффект терапии наблюдался у больных с очень выраженной бронхиальной обструкцией.

Итак, по данным проведенных исследований, наибольший эффект комбинированная терапия может иметь у больных БА с очень выраженной бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ < 1,0 л или ПСВ < 140 л/мин) [53] и с признаками вирусной инфекции верхних дыхательных путей [26]. Более высокая эффективность антихолинергической терапии при вирусной инфекции связана с повышенным вагусным тонусом у этих больных, вызванным функциональной блокадой М₂-рецепторов [7].

В одном из недавних исследований было показано, что включение в схему терапии больных с обострением БА ипратропиума как минимум в течение 36 ч позволяет ускорить восстановление функциональных легочных показателей и сократить время пребывания больных в стационаре: длительность госпитализации больных, принимавших ипратропиум в течение 12 ч, 36 ч и 60 ч, составила соответственно 5,4, 4,1 и 4 дня [11].

Заключение

В определенных ситуациях у больных БА возможно использование комбинированной терапии (β_2 -агонисты + антихолинергические препараты), ее преимуществами являются аддитивное действие препаратов, влияние препаратов на различные отделы бронхов, меньшее число побочных эффектов. Применение комбинированной терапии показано при БА у людей пожилого возраста, наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, ночной аст-

ме, кашлевым варианте астмы и астме, индуцированной атмосферными поллютантами. При обострении БА комбинированная терапия приводит к большему бронхорасширяющему эффекту по сравнению с монотерапией β_2 -агонистами и может значительно сократить частоту госпитализации и длительность пребывания больных в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Роль антихолинэргических препаратов при обструктивных заболеваниях легких. *Consilium Medicum* 2002; 4 (9): 478–485.
2. Цветкова О.А., Белов А.А., Буянова О.Е. и др. Эффективность и безопасность терапии атровентом и беродуалом у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Пульмонология* 2002; 3: 100–106.
3. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России. (Формулярная система). *Пульмонология* 1999; Прил.: 3–40.
4. Шмушкович Б.И. Бета-адренэргическая рецепция у больных бронхиальной астмой. Механизмы десенсилизации. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). *Бронхиальная астма*. М.: Арар; 1997. 118–134.
5. Aaron S.D. The use of ipratropium bromide for the management of acute asthma exacerbation in adults and children: a systematic review. *J. Asthma* 2001; 38: 521–530.
6. Avdeev S., Aisanov Z., Chuchalin A. Compliance as a critical issue in long-term oxygen therapy. *Arch. Monaldi Chest Dis.* 1999; 54: 61–66.
7. Barnes P.J. Theoretical aspects of anticholinergic treatment. In: Gross N., ed. *Anticholinergic therapy in obstructive lung disease*. London: Franklin Scientific Publication; 1993: 88–104.
8. Bauer R., Banholzer R. Pharmacology of quaternary anticholinergic drugs. *Ibid.* 104–115.
9. Bonsignore G., Bellia V., Peralta G. et al. The combination of fenoterol and ipratropium bromide in bronchial asthma: comparison of the acute effects of two different dosages. *Respiration* 1986; 50 (suppl.2): 148–151.
10. Brodde O.E., Schuler S., Kretsch R. et al. Regional distribution of beta-adrenoreceptors in the human heart: coexistence of functional beta1- and beta2-adrenoceptors in both atria and ventricles in severe congestive cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986; 8: 1235–1242.
11. Brophy C., Ahmed B., Bayston S. et al. How long should Atrovent be given in acute asthma? *Thorax* 1998; 53: 363–367.
12. Bryant D.H. Nebulized ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *Chest* 1985; 88: 24–29.
13. Catterall J.R., Rhind G.B., Whyte K.F. et al. Is nocturnal asthma caused by changes in airway cholinergic activity? *Thorax* 1988; 43: 720–724.
14. Chrischilles E., Gilden D., Kubisiak J. et al. Delivery of ipratropium and albuterol combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease: effectiveness of a two-in-one inhaler versus separate inhalers. *Am. J. Manag. Care* 2002; 8: 902–911.
15. Cochrane G.M. Compliance in asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 8 (56): 239–242.
16. Crane J. Single-dose comparison of salbutamol and Duovent-Berodual in asthma. *Respiration* 1986; 50 (suppl.2): 285–289.
17. Eschenbacher W.L., Boushey H.A., Sheppard D. Alteration in osmolality of inhaled aerosols cause bronchoconstriction and cough, but absence of a permeant anion causes cough alone. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 211–215.
18. FitzGerald J.M., Grunfeld A., Pare P.D. et al. The clinical efficacy of combination nebulized anticholinergic and adrenergic bronchodilators vs nebulized adrenergic bronchodilator alone in acute asthma. Canadian Combivent Study Group. *Chest* 1997; 111: 311–315.
19. Garrett J.E., Town G.I., Rodwell P., Kelly A.M. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 165–170.
20. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO Workshop Report: NIH Publication № 02-3659. The 2002 report is available on www.ginasthma.com.
21. Gross N. Ipratropium bromide. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 486–494.
22. Higgins R.M., Stradling J.R., Lane D.J. Should ipratropium bromide be added to beta-agonists in treatment of acute severe asthma? *Chest* 1988; 94: 718–722.
23. Jolobe O.M.P. Asthma versus non-specific reversible airflow obstruction: clinical features and responsiveness to anticholinergic drugs. *Respiration* 1984; 45: 237–242.
24. Karpel J.P., Pesin J., Greenberg D., Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990; 98: 835–839.
25. Karpel J.P., Schacter E.N., Fanta C. et al. A comparison of ipratropium and albuterol vs albuterol for the treatment of acute severe asthma. *Ibid.* 1996; 110: 611–616.
26. Lanes S.F., Garrett J.E., Wentworth C.E. et al. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Ibid.* 1998; 114: 365–372.
27. Lin R.Y., Pesola G.R., Bakalchuk L. et al. Superiority of ipratropium plus albuterol over albuterol alone in the emergency department management of adult asthma: a randomized clinical trial. *Ann. Emerg. Med.* 1998; 31: 208–213.
28. Louw S.J., Goldin J.G., Isaacs S. Relative efficacy of nebulised ipratropium bromide and fenoterol in acute severe asthma. *S. Afr. Med. J.* 1990; 77: 24–26.
29. Lowry R., Wood A., Johnson T., Higenbottam T. Antitussive properties of inhaled bronchodilators on induced cough. *Chest* 1988; 93: 1186–1189.
30. Mazzei J.A., Torres J. Blind randomized cross-over comparative study of salbutamol and the combination fenoterol-ipratropium IK6 in patients with bronchial asthma. *Respiration* 1986; 50 (suppl.2): 313–317.
31. Morrison J.F., Pearson S.B., Dean H.G. Parasympathetic nervous system in nocturnal asthma. *Br. Med. J.* 1988; 296: 1427–1429.
32. Newnham D.M. Asthma medications and their potential adverse effects in the elderly: recommendations for prescribing. *Drug Saf.* 2001; 24: 1065–1080.
33. O'Driscoll B.R., Taylor R.J., Horsley M.G. et al. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989; 1: 1418–1420.
34. Ohnui T., Yanai M., Sekizawa K. et al. Effective site of bronchodilation by beta-adrenergic and anticholinergic agents in patients with chronic obstructive pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure with a new catheter. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 88–91.
35. Osmond M.H., Klassen T.P. Efficacy of ipratropium bromide in acute childhood asthma: a meta-analysis. *Acad. Emerg. Med.* 1995; 2: 651–656.
36. Philip-Joet F., Reynaud-Gaubert M., Sirou-Najou J.L., Arnaud A. Comparison of Berodual and salbutamol in asthma: a multicenter evaluation. *Respiration* 1990; 57: 379–383.
37. Plotnick L.H., Ducharme F.M. Should inhaled anticholinergics be added to β_2 -agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *Br. Med. J.* 1998; 317: 971–977.
38. Plotnick L.H., Ducharme F.M. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford, UK; 2002. Issue 2.
39. Rebuck A.S., Chapman K.R., Abboud R. et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am. J. Med.* 1987; 82: 59–64.
40. Rennard S.I. Combination bronchodilator therapy in COPD. *Chest* 1995; 107 (suppl): 171S–175S.
41. Rennard S.I., Serby C.W., Ghafouri M. et al. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials. *Ibid.* 1996; 110: 62–70.

42. Rodrigo G.J., Rodrigo C., Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am. J. Med.* 1999; 107: 363–370.
43. Rodrigo G.J., Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1862–1868.
44. Rodrigo G.J., Rodrigo C. The role of anticholinergics in acute asthma treatment: an evidence-based evaluation. *Chest* 2002; 121: 1977–1987.
45. Sheppard D., Rizk N.W., Boushey H.A. et al. Mechanism of cough and bronchoconstriction induced by distilled water aerosol. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 691–694.
46. Stoodley R.G., Aaron S.D., Dales R.E. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann. Emerg. Med.* 1999; 34: 8–18.
47. Summers Q.A., Tarala R.A. Nebulized ipratropium in the treatment of acute asthma. *Chest* 1990; 97: 425–429.
48. Sunyer J., Basagana X., Belmonte J., Anto J.M. Effect of nitrogen dioxide and ozone on the risk of dying in patients with severe asthma. *Thorax* 2002; 57: 687–693.
49. Tang O.T., Flatley M. A comparison of effects of inhaling a combined preparation of fenoterol with ipratropium bromide (Duovent) with those of fenoterol and salbutamol. *Postgrad. Med. J.* 1984; 60 (suppl.1): 24–27.
50. Tashkin D.P. Multiple dose regimens. Impact on compliance. *Chest* 1995; 107 (suppl.): 176S–182S.
51. Ullach M.I., Newman G.B., Saunders K.B. Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma. *Thorax* 1981; 36: 523–529.
52. Van Schayck C.P., Folgering H., Harbers H. et al. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Ibid* 1991; 46: 355–359.
53. Ward M.J. The role of anticholinergic drugs in acute asthma. In: Gross N., ed. *Anticholinergic therapy in obstructive lung disease*. London: Franklin Scientific Publication; 1993: 155–162.
54. Weber E.J., Levitt M.A., Covington J.K., Gambrioli E. Effect of continuously nebulized ipratropium bromide plus albuterol on emergency department length of stay and hospital admission rates in patients with acute bronchospasm: a randomized, controlled trial. *Chest* 1999; 115: 937–944.
55. Wolstenholme R.J., Shettar S.P. Comparison of a combination of fenoterol with ipratropium bromide (Duovent) and salbutamol in young adults with nocturnal asthma. *Respiration* 1989; 55: 152–157.
56. Yanai M., Ohnishi T. et al. Effective site of bronchodilation by antiasthma drugs in subjects with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87: 1080–1087.
57. Yao W., Wang G., Zhu H. et al. Effect of ipratropium bromide on airway and pulmonary muscarinic receptors in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2001; 114: 80–83.

Поступила 18.02.03

© ДВОРЕЦКИЙ Л.И., 2003

УДК 616.24–002–085.281

Л.И.Дворецкий

ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ММА им. И.М.Сеченова

Степень тяжести пневмонии является одним из важных факторов, определяющим прогноз, а также тактику антибактериальной и поддерживающей симптоматической терапии у данной категории пациентов. Частая декомпенсация сопутствующей и фоновой патологии при внебольничной пневмонии тяжелого течения (ВПТТ), более длительное пребывание больных в стационаре, нередкое развитие легочных и внелегочных осложнений — все это значительно удорожает стоимость лечения больных. Адекватная оценка тяжести заболевания и стратификация больных пневмонией по тяжести течения приобретает в этой ситуации первостепенное значение. Недооценка тяжести состояния влечет за собой неадекватное лечение, не отвечающее современным принципам терапии ВПТТ.

Основные проблемы, связанные с ВПТТ: декомпенсация сопутствующей патологии, трудности антибактериальной терапии, частое лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии, плохой прогноз,

высокая летальность, особенно среди госпитализированных больных, высокая стоимость лечения.

Традиционно больные пневмонией различались по степени тяжести на основании наличия и выраженности дыхательной недостаточности и интоксикации. С учетом трудности градации тяжести были предложены классификации, основанные преимущественно на количественных показателях, отвечающих большей объективности оценки тяжести заболевания. Наиболее удобной является оценка степени тяжести пневмонии на основании различных признаков, каждый из которых имеет определенную количественную характеристику (баллы) [7].

Оценке подлежат 20 параметров, из них 3 демографических, 5 характер и тяжесть сопутствующей патологии, 5 данные клинического исследования, 7 лабораторные показатели. В зависимости от количества баллов выделено 5 групп пациентов (классы риска). Приведенная шкала тяжести пневмонии, так называемая прогностическая шкала *PORT* (*Pneumo-*

nia Patient Outcomes Research Team), учитывает факторы риска неблагоприятного исхода и может служить ориентиром при решении вопроса о госпитализации. Больные I–III класса были прогностически относительно благоприятны с низким риском смертности (менее 1%), у больных IV класса риск смертности увеличивается до 9%, а у больных V класса — до 27%. Если пациенты, относящиеся к I–III классу, могут лечиться амбулаторно, то больные IV–V класса должны быть госпитализированы. Однако эта шкала имеет некоторые ограничения при выборе места лечения больных внебольничной пневмонией, так как не учитывает возможность ухода в домашних условиях, обострение и декомпенсация сопутствующих заболеваний, отсутствие данных лабораторных исследований в амбулаторных условиях.

Ниже приводятся основные критерии, требующие госпитализации больных пневмонией [17].

Таблица 1

Шкала оценки (в баллах) тяжести больных внебольничной пневмонией

Характеристика больных	Количество баллов
Возраст мужчин	Возраст в годах
Возраст женщин	Возраст в годах минус 10
Пребывание в доме престарелых	10
Злокачественные опухоли	30
Заболевания печени	20
Застойная сердечная недостаточность	10
Цереброваскулярные заболевания	10
Заболевания почек	10
Общемозговая симптоматика	30
Частота пульса выше 125 в 1 мин	10
Частота дыхания более 30 в 1 мин	20
АД _{сис} т ниже 90 мм рт.ст.	20
Температура тела ниже 35°C или выше 40°C	15
Гематокрит ниже 30%	30
pH ниже 7,35	30
Мочевина крови выше 10,7 ммоль/л	20
Глюкоза сыворотки выше 13,9 ммоль/л	20
Натрий сыворотки ниже 130 м-экв/л	10
pO ₂ ниже 60 мм рт.ст.	10
Плевральный выпот	10

Анамнез — пожилой и старческий возраст, иммуно-депрессивные состояния или иммунодепрессивная терапия, спленэктомия, тяжелая фоновая патология, злоупотребление алкоголя, алиментарная недостаточность

Объективные признаки — ментальные нарушения, АД_{сис}т ниже 90 мм рт.ст. и АД_{диаст} ниже 60 мм рт.ст., число дыханий более 30 в 1 мин.

Лабораторные и инструментальные данные — многодолевое поражение, SaO₂ < 90% или p_aO₂ < 8 кПа O₂, плевральный выпот, подозрение на абсцесс легкого, острая почечная недостаточность, число лейкоцитов ниже 4·10⁹/л, гематокрит ниже 30%, гипоальбуминемия (ниже 25 г/л).

Основные принципы лечения антибактериальной терапии ВПТТ: верификация степени тяжести пневмонии, обязательное лечение в стационаре, максимально быстрое начало антибактериальной терапии, выбор антибактериального препарата (препаратов), максимально перекрывающего вероятные возбудители пневмонии, выбор безопасного препарата, обязательное назначение препарата внутривенно, тщательное мониторирование состояния больного, своевременная смена препарата при отсутствии эффекта, использование ступенчатой антибактериальной терапии, адекватная симптоматическая и поддерживающая терапия.

При выборе первоначального антибиотика следует ориентироваться на наиболее частые возбудители ВПТТ, которыми считаются *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Legionella pneumophila*. В то же время такие возбудители, как *Mycoplasma pneumoniae*, *H.influenzae*, обычно не приводят к тяжелому течению пневмонии. По данным *M.Fine и соавт.* [6], наиболее высокая летальность при внебольничных пневмониях наблюдалась среди больных, у которых в качестве возбудителя были выделены *P.aeruginosa* (61,1%), *Klebsiella* (35,7%), *S.aureus* (31,8%), *Legionella pneumophila* (14,7%). В другом исследовании показано, что наиболее частым возбудителем пневмоний, потребовавшим госпитализации больных, а следовательно характеризующим тяжелое течение, являлись *S.pneumoniae* и *L.pneumophila* [15].

В условиях эмпирической антибактериальной терапии пневмоний ориентировка на наиболее вероятные возбудители ВПТТ приобретает основное значение при выборе первоначального антибактериального препарата. Назначаемый антибиотик должен перекрывать все возможные этиологически значимые возбудители. Если при внебольничных пневмониях легкого течения можно ограничиться назначением аминопенициллинов, в том числе и защищенных, или макролидов, то при ВПТТ оправдана комбинированная антимикробная терапия.

Практически все клинические рекомендации по лечению ВПТТ включают цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в сочетании с парентерально вводимыми макролидами (эритромицин, кларитромицин, спирамицин). Другой режим антибактериальной терапии ВПТТ включает назначение защищенных пенициллинов (амоксциллин/клаву-

лановая кислота) в сочетании с макролидами. Целеобразность комбинации бета-лактамов с макролидами при лечении ВПТТ обусловлена вероятностью легионеллезной пневмонии и трудностями ее этиологической верификации. Летальность при внебольничных пневмониях, особенно среди больных пожилого возраста, ниже при назначении комбинированной терапии цефалоспорины 2–3-го поколения в сочетании с макролидами по сравнению с монотерапией цефалоспорины 3-го поколения.

Введение в клиническую практику фторхинолонов нового поколения, обладающих высокой активностью против основных возбудителей пневмонии — грамположительных, грамотрицательных и атипичных микроорганизмов, дало основание использовать препараты этой группы (моксифлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин) для лечения ВПТТ [1]. Основной вопрос сводился к тому, возможна ли монотерапия ВПТТ с использованием респираторных фторхинолонов? К настоящему времени имеется целый ряд исследований, позволяющих оценить сравнительную клиническую и бактериологическую эффективность сочетанной антибактериальной терапии цефалоспорины или защищенными пенициллинами в сочетании с макролидами и антибактериальной монотерапии респираторными фторхинолонами [8].

Появление в клинической практике препаратов с высокой активностью по отношению к основным возбудителям пневмонии в различных лекарственных формах позволяет использовать эти антибактериальные препараты в режиме так называемой ступенчатой терапии.

Ступенчатая антибактериальная терапия представляет собой способ лечения, заключающийся в последовательной замене в максимально ранние, определяемые клинической ситуацией, сроки антибиотика, вводимого парентерально, на оральную форму того же или сходного по антимикробному спектру другого антибиотика.

Оправданность так называемой ступенчатой терапии заключается в возможности сокращения пребывания пожилого больного в стационаре с учетом неблагоприятных последствий госпитализации, переводе на более комфортное амбулаторное лечение, снижении стоимости лечения [1,18]. Клиническая обоснованность ступенчатой терапии ВПТТ заключается в возможности обязательного парентерального введения антибиотика, активного в отношении основных возбудителей ВПТТ, обеспечении и поддержании концентрации антибиотика в крови и легочной ткани при переходе на оральную форму, снижении риска возможных осложнений от парентерального

Таблица 2

Клиническая и бактериологическая эффективность ступенчатой терапии моксифлоксацином (400 мг парентерально с последующим переходом на 400 мг внутрь) в сравнении с другими препаратами

Авторы	Число больных	Препараты сравнения	Клинический эффект, %		Бактериологический эффект, %	
			Мо	Ср	Мо	Ср
<i>R.Finch и соавт., 2002</i>	638	АКК+КЛ	93	85	94	82
<i>S.H.Choudhri и соавт. 2000</i>	407	АЛТР ЛЕВ	Сопоставимый в обеих группах		—	—
<i>S.Larsen и соавт., 2000</i>	86	АЛТР ЛЕВ АМК + КЛ	95	94	96–My 93–Ch 100–Lg	97–My 92–Ch 83–Lg
<i>C.Grossman и соавт., 2001</i>	376	АЛТР ЛЕВ АМК+КЛ	88	83	—	—
<i>C.Grossman и соавт., 2001</i>	110	АЛТР	79	80	—	—
<i>C.Fogarty и соавт., 2001</i>	164	Нет	91 89 при PRSP		92	
<i>L.Mandel и соавт., 2001</i>	550 579	АЛТР ЛЕВ АМК±КЛ	Оценка переносимости			
<i>M.Drummond и соавт., 2001</i>	628	АМК±КЛ	93	85	—	—

Примечание. Мо — моксифлоксацин; Ср — препараты сравнения; АМК — амоксициллин/клавулановая кислота; КЛ — кларитромицин; АЛТР — алатровафлоксацин; ЛЕВ — левофлоксацин; My — микопlasма, Ch — хламидия, Lg — легионелла; PRSP — пенициллин-резистентный пневмококк.

введения (флебиты, гематомы), уменьшении сроков пребывания больного в стационаре, создании большей комфортности для пациента.

Критериями для перехода с парентерального на оральный путь введения антибиотиков следует считать нормальные показатели температуры на протяжении 2-кратного измерения за последние 16 ч, нормальное количество лейкоцитов или тенденцию к нормализации, субъективное улучшение (уменьшение кашля, одышки), стабилизацию показателей дыхания и гемодинамики, отсутствие признаков нарушения всасывания [18]. Оптимальными сроками перехода с парентеральной на оральную терапию являются 48–72 ч. Обычно переходят на оральную форму того же антибиотика, однако возможно назначение близкого к парентерально вводимому антибиотику (при отсутствии пероральной лекарственной формы препарата). Для обеспечения высокой комплаентности следует отдавать предпочтение антибиотикам с высокой биодоступностью и удобным режимом дозирования (1–2 раза в сутки). Таким требованиям отвечают современные респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин).

Наряду с клиническими очевидны и экономические преимущества ступенчатой терапии, заключающиеся в меньшей стоимости пероральной лекарственной формы препарата, уменьшении не прямых затрат на лечение (расходный материал, утилизация), снижение риска осложнений и затрат на лечение, сокращение сроков пребывания в стационаре.

К настоящему времени имеется целый ряд исследований, в которых был продемонстрирован клинический и микробиологический эффект респираторных фторхинолонов, не уступающий комбинации цефалоспоринов (цефтриаксон, цефуроксим аксетил) с макролидами (эритромицин) или тетрациклинами в рамках ступенчатой терапии ВПТТ [2,8,12,16]. Эти данные дают основание рассматривать респираторные фторхинолоны как препараты выбора при лечении ВПТТ.

В табл.2 приведены результаты исследования эффективности ступенчатой терапии моксифлоксацином в сравнении с другими препаратами (другие респираторные фторхинолоны, защищенные пенициллины в сочетании с макролидами или без).

В исследовании *R.Finch и соавт.* [5] изучалась сравнительная эффективность, безопасность и переносимость моксифлоксацина в дозе 400 мг внутривенно с последующим переходом на прием препарата внутрь с общей продолжительностью антибактериальной терапии 7–14 дней у больных внебольничной пневмонией, потребовавшей госпитализации. В группе сравнения оценивали результаты антибактериальной терапии амоксицином (внутривенно 1,2 г 3 раза в сутки с последующим переходом на прием внутрь в дозе 625 мг 3 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (или без него) в дозе 500 мг 2 раза в сутки внутривенно или внутрь. Клинический и бактериологический эффект оценивался на 5–7-й день



Рис. Алгоритм лечения больного внутрибольничной пневмонией с учетом тяжести заболевания.

лечения и через 21–28 дней после применения последней дозы исследуемых препаратов. Клиническая эффективность в группе больных, получавших моксифлоксацин, наблюдалась в 93,4%, а в группе сравнения — в 85,4% ($p=0,004$). Бактериологический эффект был зарегистрирован в 93,7 и 81,7% соответственно. Более высокая эффективность моксифлоксацина отмечалась независимо от тяжести пневмонии и включения в программу антибактериальной терапии кларитромицина. У больных, получавших моксифлоксацин, наблюдалось более быстрое снижение температуры и меньшая продолжительность пребывания в стационаре, более низкая летальность и меньшая частота побочных эффектов. Через 3 сут

после начала парентеральной терапии переход на оральный путь введения оказался возможным у 50,2% больных, получавших моксифлоксацин, и только у 17,8% пациентов в группе сравнения.

Приведенные данные свидетельствуют о клиническом и бактериологическом эффекте моксифлоксацина в режиме ступенчатой монотерапии сравнимом с другими препаратами, назначаемыми в ступенчатом режиме (алатрофлоксацин/тромафлоксацин, левофлоксацин, амоксициллин/клавулановая кислота в сочетании с макролидами) или о превосходящей эффективности моксифлоксацина. В некоторых исследованиях подчеркивается более быстрое наступление апирекции [5], сокращение сроков госпитализации [4]. Благоприятный клинический и бактериологический эффект моксифлоксацина, вполне сопоставимый с другими респираторными фторхинолонами и амоксициллин/клавулановой кислотой в сочетании с кларитромицином (или без него), наблюдался у больных атипичными пневмониями [13]. Обращает на себя внимание выраженная клиническая (89%) и бактериологическая эффективность моксифлоксацина при лечении ВПТТ, вызванной пенициллин-резистентным пневмококком [9].

Частота и выраженность побочных эффектов, в том числе изменение интервала $Q-T$, а также частота отмены препаратов была приблизительно одинаковой при лечении моксифлоксацином и препаратами сравнения [3,10,11,14].

Показано экономическое преимущество моксифлоксацина при лечении госпитализированных больных внебольничной пневмонией по сравнению с комбинированной терапией амоксициллин + кларитромицин в ступенчатом режиме. Более ранняя выписка больных, получавших моксифлоксацин, способствовала снижению затрат на лечение каждого больного в отдельных лечебных учреждениях Германии и Франции на 266 и 381 евро соответственно [3].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют об эффективности и безопасности ступенчатой терапии респираторными фторхинолонами, сопоставимой с результатами применения цефалоспоринов, амоксициллин/клавулановой кислотой в сочетании с макролидами при лечении ВПТТ. Эти результаты дают основание считать респираторные фторхинолоны, используемые в режиме ступенчатой терапии, адекватным средством лечения ВПТТ.

На рисунке представлен алгоритм ведения больных внебольничной пневмонией в зависимости от степени тяжести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлев С.В. Моксифлоксацин при тяжелой внебольничной пневмонии: первая возможность монотерапии? Пульмонология 2002; 3: 123–128.
2. Choudhri S.H., Hollister A.S., Haverstock D. et al. Safety and efficacy of sequential (IV to PO) moxifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. In: 1st International symposium on resistant gram-positive infections. San Antonio, Texas; 2000. Poster 1–14.
3. Drummond M., Finch R., Duprat-Lomon I. et al. Superior outcomes with moxifloxacin IV/PO amoxicillin/clavulanate ± claritromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. In: 41-st Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Chicago, Illinois; 2001. Poster 864.
4. Drummond M., Becker D., Hux M. et al. Earlier discharge of patients treated with moxifloxacin IV/PO monotherapy (MXF) versus amoxicillin/clavulanate (AMC) ± claritromycin (CLA) for community-acquired pneumonia (CAP) results in cost savings to the German and French healthcare systems. Eur. Respir. J. 2002; 20 (suppl.38): 561S.
5. Finch R., Schurmann D., Collins O. et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46 (6): 1746–1754.
6. File T.M., Sergeti G., Player R. et al. A multicenter randomised 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. Ibid. 1997; 41: 1965–1972.
7. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired-pneumonia. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 243–250.
8. Fine M.N., Smith M.F., Carson C.A. et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. J.A.M.A. 1996; 275: 134–142.
9. Fogarty C., Choudhri S.H., Haverstock D. et al. Efficacy of moxifloxacin for treatment of community-acquired pneumonia due to penicillin-resistant. In: 41-st Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Chicago, Illinois; 2001. Poster 854.
10. Grossman C., Choudhri S., Haverstock D. et al. Moxifloxacin intravenous-to-oral switch therapy for severe community-acquired pneumonia. In: Chest. Philadelphia, Pennsylvania; 2001. Poster 187.
11. Grossman C., Choudhri S., Haverstock D. et al. Moxifloxacin (IV/PO) for patients with severe community-acquired pneumonia. In: 39-th Annual meeting of the Infectious Disease Society of America. San Francisco, California; 2001. Poster 124.
12. Kahn J.B., Wiesinger A., Olson W.H. et al. Levofloxacin vs ceftriaxone sodium and erythromycin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia at high risk of mortality. In: Abstracts of 7-th International symposium on new quinolones. Edinburgh, UK; 2001. 45.
13. Larsen S., Choudhri S., Haverstock D. et al. Efficacy and safety of sequential (IV to PO) moxifloxacin for treatment of community-acquired pneumonia due to atypical pathogens. In: 41-st Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Chicago, Illinois; 2001. Poster 865.
14. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.E. et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 383–421.
15. Mandell L., Choudhri S.H., Kubin R. Safety assesment of sequeial IV/PO moxiflozacin in the treatment of patients with community-aquired pneumonia (CAP). In: 11-th European congress of clinical microbiology and infectious diseases. Istanbul, Turkey; 2001. Poster P863.
16. Norrby S.R., Petermann W., Willcox P.A. et al. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. Scand. J. Infect. Dis. 1998; 30: 397–404.
17. Ortqvist A. Treatment of community-aquired lower respiratory tract infections in adults. Eur. Respir. J. 2002; 20 (suppl.36): 40–53.
18. Ramirez J.A. Switch therapy in adult patients with pneumonia. Clin. Pulm. Med. 1995; 2: 327–333.

Поступила 14.02.03



В 2003 г. Вам предоставляется уникальная возможность получить современное образование под руководством экспертов Европейского респираторного общества (ERS).

ERS предоставляет Вам возможность принять участие в новых образовательных курсах по основным разделам современной респираторной медицины, которые помогут Вам совершенствовать свои знания и улучшить клиническую работу. Курсы основаны на клинических стандартах и современных научных знаниях в соответствии с идеями ежегодных конгрессов ERS.

Целью проведения курсов являются гармонизация знаний и обучение стандартам европейского здравоохранения. Каждый курс организован по инициативе всемирно известных специалистов и экспертов ERS и содержит сбалансированную информацию: лекционный материал, обсуждение особенностей лабораторной диагностики и свободные дискуссии с участниками по каждому представляемому разделу.

Легочная патология: клинические и рентгенологические корреляции при болезнях легких

Курс рассчитан на практикующих пульмонологов, врачей-ординаторов пульмонологических клиник, патоморфологов и рентгенологов. Он включает вводные лекции, дискуссии и клинические презентации на основе уникальных случаев клинической практики.

Разделы курса

- Общие и редкие патологические находки в легких;
- Диагностика болезней грудной клетки;
- Корреляция между клиническими проявлениями, гистопатологическими и рентгенологическими находками;
- Связь между легочной патологией и проявлениями расстройств дыхания;
- Диагностические процедуры и особенности терапии легочных заболеваний;
- Показания, методы и осложнения инвазивных процедур, включая бронхоскопию, биопсию плевры, операции на органах грудной клетки.

Место проведения: Будапешт, Венгрия. Август 2003 г., 4 дня.

Бронхоскопия

Трехдневная лекционная программа, включающая лекции, клинические демонстрации, отработку практических навыков на моделях, видеолaborаторные наблюдения нормальных и патологических эндоскопических находок и проведение бронхоальвеолярного лаважа. Курс предназначен для обучения навыкам бронхоскопии и введения в бронхологию специалистов, не владеющих указанными методами.

Разделы курса

- Бронхоскопия в диагностике инфекционного процесса;
- БАЛ: техника, показания к процедуре, подготовка жидкости для правильной диагностики;
- Подготовка и анестезия для терапевтической бронхоскопии;

- Техника деобструкции бронхов;
- Роль терапевтической бронхоскопии при раке легкого и метастатической карциноме;
- Отработка практических навыков.

Место проведения: Гераклион, Крит, Греция. Октябрь 2003 г., 3 дня.

Рак легких

Этот курс предназначен для ординаторов пульмонологических клиник и врачам-пульмонологам для получения современных знаний. Он предоставляет возможность полного базового обучения торакальной онкологии и последипломной стажировки врачей по современным аспектам ведения рака легких.

Разделы курса

- Клиническое представление;
- Современная верификация опухолевого процесса;
- Эндоскопическое лечение;
- Хирургия;
- Системная химиотерапия;
- Новые лекарственные препараты.

Место проведения: Лозанна, Швейцария. Ноябрь 2003 г., 3 дня.

Введение в детскую респираторную медицину

Этот интерактивный курс рассчитан на активное участие слушателей и включает разбор клинических случаев заболевания, ежедневные дискуссии по основным вопросам, обсуждение проблем, выдвигаемых участниками курса. Курс рассчитан на усовершенствование знаний специалистов по детской респираторной медицине и врачей-пульмонологов, заинтересованных в изучении детской респираторной медицины.

Разделы курса

- Имидж-диагностика в педиатрии;
- Легочные функциональные тесты;
- Хроническая дыхательная недостаточность у детей и ее лечение;
- Диагностика и лечение астмы на основе знаний доказательной медицины;
- Туберкулез у детей;
- Врожденные легочные заболевания;
- Муковисцидоз.

Место проведения: Барселона, Испания. Ноябрь 2003 г., 3 дня. Не упустите возможность совершенствования Ваших клинических знаний вместе с экспертами школы ERS.

Награды

В рамках 12-го ежегодного Конгресса ERS, проводившегося в сентябре 2002 г. в Стокгольме, работа А.Е.Баутина (Санкт-Петербург) "Сурфактантная терапия после операции по созданию анастомоза легкого" получила первую премию на конкурсе работ молодых ученых.

Aventis Pharma



www.tavanic.ru

главное — победа, а не участие

1

Таваник
удобный
антибиотик.
Эффективность
подтверждена
у 200 миллионов
пациентов

 **ТАВАНИК**
(левофлоксацин)

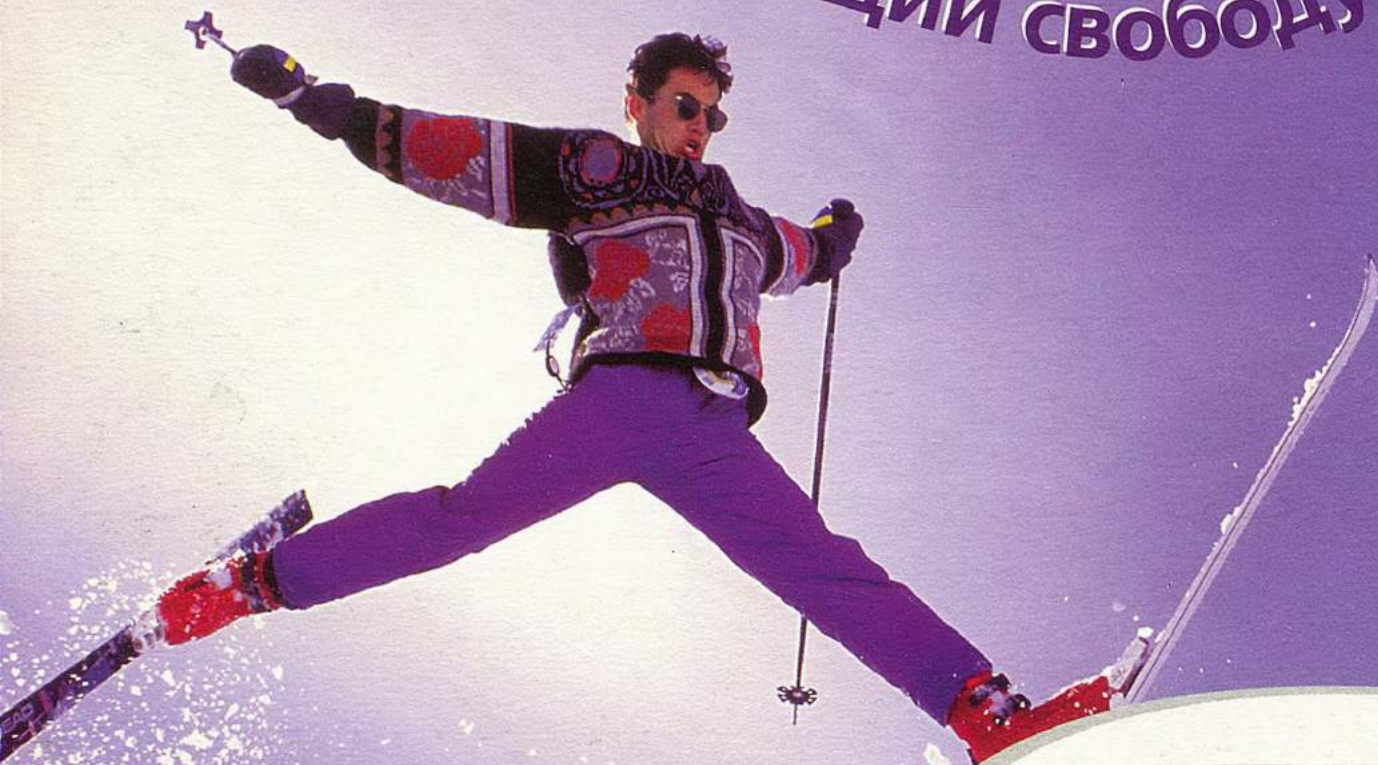
Серетид[™] Мультидиск[™]

Сальметерол / флутиказона пропионат

Подписной индекс – 73322

Для организаций – 80642

Контроль астмы, дающий свободу!



- 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