

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

## 2'2001



3  
1752509

Aventis Pharma



**КЛАФОРАН<sup>®</sup>**  
ЦЕФОТАКСИМ

Эталон  
в лечении  
тяжелых  
инфекций



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



## 2'2001

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

---

Основан в 1990 году

### **Редакционная коллегия журнала**

А.Г.Чучалин – главный редактор,

Н.А.Дидковский – зам. главного редактора,

Д.Г.Солдатов – ответственный секретарь,

О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе, Р.А.Григорьянц, И.С.Гущин,

И.Г.Даниляк, М.Н.Зубков, В.В.Игнатов, М.М. Илькович, С.Ю.Каганов,

Л.М.Клячкин, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров, Б.Л.Медников, А.А.Овчинников,

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

А.Л.Черняев, Н.Е.Чернеховская, Е.И.Шмелев

ас

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

"BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH" (Австрия)

"AVENTIS PHARMA" (Франция, Германия, США)

"NOVARTIS PHARMA" (Швейцария)

"GLAXOSMITHKLINE" (Великобритания)

Адрес редакции:

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

НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала "Пульмонология"

телефон/факс 465-48-77

E-mail: [pulmo@dol.ru](mailto:pulmo@dol.ru)

<http://www.pulmonology.ru>

Зав. редакцией Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ

Госуд. центр. мед. научная  
библиотека  
Министерства Здравоохранения СССР

1752509

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## Редакционная колонка

## Editorial column

## Передовая статья

## Editorial

Скулачев В.П. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-сенсоры легких и кровеносных сосудов и их роль в антиоксидантной защите организма . . . . .

6 Skulachev V.P. Hydrogen peroxide sensors in the lungs and blood vessels and their role in the human antioxidative defence

## Оригинальные исследования

## Original studies

Козлова Л.И. Хронические obstructивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики . . . . .

9 Kozlova L.I. Chronic obstructive lung disease and ischaemic heart disease: some aspects of functional diagnostics

Кароли Н.А., Ребров А.П. Изменения функционального состояния эндотелия у больных бронхиальной астмой на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента . . . . .

13 Karoli N.A., Rebrov A.P. Changes of endothelium functional status in bronchial asthma patients under the therapy with angiotensin-converting factor inhibitors

Ольбинская Л.И., Белов А.А., Цветкова О.А., Лакшина Н.А. Влияние бронхообструктивного синдрома на показатели суточного мониторирования артериального давления . . . . .

20 Olbinskaya L.I., Belov A.A., Tsvetkova O.A., Lakshina N.A. An influence of bronchoobstructive syndrome on parameters of arterial blood pressure daily monitoring

Федорова Т.А., Яблонский П.К., Буляница А.Л., Александрова Н.И., Илкович М.М., Новикова Л.Н., Симоненко Е.В., Степаненко Т.И. Возможности прогнозирования продолжительности жизни больных ИФА с целью уточнения показаний к трансплантации легких . . . . .

25 Fedorova T.A., Yablonsky P.K., Bulyanina A.L., Alexandrova N.I., Ilkovich M.M., Novikova L.N., Simonenko E.V., Stepanenko T.A. Opportunities for life expectancy prognosis to specify indications for lung transplantation in IFA patients

Жук Н.А., Калинина Е.Е., Цуканова Л.Г., Мудрик Н.Ф. Клинические аспекты реабилитации больных туберкулезом в амбулаторных условиях . . . . .

31 Zhuk N.A., Kalinina E.E., Tsukanova L.G., Mudrik N.F. Clinical aspects of outpatient rehabilitation of respiratory patients

Афанасова Н.А., Дегтярев В.А., Каплан М.А., Павлов В.В., Шахтарина С.В., Борисова Л.С. Цветовая дешифровка черно-белых рентгенограмм органов грудной полости в норме . . . . .

36 Afanasova N.V., Degtyarev V.A., Kaplan M.A., Pavlov V.V., Shakhtarina S.V., Borisova L.S. Colour identification of normal black-and-white chest radiograms

Воронин И.М., Белов А.М., Чучалин А.Г. Нарушения дыхания во время сна у пациентов с застойной сердечной недостаточностью . . . . .

40 Voronin I.M., Belov A.M., Chuchalin A.G. Sleep respiratory disorders in congestive heart failure patients

Двораковская И.В., Данилов Л.Н., Лисочкин Б.Г., Лебедева Е.С., Орлова Г.П., Малышев М.Е. Морфогенез экспериментального пылевого бронхита . . . . .

45 Dvorakovskaya I.V., Danilov L.N., Lisochkin B.G., Lebedeva E.S., Orlova G.P., Malyshev M.E. Natural history of experimental dust bronchitis

Лещенко И.В. Распространенность бронхиальной астмы в Свердловской области . . . . .

50 Leshchenko I.V. Bronchial asthma prevalence at Sverdlovsk region

Убайдуллаев А.М., Узакова Г.Т. Распространенность бронхиальной астмы в Узбекистане . . . . .

56 Ubaidullaev A.M., Uzakova G.T. Bronchial asthma prevalence in Uzbekistan

Радомский В.Т., Радомский Е.В. Оценка консервативного и оперативного лечения абсцессов легких с учетом имеющихся иммунных нарушений . . . . .

59 Radomsky V.T., Radomsky E.V. Evaluation of conservative and operative treatment of lung abscesses considering immune disorders

Макарова О.П., Шишкина Л.Н., Огиренко А.П., Насонова С.М., Чувакин С.Г. Клеточные реакции в легких при обострении хронических заболеваний органов дыхания . . . . .

63 Makarova O.P., Shishkina L.N., Ogirenko A.P., Nasonova S.M., Chuvakin S.G. Cell reactions in the lungs of patients with chronic respiratory diseases exacerbations

Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И., Абазова Ф.И., Петровская Ю.А., Сальников А.В. Некоторые аспекты резистентности к стандартной базисной терапии (результаты исследования в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой) . . . . .

69 Ogorodova L.M., Kobyakova O.S., Petrovsky F.I., Abazova F.I., Petrovskaya Yu.A., Salnikov A.V. Some aspects of therapy-resistance in patients with atopic moderate-to-severe asthma

Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Малахов А.Б., Лисицин М.Н., Снеговская М.Н., Малышев В.С. Ингаляционные кортикостероиды (пульмикорт) для небулайзерной терапии у детей . . . . .

74 Geppe N.A., Seliverstova N.A., Malakhov A.B., Lisitsin M.N., Snegotskaya M.N., Malyshev V.S. Inhaled corticosteroids (Pulmicort) for nebulized therapy of children

Безлепко А.В. Опыт длительного применения эrespала при лечении больных хроническим obstructивным бронхитом . . . . .

80 Bezlepko A.V. An experience of long-term use of Erespal in chronic obstructive bronchitis patients

Караулов А.В., Климов Э.В. Изменение гуморальных и секреторных факторов защиты при иммунотерапии часто и длительно болеющих детей . . . . .

85 Karaulov A.V., Klimov E.V. Changes of humoral and secretory defending factors against immunotherapy of children being frequently ill

## Обзоры

## Reviews

Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Беротек Н — новая форма бесфреонового дозированного аэрозольного ингалятора . . . . .

91 Sinopalnikov A.I., Klyachkina I.L. Berotec H is a new form of non-freon metered dose inhaler

Волкова К.И., Кокосов А.Н. СПИД, наркомания и материнство . . . . .

98 Volkova K.I., Kokosov A.N. AIDS, narcotic dependence and maternity

Лекции		Lectiоns
<i>Балаболкин И.И.</i> Применение антигистаминных препаратов при острых аллергических состояниях у детей . . . . .	107	<i>Balabolkin I.I.</i> Application of antihistamine drugs in acute allergic pathologies in children
<i>Верткин А.Л., Прохорович Е.А.</i> Возможности клинического применения ровамицина . . . . .	110	<i>Vertkin A.L., Prokhorovich E.A.</i> Opportunities of clinical application of Rovamycine
Дискуссии		Discussions
<i>Борисова О.Н., Венецова Ю.Л., Мельников А.Х., Хадарцев А.А.</i> Особенности внутрисердечной гемодинамики при заболеваниях органов дыхания и аллергиях . . . . .	114	<i>Borisova O.N., Venevtseva Yu.L., Melnikov A.Kh., Khadartsev A.A.</i> Peculiarities of intracardiac haemodynamics in respiratory diseases and allergoses
Заметки из практики		Practical notes
<i>Трубников Г.В., Калининченко Г.А., Шаратов В.В.</i> Хронический констриктивно-экссудативный перикардит у больного активным туберкулезом легкого; трудности диагностики . . . . .	118	<i>Trubnikov G.V., Kalinichenko G.A., Sharapov V.V.</i> Chronic constrictive-and-exsudative pericarditis in a patient with active lung tuberculosis; diagnostic problems
Юбилей		Anniversaries
<i>Дидковский Н.А.</i> (К 60-летию со дня рождения) . . . . .	122	<i>Didkovsky N.A.</i> By the 60th anniversary
Новое о лекарственных препаратах		Druh news
Новые данные подтверждают — Форадил (формотерола фумарат) улучшает качество жизни больных ХОБЛ . . . . .	123	New data confirm that Foradil (formoterol fumarate) improves quality of life of COPD patients
Некролог		Obituary
	125	
Хроника. Информация		Chronics. Information
	126	

## НА ОБЛОЖКЕ

### ИКОНА БОЖИЕЙ МАТЕРИ «УМЯГЧЕНИЕ ЗЛЫХ СЕРДЕЦ»

(празднование — в воскресенье на неделе Всех святых — в первое воскресенье после Троицы)

Эта икона Пресвятой Богородицы с давних времен всем известна и всеми почитается чудотворною. Но сведений о ней, к сожалению, никогда никаких не было, неизвестно даже, где и когда Она явилась. На иконе Мать Божия изображается одна, пронзенная семью мечами: три с правой стороны, три — с левой, а один меч посередине. Число "семь" в Священном Писании означает полноту, и на иконе семь мечей отразили всю полноту того горя, печали и боли сердечной, которые выпали на долю Пресвятой Богородицы. Эту икону еще называют "Симеоново проречение", поскольку она символизирует исполнение пророчества праведного старца Симеона: "Тебе Самой оружие пройдет душу".

Все прибегающие к ней с молитвою веры чувствуют, что при умягчении сердца умягчаются и облегчаются страдания душевные и телесные, и сознают, что, когда молятся пред нею за врагов своих, тогда смягчаются их враждебные отношения, уступая более великодушному чувству милосердия.

Эта икона является одной из святынь Серпуховского Высоцкого мужского монастыря, который основан в 1374 году.

До наших дней дошли прекрасные высказывания отцов Церкви, подвижников благочестия, посвященные этой Иконе: "Злополучен и жалок, кто далек от любви, — говорит преп. Ефрем Сирийский. — Он проводит дни свои в сонном бреду. И кто не станет плакать о том человеке, который далек от Бога, лишен света и живет во тьме?" В повседневной действительности гнев, раздражительность, вражда стали нашими постоянными спутниками. Трудно примирить враждующих, утишить потоки безудержного гнева. "Блажен человек, в котором есть любовь Божия, — говорит преподобный Ефрем Сирийский, — потому что он носит в себе Бога".

Слезная молитва Пресвятой Богородице чрез чудотворную Её икону "Умягчения злых сердец" способна совершить чудо. Где бессильны наши слова, сила Божией благодати, призванная чрез обращение к Божией Матери, верно умягчит "сердца злых человек" и дарует чувство мира и любви.

*Тропарь, глас 5-й*

*Умягчи наша злая сердца, Богородице, и напасти ненавидящих нас угаси, и всякую тесноту души наша разреши, на Твой бо святой образ взирающе, Твоим страданием и милосердием о нас умиляем и раны Твоя лобызаем, стрел же наших, Тя терзающих, ужасаемся. Не даждь нам, Мати Благосердая, в жестокосердии нашем и от жестокосердия ближних погибнути, Ты бо еси воистину злых сердец Умягчение.*

*Н.В.Панов, ст. науч. сотрудник Научно-исследовательского центра «Медицинский музей» РАМН*

---

## Редакционная колонка

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) нашли широкое применение в современной клинике. Их применение у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями позволило снизить риск смерти на 20–30%.

Основные фармакодинамические эффекты ингибиторов АПФ — снижение выраженности легочной гипертензии, благоприятное действие на эндотелиоциты, ослабление вазомоторной дисфункции эндотелия, повышение его антитромботического потенциала послужили основанием для применения этих препаратов у больных обструктивными заболеваниями легких и, в частности, у больных бронхиальной астмой.

Однако развитие сухого кашля, являющегося одним из наиболее частых побочных эффектов антагонистов АПФ, сдерживает их применение в пульмонологической практике. По данным литературы, частота данного побочного эффекта составляет от 0,7 до 19%.

Конкретным механизмом развития кашля при применении ингибиторов АПФ является повышение уровня тканевого брадикинина (последний расщепляется АПФ). Недавно было показано, что развитие кашля в ответ на прием ингибиторов АПФ может иметь генетическую обусловленность и связано с полиморфизмом гена-рецептора брадикинина В(2). Разработанный в последнее время новый класс препаратов, обладающий блокирующим действием на рецепторы ангиотензина II (вальсартан, телмисартан, лозартан и др.), лишен этого побочного эффекта. В случаях появления кашля, связанного с приемом ингибиторов АПФ, замена их на блокаторы рецепторов ангиотензина II приводит к исчезновению кашля. Изучению влияния ингибиторов АПФ на функциональное состояние эндотелия у больных БА посвящена статья Н.А.Кароли и А.П.Реброва, публикуемая в данном номере журнала.

Хотелось бы привлечь внимание читателя к передовой статье, написанной известным ученым В.П.Скулачевым, в которой рассмотрены строение и функция сенсорных систем, отслеживающих уровень активных форм кислорода ( $H_2O_2$ ) в нейроэпителиальных тельцах легкого и каротидных тельцах и играющих важную роль в антиоксидантной защите организма.

*Зам. главного редактора журнала "Пульмонология"  
заслуженный врач РФ, профессор Н.А.Дидковский*

© СКУЛАЧЕВ В.П., 2001

УДК [616.24+616.13/.14]-092

В.П.Скулачев

## $H_2O_2$ -СЕНСОРЫ ЛЕГКИХ И КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ И ИХ РОЛЬ В АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЕ ОРГАНИЗМА

Отдел биоэнергетики Института физико-химической биологии им.А.Н.Белозерского;  
МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва

У аэробных организмов кислород выполняет сразу несколько функций. Он является конечным акцептором электронов в дыхательной цепи, обеспечивая тем самым выполнение дыханием его основных функций в энергетике клетки и обмене веществ. Кроме того, кислород служит субстратом ферментов-оксигеназ, а также тех оксидаз, альтернативных цитохромоксидазе дыхательной цепи, которые в отличие от последней образуют не безобидную воду, а токсические активные формы кислорода (АФК): супероксид или перекись водорода. АФК в свою очередь могут использоваться организмом как орудие в борьбе с патогенными микробами либо как сигнал. В большинстве случаев — это сигнал к самоликвидации (запрограммированной смерти) органелл, клеток, органов или даже самого организма. АФК образуются также и неферментативно, за счет «паразитных» химических реакций одноэлектронного восстановления  $O_2$  переносчиками электронов дыхательной цепи и некоторыми другими природными восстановителями [1–3].

Существенно, что перекись водорода может восстанавливаться ионами  $Fe^{2+}$  или  $Cu^+$  до чрезвычайно опасного гидроксильного радикала ( $OH^\bullet$ ), способного окислять чрезвычайно широкий круг веществ, включая ДНК. Прежде всего именно этим обстоятельством обусловлена высокая токсичность АФК.

Высшие организмы располагают глубокоэшелонированной системой защиты от кислородной опасности. Одна из первых линий «обороны» состоит в снижении  $[O_2]$  в органах, тканях и клетках до уровня, насыщающего цитохромоксидазу, но недостаточного для образования АФК со сколько-нибудь заметной скоростью. Устройство цитохромоксидазы позволяет этому ферменту восстанавливать кислород при его концентрации даже в 100 раз меньше, чем  $[O_2]$ , в воде при нормальном атмосферном давлении. Что касается АФК, то их неферментативное образование тормозится при снижении  $[O_2]$  по закону действующих масс. Вот почему снижение внутриклеточной кон-

центрации  $O_2$  не сказывается на работе цитохромоксидазы, но сильно тормозит неферментативное одноэлектронное восстановление кислорода [1–4].

Стратегия организма состоит в том, что скорость подачи кислорода в ткани, будучи высокой в состоянии работы, должна быть резко понижена в период отдыха. Такой эффект достигается прежде всего уменьшением легочной вентиляции и сужением кровеносных сосудов.

Важно понимать, что для организма опасен не сам по себе молекулярный кислород, а активные формы его восстановления, прежде всего  $OH^\bullet$ . Поэтому логично было бы, на первый взгляд, иметь в организме какой-нибудь  $OH^\bullet$ -сенсор. Это, однако, невозможно из-за уже упомянутой выше чрезвычайной агрессивности  $OH^\bullet$ , который тотчас испортил бы такой сенсор. С другой стороны, можно было бы отслеживать уровень перекиси водорода — непосредственной предшественницы  $OH^\bullet$  в цепи реакций взаимопревращения АФК. По-видимому, именно этот путь и был выбран природой в ходе эволюции.

Уже нет сомнений в том, что млекопитающие обладают двумя  $H_2O_2$ -сенсорами, один из которых находится в нейроэпителиальных тельцах легкого и отвечает за сужение дыхательных путей при повышении уровня  $H_2O_2$  [5–7], а другой выполняет ту же функцию применительно к кровеносным сосудам, находясь в каротидных тельцах [8–10].

$H_2O_2$ -сенсор устроен следующим образом (рисунк). В процессе участвуют 2 независимые белковые системы, локализованные в плазматической мембране клеток упомянутых выше тел: NADPH-оксидаза и  $K^+$ -канал, активируемый перекисью водорода. Оксидаза идентична той, что найдена в плазматической мембране фагоцитов, где она образует  $O_2^{\bullet -}$  для борьбы с микробной инфекцией (обзор см. [11]). Фермент окисляет внутриклеточный NADPH, перенося электроны через мембрану на ее внешнюю сторону (в процессе участвуют ФАД и особый двугемовый цитохром *b*). Там происходит одноэлектронное вос-

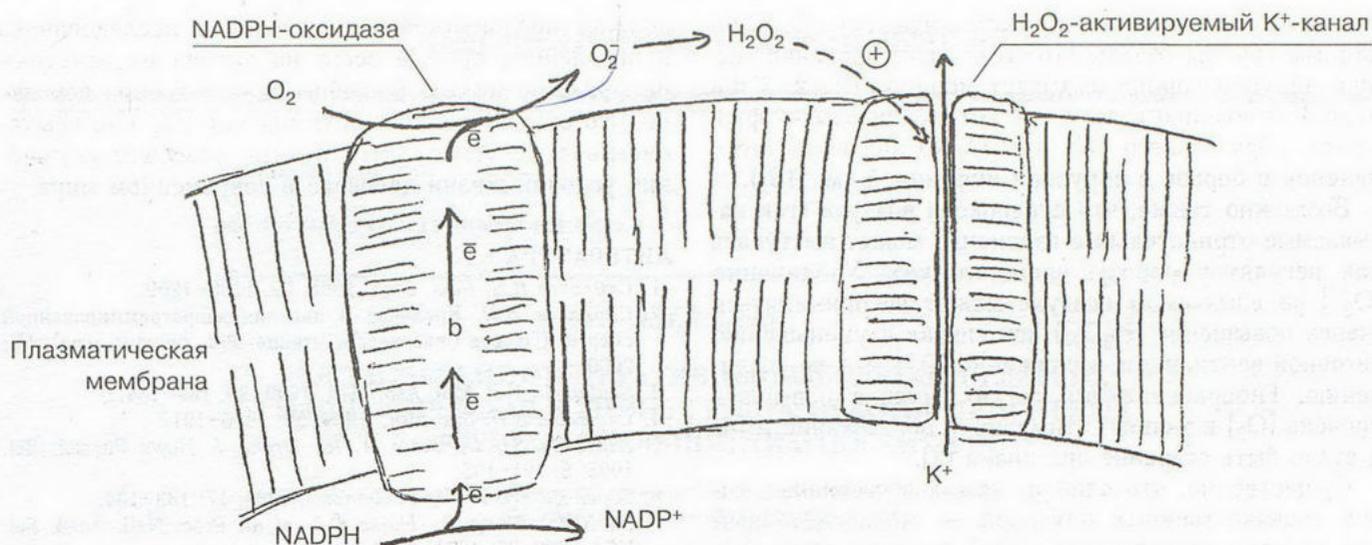


Рис. Устройство H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-сensors в плазматической мембране клеток нейроэпителиальных телец легкого и каротидных телец.

становление O<sub>2</sub> до O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Две молекулы O<sub>2</sub><sup>-</sup> дисмутируют с образованием O<sub>2</sub> и перекиси водорода, которая атакует снаружи устье K<sup>+</sup>-канала — второго компонента сенсора. В результате канал стабилизируется в своей открытой конформации. Если концентрация O<sub>2</sub> снижается, тормозится NADPH-оксидазная реакция, снижается уровень H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, K<sup>+</sup>-канал закрывается, что ведет к деполяризации плазматической мембраны, возбуждению клетки и выделению серотонина, который в случае легочных нейроэпителиальных клеток служит медиатором расширения воздушных путей (существенно, что указанные клетки, составляющие всего 1% от клеток легкого, расположены в местах ветвления этих путей). В каротидных тельцах вместо серотонина выделяются катехоламины, что характерно для периода работы, когда организм потребляет большое количество O<sub>2</sub> цитохром-оксидазой. С переходом в состояние покоя поглощение O<sub>2</sub> в тканях падает; его концентрация в крови растет и вследствие этого переход O<sub>2</sub> из легких в кровь уменьшается. В результате [O<sub>2</sub>] в области нейроэпителиальных клеток легких возрастает, [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] увеличивается, а K<sup>+</sup>-канал закрывается. Конечным следствием этих событий оказывается уменьшение поступления O<sub>2</sub> из-за сужения воздушных путей [8].

Общепринята точка зрения, что как нейроэпителиальные тельца легкого, так и каротидные тельца кровеносных сосудов есть органы, измеряющие концентрацию O<sub>2</sub> [8]. С этой точки зрения оказывается непонятным, почему O<sub>2</sub>-сенсор высших животных

устроен так сложно. Известно, что уже бактерии изобрели гораздо более простые O<sub>2</sub>-сенсоры, взаимодействующие непосредственно с кислородом\*.

Ситуация получает свое объяснение, если принять, что главная роль сенсорных систем млекопитающих — защита от кислородной опасности. Факт, что изменяется уровень H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, а не O<sub>2</sub>, позволяет организму более эффективно выполнять названную функцию. При таком устройстве сенсора сигнал на сужение воздушных путей и сосудов возникает из-за повышения [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] независимо от причины, вызвавшей это повышение. Такой причиной может быть не только рост [O<sub>2</sub>] из-за уменьшения потребления O<sub>2</sub> в тканях, но и активация там продукции H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> или торможение расщепления H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Выше сказанное означает, что любое нарушение в антиоксидантной системе организма влечет за собой включение такого эффективного защитного средства, как уменьшение подачи O<sub>2</sub> в ткани. Подобный ответ был бы невозможным, если бы мы использовали более простой O<sub>2</sub>-сенсор бактериального типа.

Схема, предложенная выше, может помочь в понимании целого ряда явлений из области физиологии и патологии окислительного обмена. Так, спазмы воздушных путей при воспалении легких могут быть следствием повышенной продукции O<sub>2</sub><sup>-</sup> NADPH-оксидазой лейкоцитов в очагах воспаления [11], что ошибочно принимается организмом как сигнал кислородной опасности. Такая же ситуация может сложиться и в результате активации ксантиноксидазы в

\* Например, один из них, найденный совсем недавно Аламом и сотрудниками у *Halobacterium salinarum* и *Bacillus subtilis*, состоит из двух доменов. Первый (175 аминокислотных остатков) гомологичен гемоглобину животных, а второй (с 222-й по 489-ю аминокислоту) очень похож на бактериальные метилакцептирующие белки, участвующие в хемотаксисе. Как полагают авторы, связывание O<sub>2</sub> гемосодержащим гемоглобиноподобным доменом вызывает конформационное изменение, передающееся во второй домен, который участвует в дальнейшей передаче сигнала к бактериальному жгутику [12]. Есть основания полагать, что гемосодержащие O<sub>2</sub>-сенсоры, связывающие кислород без его последующего восстановления, есть и у животных, но их роль состоит в регуляции процессов на уровне клетки, а не организма (обзоры см. [13–15]).

легочных тканях при вирусной инфекции. Так, по данным группы Маеды [16–18], инфицирование мышей вирусом гриппа вызывает мощную (на 2–3 порядка) активацию в легких ксантиноксидазы — фермента, образующего  $O_2^{\bullet-}$  и  $H_2O_2$  (о значении этого явления в борьбе с вирусной инфекцией см. [19]).

Возможно также, что супероксид воздуха (так называемые отрицательные аэроионы) может выступать как регулятор работы наших легких. Увеличение  $[O_2^{\bullet-}]$  во вдыхаемом воздухе может восприниматься (через повышение  $[H_2O_2]$ ) как сигнал к уменьшению легочной вентиляции, а снижение  $[O_2^{\bullet-}]$  — к ее увеличению. Гипервентиляция легких должна повышать уровень  $[O_2]$  в тканях, стимулируя образование АФК и стало быть старение организма [2].

Существенно, что один из самых агрессивных типов злокачественных опухолей — мелкоклеточный рак легкого представляет собой по сути дела продукт трансформации легочных нейроэпителиальных клеток. Клетки этого типа опухолей производят те же нейромедиаторы аминной и пептидной природы [20,21] и содержат как NADPH-оксидазу, так и  $H_2O_2$ -стимулируемый  $K^+$ -канал [8]. Более того, перерождение в опухоль зависит от кислорода [22].

Не исключено, что благоприятный эффект люстры Чижевского, недавно обсуждавшийся на страницах нашего журнала [23], также опосредован  $H_2O_2$ -сенсором нейроэпителиальных клеток легкого. Существуют свидетельства того, что в городских условиях концентрация  $O_2^{\bullet-}$  во вдыхаемом воздухе резко снижена из-за антиоксидантного действия продуктов распада резины и других полимерных материалов [24]. Нехватку супероксида в воздухе можно было бы восполнить за счет устройств, генерирующих  $O_2^{\bullet-}$ . В то же время следует проявить чрезвычайную осторожность при использовании таких устройств; из сказанного выше следует, что слишком высокий уровень АФК в легких может повлечь за собой катастрофические последствия вплоть до удушья из-за спазма легочных путей. Вот почему бытовому применению люстры Чижевского и подобных ей приборов

должно предшествовать тщательное исследование, направленное прежде всего на анализ их действия на функции легких. В любом случае весьма вероятно, что отслеживание и оптимизация  $[O_2^{\bullet-}]$  во вдыхаемом воздухе может быть важным резервом улучшения условий жизни человека в современном мире.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Скулачев В.П. Мол. биол. 1995; 29: 1199–1209.
2. Скулачев В.П. Кислород и явления запрограммированной смерти. (Первое Северинское чтение. Рос. биохим. о-во). М.; 2000.
3. Skulachev V.P. Mol. Asp. Med. 1999; 20: 139–184.
4. Скулачев В.П. Биохимия 1994; 59: 1910–1912.
5. Lopez-Barneo J., Benot A. R., Urena J. News Physiol. Sci. 1993; 8: 191–195.
6. Lopez-Barneo J. Trends Neurosci. 1994; 17: 133–134.
7. Fu X.W., Wang D., Nurse C.A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000; 97: 4374–4379.
8. Wang D., Youngson C., Wong V. et al. Ibid. 1996; 93: 13182–13187.
9. Youngson C., Nurse C., Yeager H., Cutz E. Nature 1989; 365: 153–155.
10. Wyatt C.N., Wright C., Bee D., Peers C. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995; 92: 295–299.
11. Jones O.T.G., Hancock J.T. In: Winyard P.G. et al., eds. Free radicals and inflammation. Basel: Birkhauser Verlag; 2000. 19–44.
12. Hou S., Larsen R.W., Boudko D. et al. Nature 2000; 403: 540–543.
13. Semenza G.L. Cell 1999; 98: 281–284.
14. Duchon M.R.J. Physiol. (Lond.) 1999; 516: 1–17.
15. Wenger R.H.J. Exp. Biol. 2000; 203: 1253–1263.
16. Akaike T., Suga M., Maeda H. Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 1998; 217: 64–73.
17. Akaike T., Ando M., Oda T. et al. J. Clin. Invest. 1990; 85: 739–745.
18. Маеда Х., Акаике Т. Биохимия 1998; 63: 1007–1019.
19. Скулачев В.П. Там же 1691–1694.
20. Gazdar A.F., Helman L.J., Israel M.A. et al. Cancer Res. 1988; 48: 4078–4082.
21. Moody T.W., Pert C.B., Gazdar A.F. et al. Science 1981; 214: 1246–1248.
22. Schuller H.M. Exp. Lung Res. 1991; 17: 837–852.
23. Норман Г.Э. Биохимия 2001; 66: 123–126.

Поступила 20.03.01

© КОЗЛОВА Л.И., 2001

УДК 616.24-036.12-072.7+616.127-005.4-072.7

*Л.И.Козлова*

## ХРОНИЧЕСКИЕ ОБСТРУКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Клинический санаторий "Барвиха" Медицинского центра Управления делами Президента,  
Московская область, Одинцовский район

CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE AND ISCHAEMIC HEART DISEASE:  
SOME ASPECTS OF FUNCTIONAL DIAGNOSTICS

*L.I.Kozlova*

### Summary

The aim of the study was an analyze of literal and some own data on a diagnostic problem of COPD in ischaemic heart disease (IHD) patients.

An assessment of diagnostic value of respiratory function examination, bicycle test, electrocardiography Holter's daily monitoring, electrocardiogram telemetry, and echocardiography was performed in 1554 patients with COPD accompanied by IHD. It was revealed that the most informative diagnostic method for ischaemic disorders in such patients is the dynamic electrocardiogram daily monitoring, especially in patients with severe ventilation disorders. A prevalence of combined arrhythmias and aberrations of ventricular complex on super-ventricular arrhythmias was recorded and thought to follow atrial-and-ventricular dyssynergy or ventricular asynergy. It was found that the earliest phenomena of intracardiac haemodynamic disorders in combined COPD and IHD patients were left atrium dysfunction and dilatation.

We suppose that a prognosis of the combined pathology generally depends on the left heart contractility. Beta-blokers caused a significant loss in the respiratory function and a formation of the pathologic syndrome of airways early expiratory closure. A correction of management of both the diseases consists of the early COPD and IHD diagnostics taking into account the interrelated features of cardiorespiratory functional status.

### Резюме

Анализ литературных и некоторых собственных данных по проблеме диагностических особенностей ХОБЛ у больных ИБС.

Проведена оценка диагностической значимости многолетних исследований респираторной функции, велоэргометрий, суточной ЭКГ по методу Холтера, телеметрии ЭКГ, эхокардиографии у 1554 больных ХОБЛ в сочетании с ИБС. Выявлено, что наиболее информативным методом диагностики ишемических нарушений у подобных больных является динамическое суточное мониторирование ЭКГ, особенно при наличии тяжелых вентиляционных расстройств. Зарегистрировано преобладание сочетанных нарушений ритма и наличие абберантности желудочковых комплексов при наджелудочковых аритмиях, по-видимому, вследствие предсердно-желудочковой дис- или асинергии желудочков. Установлено, что наиболее ранним проявлением нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС служит дисфункция левого предсердия и его дилатация.

Высказано предположение, что прогноз сочетанной патологии в большей степени зависит от состояния сократимости левого желудочка. При лечении бета-блокаторами зарегистрированы значительные потери дыхательных функций и формирование патологического синдрома раннего экспираторного закрытия дыхательных путей. Оптимизация коррекции терапии обоих заболеваний состоит в ранней диагностике ИБС и ХОБЛ с учетом взаимообусловленных особенностей функционального состояния кардиореспираторной системы.

ХОБЛ и ИБС — наиболее распространенные заболевания населения экономически развитых стран. В сочетании они составляют около 62% в структуре заболеваемости больных старших возрастных групп. В специальной литературе обсуждается проблема дальнейшего роста количества больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ. В возникновении этих заболеваний большую роль играют генетическая предрасположенность и общие факторы риска. К факторам риска относятся неблагоприятные условия окружающей среды, курение (как активное, так и пассивное), профессиональные вредности, алкоголизм, пожилой возраст, мужской пол [1]. Табакокурение наиболее агрессивный фактор риска. Мишенью обоих заболеваний в этом случае является респираторная зона легких.

Некоторые авторы считают общим для обоих заболеваний увеличение легочного шунта: за счет анатомического шунта и неравномерности вентиляции у больных ХОБЛ и альвеолярного шунта при левожелудочковой недостаточности и диффузионных нарушениях у больных ИБС.

Следует отметить, что взаимное прогрессирование ИБС и ХОБЛ основывается и на общности некоторых звеньев патогенеза: формирование вторичной легочной артериальной гипертензии увеличивает нагрузку на правые отделы сердца и левое предсердие, ухудшая тем самым состояние коронарного резерва, что усиливает ишемию миокарда обоих желудочков и ведет к прогрессированию коронарной и легочно-сердечной недостаточности.

Целью этой статьи явился анализ современных данных по проблеме особенностей ХОБЛ у больных ИБС и собственного 15-летнего мониторинга более чем 1500 подобных больных, прослеженных нами от минимальных нарушений до формирования значительных патологических отклонений функций.

Необходимость публикации этой работы продиктована тем, что тема сочетанной патологии ХОБЛ и ИБС в отечественной литературе обсуждается крайне недостаточно.

Основные направления дискуссии, ведущейся по этой теме, можно сформулировать следующим образом: 1) трудности ранней диагностики ИБС у больных ХОБЛ; 2) особенности нарушений сердечного ритма у больных ХОБЛ и ИБС; 3) расстройства гемодинамики малого круга и сократимости миокарда у больных с сочетанной патологией; 4) возможность применения бета-блокаторов у больных ИБС при наличии ХОБЛ.

Многие авторы [2–6] высказываются о значительных трудностях диагностики ИБС у больных ХОБЛ в связи с отсутствием четких корреляций между клинической картиной ИБС и результатами инструментальных исследований. ИБС часто протекает атипично, на первый план выступают не типичный коронарный синдром, а признаки диспноэ. Считается, что одним из факторов, способствующих атипичному

течению ИБС у больных ХОБЛ, является хроническая гипоксемия, повышающая порог болевой чувствительности. Этим объясняют, в частности, что у больных ХОБЛ чаще встречаются безболевые формы ишемии миокарда. По данным разных авторов, это происходит в 66,7–84,4% случаев.

Общепризнано, что при типичном течении ИБС со стенокардией рутинные инструментальные методы (телеметрия, суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрия, эхокардиография) позволяют диагностировать ИБС в 75% случаев, а при сочетании с ХОБЛ процент успешной диагностики значительно снижается. Полагают, что тяжелое течение ХОБЛ может нивелировать имеющуюся коронарную болезнь сердца [2].

В таких ситуациях наиболее информативным может стать тщательный мониторинг обоих заболеваний с целью более раннего выявления патологических отклонений функций. Мы считаем, что обычными инструментальными методами (суточной динамической ЭКГ, телеметрией и эргометрией) даже на фоне индивидуализированной терапии, когда пациенты не предъявляют активных жалоб, в процессе тщательных многолетних исследований можно выявлять ишемические нарушения у 27,1% таких больных методом эргометрии, у  $36,95 \pm 10,7\%$  больных при холтеровском мониторировании ЭКГ и у  $10,92 \pm 4,23\%$  больных методом телеметрии.

Таким образом, у больных с сочетанной патологией наиболее информативным является метод суточного мониторирования ЭКГ, при котором пациенты независимо от предостережений врача стараются проявить наибольшую физическую активность. Во время же эргометрии и телеметрии врачом учитываются все показания для прекращения нагрузочной пробы, тем более, что при наличии тяжелых вентиляционных расстройств ( $ОФВ_1 < 50\%$ ) трудно рассчитывать на достоверность нагрузочных проб из-за почти постоянной одышки.

Вопрос о влиянии нарушений сердечного ритма и проводимости на состояние респираторной системы у больных с сочетанной патологией почти не освещается в русскоязычной медицинской литературе. В то же время отдельные авторы указывают на частоту имеющихся нарушений ритма у этих больных: от 80,1 до 96,7%. В качестве пусковых механизмов нарушений ритма сердца у больных с сочетанной патологией обсуждаются: повышенный тонус блуждающего нерва, контролирующего синусовый узел; плотность бета-адренорецепторов и холинорецепторов бронхиально-сосудистой системы, гипоксия (проводящая система сердца особенно чувствительна к недостатку кислорода), длительность приема бронхолитиков и бета-блокаторов, наличие зон асинергии и гипервозбудимость миокарда.

В более ранних работах большинство авторов на примере больных бронхиальной астмой ставили на 1-е место по частоте регистрации наджелудочковые

нарушения ритма, подчеркивая, что желудочковые аритмии встречаются гораздо реже. Позднее исследователи все чаще упоминают о значительной роли и распространенности желудочковых нарушений ритма у больных ХОБЛ (в отдельных работах до 83%), в том числе желудочковой тахикардии до 22 ударов в 1 мин, наджелудочковым нарушениям ритма отводят лишь 69% [7].

Наши собственные данные, основанные на многолетнем наблюдении многих подобных больных, говорят о преобладании у таких больных ( $55,0 \pm 8,7\%$ ) сочетанных нарушений ритма: наджелудочковых и желудочковых. Преимущественно наджелудочковые нарушения ритма регистрировались лишь в  $37,8 \pm 2,1\%$  случаев, а желудочковые — в  $7,2 \pm 2,1\%$ . Наджелудочковые аритмии чаще были связаны с нарушением автоматизма синусового узла и подчиненных водителей ритма: синусовой тахикардией, синусовой аритмией, синусовой брадикардией, неполной атриовентрикулярной диссоциацией из-за выраженной синусовой брадикардии с захватом желудочков. При наличии ИБС компенсаторные способности основного водителя ритма ограничены ("слабость синусового узла"), поэтому частота сердечных сокращений не всегда адекватна степени гипоксии и компенсаторная синусовая тахикардия сменялась синусовой аритмией и брадикардией. Наиболее часто регистрировалась миграция наджелудочкового водителя ритма в "чистом" виде или как составной элемент синдрома слабости синусового узла, ускоренные предсердные и наджелудочковые ритмы, наджелудочковая экстрасистолия, предсердная блокированная экстрасистолия и значительно реже пароксизмы трепетания и фибрилляции предсердий.

Мы считаем, что особенностью наджелудочковых эктопических ритмов у больных с сочетанной патологией является аберрация их желудочковых комплексов по типу блокад ножек пучка Гиса: неполной и полной блокады правой ножки, неполной блокады обеих левых ветвей. Эти изменения можно объяснить появлением функциональных блокад ножек вследствие предсердно-желудочковой диссинергии или асинергии работы желудочков. Попытка провести корреляционный анализ зависимости топики и тяжести наджелудочковых нарушений ритма от выраженности вентиляционных расстройств не привела к положительным результатам. Больные с тяжелыми расстройствами дыхания могут иметь лишь единичные наджелудочковые экстрасистолы, а пациенты с умеренными и незначительными нарушениями вентиляции — весь спектр наджелудочковых аритмий.

Желудочковые нарушения ритма различных градаций (по *B.Low* и *V.Wolf* в модификации *M.Ryan*, 1975 г.) регистрировались нами преимущественно у больных, перенесших обширные инфаркты миокарда (в 80% случаев): первой градации — в 38,7% случаев, второй — в 29,1% случаев, третьей градации — у 3,2% больных, 4А — у 12,9% больных, 4Б — у

3,2% и пятой градации (короткие пробежки желудочковой тахикардии) — у 12,9% обследованных больных.

Нарушения сердечного ритма и проводимости, развивающиеся на фоне ИБС, нередко оказывают значительное отрицательное влияние на гемодинамику. Например, желудочковые нарушения ритма усугубляют диастолическую дисфункцию желудочков вследствие уменьшения времени диастолического наполнения. В свою очередь, значительные замедления сердечного ритма приводят к снижению сердечного выброса. При мерцательной аритмии из-за отсутствия эффективных сокращений предсердий и ритмических сокращений желудочков происходит недостаточное опорожнение предсердий, что влечет за собой легочную гиперволемию и гипертонию малого круга, и самым неблагоприятным образом отражается на функции внешнего дыхания.

В последние годы расстройствам гемодинамики малого круга у больных ХОБЛ посвящено немало исследований. Устоялось представление о том, что по мере прогрессирования хронического обструктивного заболевания нарастает легочная гипертензия, вызывающая перегрузку и гипертрофию правого желудочка с последующей его декомпенсацией. Расстройствам легочной гемодинамики и сократительной функции правого желудочка отводят решающую роль в неблагоприятном прогнозе ХОБЛ. Другие авторы считают, что значение легочной гипертензии при хронических обструктивных заболеваниях сильно преувеличено. Имеются основания полагать, что симптомы сердечной декомпенсации при обструктивной легочной патологии могут быть связаны с сопутствующей сердечной патологией (например ИБС, гипертоническая болезнь). Наблюдения показывают, что у больных обструктивным синдромом легочная гипертензия развивается не всегда, она незначительна и подвержена колебаниям, прогрессирует медленно. Правый желудочек способен сохранять свою функцию при значительной гипертензии много лет. Истинная недостаточность правого желудочка наблюдается очень редко, чаще она обусловлена сопутствующей сердечной патологией [8,9].

Анализ собственных данных позволяет сказать о том, что у больных ИБС при сочетании ее с ХОБЛ важное влияние на гемодинамику оказывает состояние левых камер сердца. В процессе многолетних ультразвуковых исследований мы регистрировали в качестве наиболее ранних изменений гемодинамики нарушения функции левого предсердия с увеличением его объема и признаки диастолической дисфункции левого желудочка. Позднее появлялись признаки дилатации правого желудочка, еще позже — признаки гипертрофии его и дилатации правого предсердия. В наблюдаемой группе больных с сочетанной патологией мы не регистрировали высоких цифр легочной гипертонии (среднее давление, определяемое ультразвуковым методом, рассчитываемое по форму-

ле *Kitabataka*, не превышало 40 мм рт.ст.), что согласуется с современными данными литературы. Тяжесть клинических проявлений и прогноз в значительной мере, на наш взгляд, зависят от степени нарушения сократимости левого желудочка.

Следующая проблема сочетанной патологии продиктована необходимостью комбинации лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ и ИБС. Исследование функции дыхания у больных с сочетанной патологией выявляет ряд особенностей, характерных только для этой патологии, и нередко они провоцируются избыточным приемом различных препаратов, в частности комбинацией бета-блокаторов и ингибиторов АПФ. Например, при длительном лечении бета-блокаторами и ингибиторами АПФ у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС мы регистрировали значительные среднегодовые снижения дыхательных функций, превышающие их физиологическую редукцию. Мы отмечали также более раннее вовлечение в патологический процесс респираторного отдела легких с формированием стойкого синдрома раннего экспираторного закрытия мелких дыхательных путей.

Следует подчеркнуть, что существенные нарушения дыхательных функций при многолетнем комбинированном лечении бета-блокаторами и ингибиторами АПФ регистрируются и у больных "чистой" ИБС без легочной патологии (по нашим данным в 71,4% случаев). Но они могут быть приостановлены при отмене препарата. Кроме того, у больных "чистой" ИБС при многолетнем лечении бета-блокаторами может нарушаться паттерн дыхания из-за значительного уменьшения дыхательного объема, что формирует рестриктивный компонент вентиляционных нарушений. Это сочетается со значительным снижением диффузионной способности легких.

Эти данные перекликаются с данными специальной литературы о развитии легочных фиброзов у больных ХОБЛ и ИБС, длительно принимающих бета-адреноблокаторы.

Формирование патологического синдрома раннего экспираторного закрытия мелких дыхательных путей у больных ХОБЛ и ИБС может служить критерием для уменьшения дозы бета-блокаторов, отмены их или пересмотра эффективности применяемых бронхорасширяющих препаратов.

Знание механизма этого синдрома может расширить диагностические возможности и в другой области наблюдения больных с сочетанной патологией. Специально для данной работы нами были проанализированы результаты 86 исследований дыхательных функций у больных с сочетанной патологией: ХОБЛ и ИБС с наличием у них синдрома "перекреста"

(*overlap syndrom*) — сочетания бронхиальной обструкции, характерной для ХОБЛ, с ночным апноэ.

Оказалось, что у всех пациентов, имеющих тяжелые и средней тяжести нарушения ночного сна в виде обструктивного апноэ, регистрировался синдром раннего экспираторного закрытия дыхательных путей. У части больных мы провели полное исследование функции внешнего дыхания до и после применения аппаратного лечения СРАР. В случаях успешного лечения синдром раннего экспираторного закрытия дыхательных путей значительно уменьшался и у части больных вообще не регистрировался. По-видимому, наличие этого синдрома может явиться одним из методов контроля эффективности лечения сонного обструктивного апноэ.

Вполне понятно, что проблема сочетанной патологии сложна, многообразна и недостаточно изучена. Выявленные нами функциональные особенности больных с сочетанной патологией естественным образом вытекают из многолетнего наблюдения многих больных и потому имеют практическое приложение. Врачи могут добиваться хороших результатов в лечении больных с сочетанной патологией: ХОБЛ и ИБС, при соблюдении необходимого условия — активного раннего выявления нарушенных функций легких и сердца и назначения адекватной, с учетом повреждающего действия препарата, терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Болезни легких курящего человека. Тер. арх. 1998; 3: 5–13.
2. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Афанасьева И.А., Федорова С.И. Ранняя диагностика ишемической болезни сердца у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Там же 1999; 9: 52–56.
3. Petrov D. The clinico-diagnostic and therapeutic problems of patients with bronchial asthma combined with ischaemic heart disease. Vntr. Boles. 1989; 28 (6): 21–25.
4. Behar S. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. Am. J. Med. 1992; 93 (6): 637–641.
5. Toren K. Do patients with severe asthma run an increased risk from ischaemic heart disease? Int. J. Epidemiol. 1996; 25 (3): 617–620.
6. Jousialahti P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease [see comments]. Lancet 1996; 348 (9027): 567–572.
7. Shih H.T. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. Chest 1988; 94 (1): 44–48.
8. Путов Н.В., Егурнов Н.И. Легочное кровообращение в норме и патологии. В кн.: Палеев Н. Р. (ред.) Болезни органов дыхания. М.: Медицина; 1989; т. 1: 177–193.
9. Bishop T.M. Оказывает ли легочная гипертензия влияние на прогноз больных хроническим обструктивным легочным заболеванием? Cor et Vasa 1985; 27: 173–178.

Поступила 30.10.2000

*Н.А.Кароли, А.П.Ребров*

**ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ  
У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ  
ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

Саратовский государственный медицинский университет

**CHANGES OF ENDOTHELIUM FUNCTIONAL STATUS IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS  
UNDER THE THERAPY WITH ANGIOTENSIN-CONVERTING FACTOR INHIBITORS**

*N.A.Karoli, A.P.Rebrov*

**Summary**

The aim of this work was to assess an effect of angiotensin-converting factor (ACF) inhibitors on the anti-thrombogenic and vasoregulating activity of vascular wall in bronchial asthma (BA) patients. This opened, controlled and randomized study involved severe steroid-dependent bronchial asthma patients. Two patients' groups were separated using the randomization method. Captopril, which is an angiotensin-converting factor inhibitor, was applied in a complex therapy of 25 steroid-dependent bronchial asthma patients (the 1st group). The 2nd group patients (25 persons) did not receive angiotensin-converting factor inhibitors. Antithrombogenic (anti-aggregating, anti-coagulating, fibrinolytic) and vasoregulating activities of vascular walls were investigated. It was found that the treatment with captopril improved antithrombogenic, mainly anti-aggregating, endothelium activity, increased the blood anti-thrombin reserve and reduced a severity of a skin hemorrhagic syndrome. After 2-week therapy with Capoten the vasoregulating activity of the vascular wall did not improve significantly. The difference in a rate of solving the antithrombogenic and vasoregulating endothelium functions disorders in bronchial asthma patients received and did not receive Capoten proves the administration of ACF inhibitors to be reasonable in a complex therapy of severe bronchial asthma patients under long-term use of systemic corticosteroids, especially when steroid vasculitis develops.

**Резюме**

Целью работы явилась оценка влияния ингибиторов АПФ на состояние антитромбогенной и вазорегулирующей активности стенки сосудов у больных бронхиальной астмой (БА). В открытое контролируемое рандомизированное исследование включены больные с тяжелой стероидозависимой БА. Методом рандомизации было выделено 2 группы пациентов. В комплексной терапии 25 пациентов со стероидозависимой астмой (1-я группа) использовали ингибитор АПФ каптоприл. Больным 2-й группы (25 пациентов) ингибитор АПФ не назначали. Изучали антитромбогенную (антиагрегационную, антикоагулянтную, фибринолитическую) и вазорегулирующую активности стенки сосудов. Установлено, что на фоне терапии каптоприлом улучшается антитромбогенная, преимущественно антиагрегационная, активность эндотелия, повышается антитромбиновый резерв крови, уменьшается выраженность кожного геморрагического синдрома. Не выявлено значимого улучшения вазорегулирующей активности сосудистой стенки на фоне двухнедельной терапии капотеном. Выявленные различия в темпе устранения нарушений антитромбогенной и вазорегулирующей функции эндотелия у больных БА, принимающих и не принимающих капотен, свидетельствуют о целесообразности применения ингибиторов АПФ в комплексной терапии больных тяжелой астмой, при длительном печении системными глюкокортикостероидами (ГКС), особенно при развитии стероидного васкулита.

Эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем клеток, выстилающим все сосуды организма человека. Эндотелиальные клетки, специфически реагируя на различные молекулярные сигналы, генерирующиеся как локально, так и дистантно, выполняют многообразные функции, в том числе транспортные, барьерные; участву-

ют в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе разнообразных цитокинов, ангиогенезе; регулируют процессы свертывания крови и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммуновоспалительные реакции. Активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов. Очевидно, что

оценка состояния эндотелия имеет важное клиническое значение. При бронхиальной астме (БА) вследствие влияния таких факторов, как гипоксия, повышенное содержания различных биологически активных веществ, включая цитокины, лейкотриены и др., складываются "благоприятные" условия для развития эндотелиальной дисфункции. В литературе имеются указания на изменения состояния микроциркуляторного русла у больных БА, которые носят распространенный характер, затрагивают все отделы микроциркуляторной системы и обнаруживаются на ранних стадиях заболевания [2,17–19]. В современной клинике нашли широкое применение ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), многофакторное действие которых до конца не раскрыто. В то же время существуют данные об их благоприятном влиянии на функциональное состояние эндотелиоцитов, что проявляется в ослаблении вазомоторной дисфункции эндотелия и повышении его антитромбогенного потенциала. Основанием для клинического применения ингибиторов АПФ как препаратов, влияющих на функциональную активность стенки сосудов, послужили данные о механизмах их действия, а также результаты исследований их влияния на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [3,9,31–33]. Потенциальные вазопротективные эффекты ингибиторов АПФ включают антипролиферативное и антимигранционное влияние на гладкомышечные клетки, нейтрофилы и макрофаги, модифицирующее воздействие на функцию эндотелия, антиагрегационные эффекты, действие на систему фибринолиза. Исследование влияния терапии ингибиторами АПФ на функцию эндотелия *in vivo* представляет особый интерес. До сих пор данные по этому вопросу недостаточны, вероятно, из-за того, что количественное определение эндотелиальной функции требует использования инвазивных исследований. Неинвазивные методы исследования (например, использование ультразвука высокого разрешения) пока еще используются достаточно редко как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Изучению влияния этой группы препаратов на эндотелиальную дисфункцию посвящен ряд клинических исследований, часть из которых указывает на их положительное влияние на эндотелийзависимую регуляцию сосудистого тонуса, уменьшение структурных изменений стенки сосудов [3,4,6,10,23,32]. В то же время существуют работы, которые не показали значимого улучшения вазорегулирующей функции эндотелия при использовании ингибиторов АПФ [25,27,28]. Большинство работ, описывающих влияние ингибиторов АПФ на эндотелиальную дисфункцию, посвящены исследованию влияния препаратов на вазорегулирующую активность сосудистой стенки у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, артериальная гипертензия). Недостаточно работ, посвященных клиническому изучению влияния ингибиторов АПФ на систему ге-

мостаза и, в частности, на антитромбогенную активность сосудистой стенки и функциональное состояние тромбоцитов [8,14,31].

Цель работы — оценить влияние ингибиторов АПФ на состояние антитромбогенной и вазорегулирующей активности стенки сосудов у больных БА.

В открытом контролируемом рандомизированном исследовании включены больные БА, поступившие в пульмонологическое отделение стационара, в возрасте от 20 до 60 лет. Критериями исключения являлись клинические проявления атеросклероза (ИБС, инсульт, атеросклероз сосудов нижних конечностей), наличие тяжелой артериальной гипертензии (АД диастолическое более 105 мм рт. ст.), сахарного диабета, хронической почечной и печеночной недостаточности, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы в фазе обострения, прием контрацептивов.

Методом рандомизации были выделены 2 группы пациентов. В комплексной терапии 25 пациентов со стероидозависимой астмой (1-я группа) использовался ингибитор АПФ каптоприл ("Капотен", АО "Акрихин", Россия). Суточная доза препарата подбиралась индивидуально. Начальная доза составляла 12,5 мг/сут. Через 3 дня при удовлетворительной переносимости и АД систолическом не менее 110 мм рт.ст. доза препарата увеличивалась в 2 раза. При сохранении удовлетворительного самочувствия дальнейшего увеличения дозы не проводили. Средняя суточная доза капотена составила  $24,70 \pm 1,95$  мг. В комплексной терапии 25 пациентов (2-я группа) ингибитор АПФ не применялся. Как видно из табл.1, клиническая характеристика и тяжесть состояния больных в группах при поступлении в стационар были одинаковыми.

Все больные получали базисную терапию пероральными системными глюкокортикостероидами (ГКС). В первые 3 дня проводилась также внутривенная инфузионная терапия преднизолоном в дозе 60–120 мг/сут и эуфиллином в дозе 240 мг/сут. Обследование проводили в первые 3 дня при поступлении пациентов в стационар (фаза обострения) и через 14–16 дней перед выпиской (период стихающего обострения).

Контрольную группу составили 29 практически здоровых добровольцев в возрасте от 24 до 45 лет с нормальным АД, не страдающих сахарным диабетом, не имеющих сосудистых заболеваний в анамнезе, без отягощенной наследственности по ИБС, аллергическим заболеваниям, с концентрацией общего холестерина плазмы менее 5,5 ммоль/л.

Для оценки системы гемостаза использовали следующие методы: определение резистентности (ломкости) капилляров с помощью "манжеточной" пробы, вариант *Borchgrevink* (1971), изучение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по методу Борна, в модификации О'Брайна (1966) с использованием самотипирующего агрегометра "*Tromlite*", активность ан-

титромбина III (*R.Marbet, Winterstein, 1959*), активность активаторов пламиногена (*T.Astrup, S.Mullertz, 1952*). Для оценки антитромбогенной (антиагрегационная, антикоагулянтная, фибринолитическая) активности стенки сосудов использовали метод создания кратковременной локальной ишемии, которая ведет к высвобождению из эндотелия здоровых людей в кровь простациклина, антитромбина III, активаторов пламиногена ("манжеточная" проба) [11]. Антитромбогенную активность стенки сосудов определяли как частное от деления показателя до наложения манжеты на показатель после наложения манжеты (антиагрегационная активность) или как частное от деления показателя после наложения манжеты на показатель до наложения манжеты (антикоагулянтная и фибринолитическая активности).

Для изучения вазорегулирующей функции эндотелия 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) [7].

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

В фазе обострения БА не выявлено значимых различий показателей антитромбогенной активности со-

судистой стенки у больных, которым в дальнейшем проводилась терапия капотеном, и у пациентов, в терапии которых этот препарат не использовался (табл.2). У больных обеих групп отмечено снижение антиагрегационной (АААСС), антикоагулянтной (АКАСС) и фибринолитической (ФАСС) активности эндотелия по сравнению с аналогичными показателями у здоровых.

При стихании обострения у больных, получавших терапию капотеном, установлена нормализация индексов АААСС и ФАСС. Антикоагулянтная активность эндотелия практически не изменяется, остается ниже, чем у лиц группы контроля ( $1,05 \pm 0,01$  и  $1,09 \pm 0,01$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Однако при этом значительно увеличивается антитромбиновый резерв крови, о чем свидетельствует повышение активности антитромбина III на фоне терапии капотеном. Она становится выше, чем у здоровых лиц ( $13,1 \pm 0,3$  и  $12,0 \pm 0,3$  соответственно;  $p < 0,01$ ) и у больных, не получавших терапию ингибитором АПФ ( $13,1 \pm 0,3$  и  $11,8 \pm 0,4$  соответственно;  $p < 0,01$ ).

У больных, не принимавших капотен, при повторном обследовании не выявлено достоверных изменений в показателях антиагрегационной и антикоагулянтной активности эндотелия. Напротив, отмечена даже тенденция к их снижению. Индекс антикоагулянтной активности стенки сосудов у больных, не получавших терапию капотеном, становится ниже, хоть и недостоверно, аналогичного показателя у пациентов, получавших ингибитор АПФ. Как и у больных, принимавших капотен, у пациентов этой группы происходит восстановление индекса фибриноли-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	С ИАПФ n=25	Без ИАПФ n=25	p
Возраст, годы	43,34±1,87	41,70±2,20	>0,05
Пол: м.	7	5	>0,05
ж.	18	20	>0,05
Длительность терапии ГКС, годы	5,26±1,14	5,10±1,22	>0,05
Поддерживающая доза ГКС, мг/сут	15,26±1,44	12,84±1,48	>0,05
Доза пероральных ГКС в период обострения, мг/сут	28,95±2,11	26,00±1,29	>0,05
Индекс тяжести, усл. ед.	$\frac{36,7 \pm 2,1}{28,2 \pm 2,3}$ $\diamond\diamond\diamond$	$\frac{36,3 \pm 1,5}{28,5 \pm 2,3}$ $\diamond\diamond\diamond$	$\frac{>0,05}{>0,05}$
ЖЕЛ, л	$\frac{65,27 \pm 2,53}{78,67 \pm 4,15}$ $\diamond\diamond$	$\frac{58,63 \pm 2,85}{70,50 \pm 2,97}$ $\diamond\diamond$	$\frac{>0,05}{>0,05}$
ПСВ, л/мин	$\frac{58,68 \pm 3,65}{71,02 \pm 3,16}$ $\diamond$	$\frac{59,81 \pm 3,79}{74,67 \pm 3,55}$ $\diamond\diamond$	$\frac{>0,05}{>0,05}$
Суточный разброс ПСВ, %	$\frac{28,07 \pm 2,51}{15,46 \pm 2,34}$ $\diamond\diamond\diamond$	$\frac{29,82 \pm 3,99}{18,85 \pm 2,48}$ $\diamond$	$\frac{>0,05}{>0,05}$

Примечание. ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ПСВ — пиковая скорость выдоха; здесь и в табл.2, 3: в числителе приведены данные в период обострения, в знаменателе — в период стихающего обострения; достоверность различия показателей с фазой обострения:  $\diamond$  —  $p < 0,05$ ;  $\diamond\diamond$  —  $p < 0,01$ ;  $\diamond\diamond\diamond$  —  $p < 0,001$ .

Показатели антитромбогенной активности стенки сосудов у больных БА в зависимости от терапии капотеном ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль n=29	С ИАПФ n=22	Без ИАПФ n=20
Антиагрегационная активность стенки сосудов, усл. ед.	1,65±0,1	1,24±0,14 * 1,46±0,21	1,27±0,12 * 1,19±0,13 *
Антикоагулянтная активность стенки сосудов, усл. ед.	1,09±0,01	1,05±0,01 * 1,05±0,01 *	1,04±0,01 ** 1,02±0,01 ***
Фибринолитическая активность стенки сосудов, усл. ед.	1,27±0,08	0,97±0,08 ** 1,16±0,11	0,86±0,11 ** 1,06±0,10

Примечание. Здесь и в табл.3: достоверность различий показателей больных БА с группой контроля: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

тической активности эндотелия, однако индекс ФАСС у них несколько ниже, чем у получавших терапию ингибитором АПФ.

Необходимо отметить, что на фоне терапии капотеном частота одновременного нарушения всех трех звеньев антитромбогенной активности сосудистой стенки несколько уменьшается (31,6 и 23,5% соответственно), в то время как у больных, не получавших капотен, наблюдается обратная тенденция (21,1 и 31,6% соответственно).

Таким образом, включение ингибитора АПФ, в частности каптоприла, в комплексную терапию больных БА, способствует нормализации антитромбогенной активности сосудистой стенки, оказывая влияние преимущественно на ее антиагрегационный потенциал. Антикоагулянтная активность эндотелия у них практически не изменяется в отличие от пациентов, не получавших терапию капотеном, у которых отмечается снижение индекса АКАСС. У больных без терапии ингибитором АПФ сохраняется снижение индекса АААСС.

Параллельно с исследованием гемостаза проводилась клиническая оценка результатов лечения. При сравнении динамики клинических симптомов и показателей функции внешнего дыхания отмечено отсутствие достоверных различий в динамике изучаемых параметров у пациентов обеих групп (см. табл.1). Среди больных, получавших капотен, не отмечено ни одного побочного эффекта, включая сухой кашель.

Проанализирована динамика кожного геморрагического синдрома у больных обеих групп (рисунок). При поступлении положительная "манжеточная" проба отмечена у 50% пациентов 1-й группы и у 65% — 2-й группы, а выраженный кожный геморрагический синдром выявлен у 15% больных, которым в дальнейшем был назначен капотен, и у 20% — без терапии ингибитором АПФ. В динамике у пациентов, получавших капотен, частота кожных геморрагий уменьшилась почти в 2 раза (15 и 9% соответственно;  $p > 0,05$ ), а частота положительной "манжеточной" пробы почти в 3 раза (50 и 18% соответствен-

но;  $\chi^2=4,77$ ,  $p < 0,05$ ). У больных, не получавших капотен, частота встречаемости кожных геморрагий и сниженной резистентности микрососудов уменьшилась незначительно. В результате этого в фазе стихающего обострения при повторном обследовании пациентов частота положительной "манжеточной" пробы у больных, не получавших капотен, почти в 3 раза превышала частоту положительной "манжеточной пробы" у пациентов, в комплексную терапию которых был включен капотен (50 и 18% соответственно;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, включение ингибиторов АПФ в комплексную терапию больных БА ведет к улучшению антитромбогенной активности сосудистой стенки, уменьшению выраженности кожного геморрагического синдрома.

Результаты изучения влияния каптоприла на вазорегулирующую активность эндотелия отражены в табл.3. Как видно из приведенных данных, диаметр ПА, эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая дилатация исходно сопоставимы у больных 2 групп. Отмечаются достоверное расширение диаметра ПА, снижение потокзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации у больных тяжелой гормонозависимой БА в период обострения по сравнению с аналогичными показателями у здоровых. Через 14 дней у пациентов, вне зависимости от приема капотена, диаметр ПА, потокзависимая и НТГ-индуцированная дилатация практически не изменяются.

Таким образом, включение ингибиторов АПФ в комплексную терапию больных БА в фазе обострения на 10–14 дней приводит к улучшению антитромбогенной активности сосудистой стенки, не вызывая при этом значимого улучшения вазорегулирующей активности эндотелия.

Проведенное исследование демонстрирует развитие эндотелиальной дисфункции у больных тяжелой гормонозависимой БА в фазе обострения. Отмечаются нарушения как антитромбогенной, так и вазорегулирующей активности эндотелия, которые сохраняются у пациентов и в период стихающего обострения. Включение каптоприла в комплексную терапию

Параметры исследования ПА у больных БА в зависимости от терапии каптоеном ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль n=26	С ИАПФ n=10	Без ИАПФ n=10
Исходный диаметр ПА, мм	3,67±0,09	4,86±0,25*** 4,78±0,27***	4,68±0,22*** 4,76±0,32***
Начальная скорость кровотока, м/с	0,70±0,03	0,64±0,05 0,61±0,06	0,62±0,01 0,63±0,05
Потокзависимая дилатация, %	15,50±0,88	5,18±1,14*** 5,78±1,04***	7,24±2,48** 5,64±2,60***
НТГ-индуцированная дилатация, %	18,16±1,04	11,66±1,94** 12,11±2,23*	9,98±2,21*** 10,50±2,45**
Гиперемия, % увеличения скорости	154,61±4,60	157,75±16,64 160,50±8,36	153,43±9,01 154,30±7,87

больных БА способствует нормализации антитромбогенной активности сосудистой стенки, оказывая влияние преимущественно на ее антиагрегационный потенциал. Также значительно увеличивается антитромбиновый резерв крови, о чем свидетельствует тот факт, что на фоне терапии каптоеном активность антитромбина III повышается, становясь значительно выше, чем у здоровых лиц и у больных, не получавших терапию ингибитором АПФ. Необходимо отметить, что, по нашим данным, на фоне терапии каптоеном частота одновременного нарушения 3 звеньев антитромбогенной активности сосудистой стенки несколько уменьшается, в то время как у больных, не получавших каптоен, наблюдается обратная тенденция. Аналогичные данные по улучшению параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, антикоагулянтного резерва крови получили Л.А.Некрутенко и соавт. [14], применявшие каптоприл у больных гипертонической болезнью, а также Л.Т.Малая, А.Н.Корж [10], отметившие повышение уровня 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> у больных ИБС на фоне монотерапии ингибиторами АПФ.

Нами не выявлено значимого улучшения вазорегулирующей активности эндотелия под влиянием 2-недельной терапии каптоеном. Это может быть связано с нарушением чувствительности гладких мышц сосудов к окиси азота, о чем свидетельствует выраженное снижение НТГ-индуцированной дилатации, отмеченное нами у пациентов, как получавших, так и не принимавших ингибитор АПФ. Другой причиной может быть кратковременность применения каптоена, так как, по данным литературы, улучшение вазорегулирующей активности сосудистой стенки под влиянием ингибиторов АПФ выявлено при более длительной терапии (1–6 мес). При анализе клинической эффективности каптоена (динамика кожного геморрагического синдрома) установлено значительное уменьшение частоты положительной "манжеточной" пробы и некоторое снижение частоты кожных геморрагий.

Каковы же механизмы оптимизирующего влияния каптоена на функциональную активность эндотелия? Основные вазопротективные действия ингибиторов АПФ связаны с их влиянием на локальную ренин-ангиотензиновую систему в сердце, сосудах и других тканях и органах [3,32–34]. Одна из основных функций ангиотензинпревращающего фермента — участие в образовании ангиотензина II из ангиотензина I в результате отщепления от последнего дипептидного комплекса. Основным местом синтеза АПФ в организме человека являются эндотелиоциты, преимущественно сосудов легких [12]. Ангиотензин II влияет на миграцию гладкомышечных клеток, их гиперплазию и гипертрофию. Он также повышает продукцию местного супероксидного аниона, который инактивирует оксид азота. Важным звеном в действии ингибиторов АПФ на эндотелиальную дисфункцию является ингибция кининазы II в калликреин-кининовой системе, которая инактивирует брадикинин [3,24,32–34]. Идентичность кининазы II и АПФ в механизме действия ингибиторов АПФ наряду с блокадой превращения ангиотензина I в ангиотензин II способствует предупреждению разрушения брадикинина. Кининаза II или АПФ в больших количествах находятся на люминальной поверхности мембран эндотелиальной клетки и в значительной мере ответственны за локальный протеолитический распад брадикинина. При физиологических состояниях действие эндогенного брадикинина и других кининов уравновешивается активностью мембранного АПФ. Большинство эффектов брадикинина опосредуется кининовыми рецепторами В<sub>2</sub>. Активация эндотелиальных рецепторов В<sub>2</sub> ведет к формированию оксида азота, простациклина и эндотелиального фактора гиперполяризации [3]. При уменьшении распада кининов под действием ингибиторов АПФ происходит накопление эндотелиальных кининов внеклеточно, вблизи кининовых рецепторов В<sub>2</sub>, в количествах, не вызывающих десенситизации этих рецепторов, но ведущих к усиленному и продолжительному формированию оксида азота и простациклина.

Увеличение синтеза оксида азота и простаглицлина оказывает влияние не только на вазорегуляторные свойства эндотелия, но и определяет его антитромботическую и, в частности, антиагрегационную активность. Поэтому терапия ингибиторами АПФ является протекторной в различных кровеносных сосудах. Имеются данные о способности ингибиторов АПФ уменьшать образование эндотелина-1, обладающего мощным вазоконстрикторным действием и, как полагают некоторые авторы, играющего роль в патогенезе БА [1,15,29,30]. Вазопротективные и антипролиферативные действия ингибиторов АПФ выявляются при назначении их в дозах, которые не влияют или мало влияют на системное АД [3].

Следовательно, ингибиторы АПФ, увеличивая продукцию оксида азота и простаглицлина, предупреждая образование ангиотензина II, могут играть важную роль в уменьшении нарушений функциональной активности сосудистой стенки. Однако необходимо отметить, что большинство данных по благоприятному влиянию ингибиторов АПФ на эндотелиальную дисфункцию относятся к экспериментальному применению этих препаратов. В то же время ингибиторы АПФ находят все более широкое применение в практической медицине, где используется преимущественно длительное лечение этими препаратами. Имеются единичные работы, в которых оценивается эффективность ингибиторов АПФ при патологии органов дыхания. Они связаны как с исследованием влияния препаратов этой группы на состояние легочной гемодинамики, так и на функцию внешнего дыхания. Влияние ингибиторов АПФ на

функцию внешнего дыхания и возможность их применения у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) является достаточно актуальной темой в настоящее время. Связано это с тем, что, с одной стороны, одним из побочных действий препаратов этой группы является возможность развития сухого кашля, одышки, что должно ограничивать его применение при ХОЗЛ [16,26]. Однако указывается, что ни БА, ни обструктивный бронхит не увеличивают риск развития этого побочного эффекта ингибиторов АПФ. По данным В.И.Болотских и соавт. (1998), включение каптоприла в комплексную терапию пациентов с БА достоверно быстрее вызывает прекращение приступов удушья и улучшение показателей функции внешнего дыхания, что авторы связывают с недостатком сульфгидрильных групп у больных астмой. С.Н.Терещенко и соавт. [20] изучали влияние 6-месячной терапии периндоприлом у больных с хронической сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс), имеющих нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному и рестриктивному типам. В результате полученных данных был сделан вывод об отсутствии значительного как положительного, так и отрицательного влияния периндоприла на респираторную систему. О применении ингибиторов АПФ, в частности каптоприла, в терапии больных ХОЗЛ с легочной гипертензией указывается и в работах других авторов [5,13,21]. В нашем исследовании ни в одном случае не отмечено развития побочных эффектов ингибиторов АПФ, потребовавших отмены препарата.

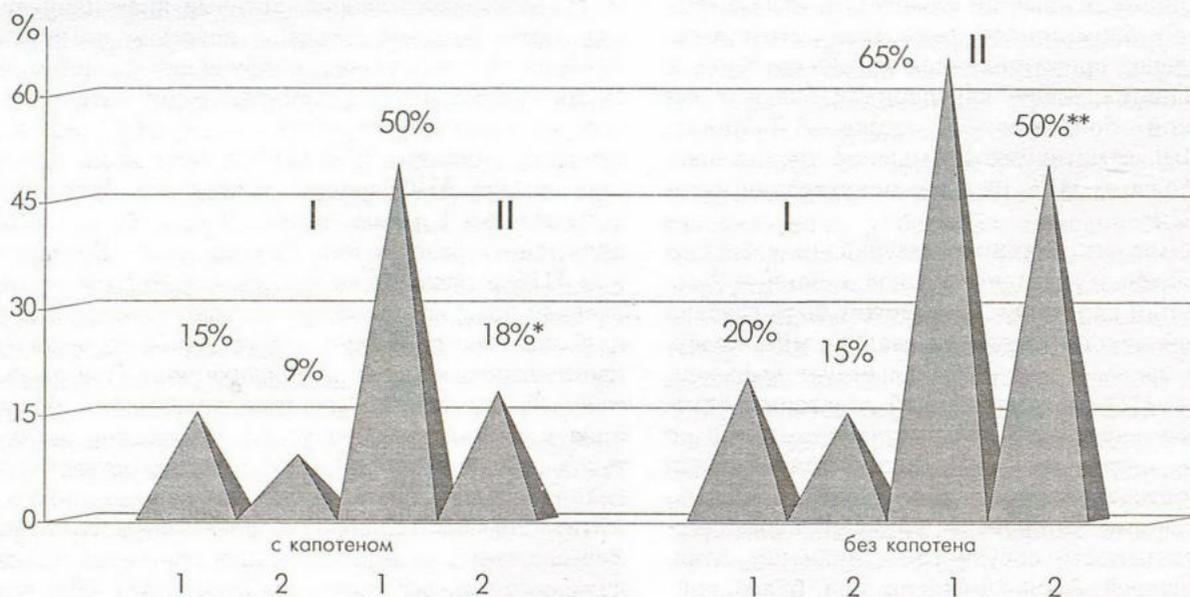


Рис. Динамика кожного геморрагического синдрома у больных бронхиальной астмой в зависимости от терапии капотеном.

I — кожные геморрагии; II — положительная "манжеточная" проба; 1 — частота при поступлении в стационар (фаза обострения); 2 — частота при повторном обследовании (фаза стихающего обострения).

\* —  $p < 0,05$  — достоверность различий показателей с фазой обострения;

\*\* —  $p < 0,05$  — достоверность различий между группами больных.

## Заключение

Выявлены различия в темпе устранения нарушений антитромбогенной и вазорегулирующей функции эндотелия у больных бронхиальной астмой, получавших и не получавших капотен. Полученные предварительные данные свидетельствуют о целесообразности применения ингибиторов АПФ в комплексной терапии больных тяжелой астмой при длительном применении системных глюкокортикостероидов, особенно при развитии стероидного васкулита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Абидова К.Р.* Значение эндотелина-1 в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. *Врач. дело* 1999; 7-8: 22-27.
2. *Александров О.В.* Влияние изменений сосудистой стенки микроциркуляторного русла на реологические свойства крови у больных с заболеваниями легких. В кн.: Поражение сосудистой стенки и гемостаз. Полтава; 1981. 4-5.
3. *Ванхутте П.М.* Эндотелийзависимые вазомоторные реакции и торможение активности ангиотензинпревращающего фермента. *Кардиология* 1996; 11: 71-78.
4. *Грацианский Н.А.* Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Там же 1998; 6: 3-11.
5. *Заволовская Л.Н., Орлов В.А.* Современный взгляд на патогенез легочной гипертензии, формирование хронического легочного сердца и некоторые аспекты терапии. *Пульмонология* 1996; 1: 62-67.
6. *Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А.* Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. *Кардиология* 1998; 9: 68-78.
7. *Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др.* Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. Там же 3: 37-41.
8. *Каган-Пономарев М.Я., Добровольский А.Б.* Благоприятное влияние длительной терапии каптоприлом на гемостаз. Там же 1996; 5: 41-43.
9. *Корж А.Н.* Эндотелий как мишень для медикаментозной коррекции сердечно-сосудистых заболеваний. *Клин. аспекты теорет. мед.* 1999; 1: 147-151.
10. *Малая Л.Т., Корж А.Н.* Эндотелийзависимые механизмы в обосновании комбинированной терапии стенокардии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и нитратами. *Журн. АМН Украины* 1998; 4: 621-628.
11. *Балуда В.П., Соколов Е.И., Балуда М.В. и др.* Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза. *Гематол. и трансфузиол.* 1987; 9: 51-53.
12. *Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П.* Маркеры активации эндотелия (тромбомодулин, антиген фактора Виллебранда и ангиотензинпревращающий фермент): клиническое значение. *Клин. мед.* 1998; 11: 4-10.
13. *Насыров Ш.Н.* Применение каптоприла у больных с легочной гипертензией. В кн.: Актуальные вопросы терапии: Сб. науч. тр. Ташкент; 1989; ч. 1: 110-113.
14. *Некрутенко Л.А., Туев А.В., Щекотов В.В.* Оптимизация под влиянием капотена состояния гемостаза у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 1993; 12: 32-37.
15. *Палеев Н.Р., Одинокова В.А., Мравян С.Р.* Эндотелин: механизмы действия и перспективы изучения: Обзор. Там же 1: 65-68.
16. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.* Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. М.: ЗАО "Информатик"; 1999.
17. *Сметнев А.С., Федорова Т.А.* Микроциркуляция при легочной гипертензии у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Кардиология* 1979; 2: 5-9.
18. *Струков А.И.* Функциональные структуры микроциркуляции и их роль в патологии. Там же 1975; 12: 5-11.
19. *Струков А.И.* Роль микроциркуляции в развитии легочной гипертензии при ХНЗЛ. Там же 1976; 11: 18-23.
20. *Терещенко С.Н., Демидова И.В., Левчук Н.Н.* Расстройства функции внешнего дыхания у больных с хронической сердечной недостаточностью и влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. Там же 1999; 12: 10-13.
21. *Федорова Т.А.* Хроническое легочное сердце. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Издательство БИНОМ"; СПб: Невский Диалект; 1998. 192-216.
22. *Болотских В. И., Золотев В. И., Туровец М. Б. и др.* Эффективность лечения больных бронхиальной астмой препаратами, содержащими сульфгидрильные группы. В кн.: VIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Материалы. М.; 1998. 12.
23. *Mancini G.B.J., Henry G.C., Macaya C. et al.* Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996; 94: 258-265.
24. *Pueyo M.E., Arnal J.-F., Rami J. et al.* Angiotensin II stimulates the production of NO and peroxy-nitrite in endothelial cells. *Am. J. Physiol.* 1998; 274 (1, pt 1): 214-220.
25. *Creager M.A., Roddy M.A.* Effect of captopril and enalapril on endothelial function in hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 24: 499-505.
26. *Lunde H., Hedner T., Samuelsson O. et al.* Dispnoea, asthma and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br. Med. J.* 1994; 308 (6920): 18-21.
27. *Mullen M.J., Clarkson P., Donald A.E. et al.* Effect of enalapril on endothelial function in young insulin-dependent diabetic patients: A randomized, double-blind study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31(6): 1330-1335.
28. *Bijlstra P.J., Smits P., Lutterman J.A. et al.* Effect of long-term angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function in patients with the insulin-resistance syndrome. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 25: 658-664.
29. *Finsnes F., Skjonsberg O.H., Tonnessen T. et al.* Endothelin production and effects of endothelin antagonism during experimental airway inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (4): 1404-1412.
30. *Hay D.W.P., Henry P.J., Goldie R.G.* Is endothelin-1 a mediator in asthma? *Ibid.* 1996; 154 (6): 1594-1597.
31. *Jagroop I. A., Papadakis J. A., Mikhailidis D. P.* Letter to the Editor "Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on endothelial and platelet function in essential hypertension. *Platelets* 1998; 9: 395-396.
32. *Mancini G.B.J.* Role of angiotensin-converting enzyme inhibition in reversal of endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Am. J. Med.* 1998; 105 (1A): 40S-47S.
33. *Parmley W.W.* Evolution of angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension, heart failure, and vascular protection. *Ibid.* 27S-31S.
34. *Rajagopalan S., Harrison D.G.* Reversing endothelial dysfunction with ACE inhibitors. A new trend? *Circulation* 1996; 94 (3): 240-243.

Поступила 13.11.2000

*Л.И.Ольбинская, А.А.Белов, О.А.Цветкова, Н.А.Лакшина*

## ВЛИЯНИЕ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Кафедра внутренних болезней № 2 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова

### AN INFLUENCE OF BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME ON PARAMETERS OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE DAILY MONITORING

*L.I.Olbinskaya, A.A.Belov, O.A.Tsvetkova, N.A.Lakshina*

#### Summary

We investigated airway obstruction and daily changes of blood pressure (BP) and heart rate using 24h BP monitoring in 50 chronic bronchitis and asthma patients. In patients with normal average daily BP we detected BP elevations, partly coinciding with troubled breath episodes. Forty three per cent of the patients showed no adequate nocturnal BP decreasing. Besides of these facts, patients with bronchial obstruction and coexisting mild or moderate arterial hypertension had a higher heart rate and morning BP increase rate, especially in bronchial asthma; greater BP variability as well as greater prevalence of non-dippers. A correlation was found between the circadian BP dynamics and changes in FEV<sub>1</sub> and airway resistance in bronchodilator test.

#### Резюме

У 50 больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой проведена комплексная оценка бронхообструктивного синдрома и суточного профиля АД и ЧСС (по данным СМАД). Показано, что у больных с нормальными среднесуточными показателями АД тем не менее выявляются подъемы АД выше нормальных значений, часть из которых связаны по времени с развитием эпизодов затрудненного дыхания, а у 43% отсутствует адекватное ночное снижение АД. При сочетании бронхообструктивного синдрома с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, помимо подъемов АД на фоне затрудненного дыхания, характерны более высокая ЧСС и скорость утреннего повышения АД (особенно при бронхиальной астме), повышенная вариабельность АД, а также большая частота встречаемости патологических суточных кривых АД. Выявлена зависимость между изменениями циркадианного ритма АД и динамикой показателей бронхообструктивного синдрома при проведении фармакологической пробы с адrenomиметиком.

Возможность повышения артериального давления (АД) на фоне приступа удушья, обусловленного бронхиальной обструкцией, хорошо известна и традиционно рассматривается как адаптационная гемодинамическая реакция [1]. Опытного клинициста подъем АД обычно не ограничивает в плане назначения симпатомиметиков и гормональных препаратов, поскольку чаще всего такая гемодинамическая реакция самостоятельно исчезает после купирования приступа удушья [2]. С другой стороны, у ряда пациентов возможно сочетание хронического бронхообструктивного заболевания и устойчивой артериальной гипертензии [3,4], хотя "закономерность" такого сочетания, патогенетические взаимосвязи и прогностическая значимость изучены недостаточно. Накопленная к настоящему времени информация получена в основном с использованием традиционных методов оценки АД у таких больных без учета его суточного ритма и вариабельности, что значительно ограничивает возможности детального анализа.

Целью исследования явилась оценка влияния бронхообструктивного синдрома, его этиологии и степени выраженности на показатели суточного мониторинга АД.

Обследовано 50 больных с наличием бронхообструктивного синдрома различной этиологии — с хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой в фазе обострения. Средний возраст обследованных составил  $55 \pm 1,3$  года, мужчин было 49%, женщин — 51%. В группу 1 вошло 28 пациентов с сочетанной патологией — с хроническими обструктивными болезнями легких (бронхиальная астма у 12 пациентов, хронический бронхит у 15) в сочетании с мягкой и умеренной артериальной гипертензией; в группу 2 — 22 пациента с хроническими обструктивными болезнями легких (бронхиальная астма у 8, хронический бронхит у 14), у которых имелись анамнестические указания на эпизоды повышения АД выше 140/90 мм рт.ст., однако в процессе обследования данных о наличии у них достоверной артериальной гипертензии не получено.

Из исследования были исключены пациенты с клиническими признаками дыхательной недостаточности и хронического легочного сердца, а также пациенты, получающие глюкокортикостероиды системного действия.

Всем больным проведено суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью прибора АВРМ-02 фирмы "Meditech" (Венгрия), определение насыщения артериальной крови кислородом пульсоксиметрическим методом с использованием пульсоксиметра фирмы "Sensor Medics" (США), исследование ФВД с фармакологическими пробами с помощью прибора Flowscreen фирмы "Jaeger" (Германия). Статистическая обработка проводилась с использованием прикладных программ Statistica.

### Показатели функции внешнего дыхания

При пульсоксиметрии насыщение артериальной крови кислородом ( $\text{SatO}_2$ ) составило в среднем по группам: группа 1  $96,0 \pm 0,4$ , группа 2  $96,6 \pm 0,6$  (различия между группами недостоверны).

Выраженность бронхообструктивного синдрома в группах обследованных анализировалась по объемным показателям форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и их соотношение), а также скоростным показателям форсированного экспираторного потока, выраженных в % к должным величинам. В группе 1 у 7 пациентов ОФВ<sub>1</sub> составляло более 90%, что соответствовало нормальным значениям, в то же время у всех больных скорости потока МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub>, а также максимальный среднеэспираторный поток (СОС<sub>25-75</sub>) составляли менее 40%, что позволяло говорить о скрытых обструктивных нарушениях; у 9

пациентов ОФВ<sub>1</sub> колебался в пределах 80–55%, на основании чего диагностировались умеренные обструктивные нарушения; у 8 пациентов ОФВ<sub>1</sub> был ниже 55%, что позволяло говорить о наличии у них выраженного обструктивного синдрома. В группе 2 скрытые обструктивные нарушения выявлены у 10 пациентов: умеренные — у 5 и выраженные — у 5.

При проведении больным с наличием признаков бронхообструктивного синдрома (группы 1 и 2) ингаляционной пробы с адреномиметиком (фенотерол в дозе 0,4 мг) и оценки динамики объемных показателей форсированного выдоха в группе 1 проба была расценена как положительная у 44% обследованных, в группе 2 — у 47% (достоверным критерием положительной пробы считалось увеличение ОФВ<sub>1</sub> не менее чем на 12% от исходного значения через 15 мин после ингаляции).

Степень снижения бронхиального сопротивления, определяемого методом кратковременного прерывания воздушного потока при спокойном дыхании (Rosc), на фоне ингаляции адреномиметика в группе 1 колебалась от 2,4 до -53% (среднее снижение Rosc составило  $-23,9 \pm 3,3\%$ ); в группе 2 — от 12,9 до -62% (среднее снижение Rosc  $-22,9 \pm 5,2\%$ ).

### Параметры СМАД

Проведен сравнительный анализ суточного профиля АД по общепринятым параметрам СМАД в группах обследованных за весь период мониторирования (табл.1), а также отдельно — период дневной активности и время ночного сна, которые разграничивались в соответствии со стандартным дневником, заполняемым пациентом в процессе мониторирования.

Таблица 1

#### Показатели СМАД у больных с хроническими бронхообструктивными заболеваниями легких ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=22)
Систолическое АД	139,2±2,3***	118,9±1,4
Максимальное систолическое АД	177,3±3,1***	152,7±3,4
Вариабельность систолического АД	15,8±0,6**	13,3±0,6
Суточный индекс систолического АД	8,7±1,5	10,5±1,0
Временной индекс систолического АД	61,0±4,6***	13,6±1,9
Диастолическое АД	84,4±1,8***	71,0±1,1
Максимальное диастолическое АД	111,2±2,3***	93,0±1-8
Вариабельность диастолического АД	11,9±0,4*	10,7±0,5
Временной индекс диастолического АД	43,2±5,4***	7,0±1,4
Максимальное пульсовое АД	80,8±3,4**	68,7±2,7
Скорость утреннего подъема систолического АД	0,73±0,12*	0,34±0,05
Скорость утреннего подъема диастолического АД	0,54±0,11**	0,28±0,07
ЧСС	77,8±2,3*	70,9±1,6

Примечание. \* — различия между группами 1 и 2;  $p < 0,05$ . \*\* — различия между группами 1 и 2;  $p < 0,01$ . \*\*\* — различия между группами 1 и 2;  $p < 0,001$ .

ния. Нормальные значения для рассматриваемых параметров СМАД взяты из рекомендаций [13].

Средние значения систолического АД (САД) как за весь период суточного мониторирования, так и отдельно за периоды дневной активности и ночного сна (которые разграничивались в соответствии с дневником пациента) были в норме в группе 2, а в группе 1 превышали норму. Усредненное максимальное значение систолического АД (МСАД) в группе 2 составило  $152,7 \pm 3,4$  мм рт.ст. Достоверно большие цифры МСАД фиксировались в группе 1 ( $177,3 \pm 7,1$  мм рт.ст.). При анализе дневников у пациентов 1 группы, страдавших бронхиальной астмой, некоторые эпизоды повышения АД как в дневные, так и в ночные часы были связаны с развитием приступа затрудненного дыхания, однако процент таких эпизодов в среднем не превышал 25 днем и 30 ночью; у пациентов группы 2 единичные повышения АД выше нормальных значений также в ряде случаев можно было связать с развитием эпизода затрудненного дыхания. Средние значения диастолического АД (ДАД) в группе 2 не превышали норму в течение всего периода мониторирования, а в группе 1 были достоверно выше, оставаясь тем не менее на верхней границе нормы в период дневной активности и незначительно превышая норму в период ночного сна. Таким образом, среднесуточные показатели САД и ДАД по данным СМАД подтвердили наличие мягкой и умеренной артериальной гипертензии (по критериям ВОЗ/МОАГ, 1999) у 28 обследованных (группа 1). Нормальные значения САД и ДАД у 22 пациентов с бронхообструктивными заболеваниями с указаниями в анамнезе на единичные подъемы АД (которые в 25% случаев можно было связать с развитием приступа удушья) позволили исключить у этих пациентов наличие достоверной артериальной гипертензии (группа 2). Особенностью СМАД у пациентов с наличием бронхолегочной патологии и артериальной гипертензии является подъем АД, который связан по времени с развитием приступа затрудненного дыхания. Это еще раз подтверждает данные (как с использованием традиционных измерений АД, так и СМАД) о возможности развития выраженных изменений гемодинамики во время приступа удушья (учащение ЧСС, повышение АД), чаще всего связанных со значительным выбросом катехоламинов и обычно

исчезающих сразу после купирования приступа [2].

Нагрузка САД и ДАД в группах обследованных сравнивалась по временным индексам (ВИСАД и ВИДАД соответственно). ВИСАД в группе 1 значительно превышал норму и составил более 60%, а в группе 2 за весь период суточного мониторирования в целом, а также за период дневной активности оставался в пределах нормы, однако превышал нормальные значения во время ночного сна, оставаясь при этом достоверно ниже, чем в группе 1. Нагрузка ДАД в группе 1 была повышенной, ВИДАД (в отличие от ВИСАД) не превышал 50%, достаточно равномерно распределившись между периодами дневной активности и ночного сна. В группе 2 ВИДАД не превышал норму.

Достоверно более высокий уровень средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) отмечен в группе 1 по сравнению с группой 2, причем различия по ЧСС были достоверными во время ночного сна и недостоверны в период дневной активности.

Вариабельность систолического АД (VarСАД) за сутки в группе 2 не превышала нормальных значений и была достоверно ниже, чем в группе 1, в которой средние значения VarСАД тем не менее оставались на верхней границе нормы. Вариабельность диастолического АД (VarДАД) в обеих группах не превышала норму. Скорость утреннего подъема систолического АД (VСАД) была достоверно выше в группе 1, чем в группе 2, превышая норму в 4 раза. Но и в группе 2 VСАД была достаточно высокой, приблизительно вдвое превышая нормальные значения. VСАД также была выше в группе 1.

Значения суточных индексов (СИСАД и СИДАД) позволили судить о наличии или отсутствии ночного снижения АД. Известно, что для больных с неосложненной эссенциальной гипертензией более характерен вариант суточной кривой АД с адекватным ночным снижением (10–22%), хотя с возрастом соотношение меняется в пользу *non-dippers* [9,12]. Процентное распределение пациентов с наличием или отсутствием ночного снижения САД и ДАД на 10% и более в основных группах представлено на рис.1 и 2.

Таким образом, в группе 1 отмечено отчетливое преобладание пациентов без ночного снижения САД (64%), при этом выявлялись типы кривых САД *over-dippers* и *night-peakers* (по 8,3%). В группе 2,

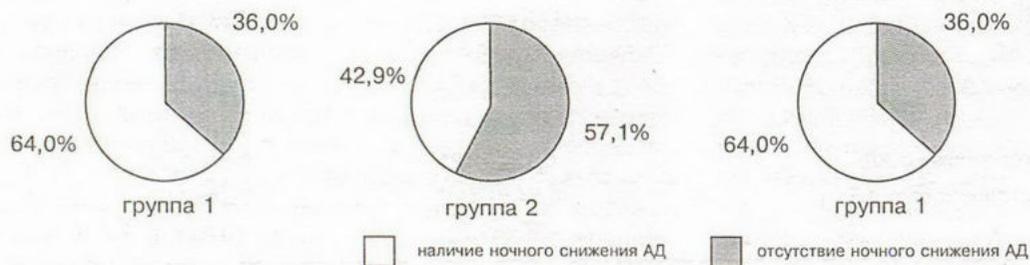


Рис. 1. Распределение пациентов в группах обследованных в зависимости от наличия ночного снижения САД.



Рис. 2. Распределение пациентов в группах обследованных в зависимости от наличия ночного снижения ДАД.

несмотря на нормальные среднесуточные значения САД с преобладанием *dippers* и отсутствием "крайних" типов кривых, у 43% обследованных адекватного ночного снижения САД не наблюдалось. В обеих группах преобладали пациенты с адекватным ночным снижением ДАД. У 33% пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких при отсутствии артериальной гипертензии не наблюдалось адекватного ночного снижения ДАД, в то же время почти у 15% отмечалось чрезмерное ночное снижение ДАД. Отсутствие адекватного ночного снижения АД ряд исследователей предлагают рассматривать как возможное проявление обструктивных эпизодов во сне [6]. При бронхообструктивных заболеваниях даже на фоне приступа удушья такого значительного падения сатурации  $O_2$ , как при обструктивном апноэ, не отмечено [10]. Среди пациентов с хроническим бронхитом и бронхиальной астмой, у которых по данным СМАД отсутствовало адекватное ночное снижение АД, не выявлено явных клинических признаков, которые рекомендуют оценивать при скрининговой диагностике обструктивного апноэ [11].

Дальнейший анализ, проведенный внутри групп 1 и 2 с использованием непараметрической статистики для малых выборок, был направлен на выявление возможных различий показателей СМАД в зависимости от этиологии и степени выраженности бронхообструктивного синдрома.

В группе 1 удалось выявить статистически значимые различия ЧСС у пациентов с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом — при астме ЧСС была достоверно выше, чем при бронхите ( $87,7 \pm 2,9$  и  $71,2 \pm 1,8$  в 1 мин,  $p < 0,05$ ), причем различия прослеживались как в дневные, так и в ночные часы. При аналогичном сравнении в группе 2 подобных различий не получено (рис.3).

Известно, что у больных с бронхиальной астмой по мере прогрессирования заболевания происходит увеличение симпатического тонуса вегетативной нервной системы [7,8]. Выявленные в нашем исследовании более высокий уровень ЧСС и большая скорость повышения САД у пациентов, страдавших бронхиальной астмой и артериальной гипертензией, могут указывать на существование при сочетании этих заболеваний определенных особенностей функционирования нейрогуморальных систем (в первую очередь, симпатoadrenalовой), что сопряжено с большей реактивностью сердечно-сосудистой системы.

Не получено данных, которые могли бы свидетельствовать о прямом влиянии степени обструктивных нарушений на суточный профиль АД. Не удалось выявить достоверных корреляционных связей между значениями  $ОФВ_1$  и среднесуточными показателями САД и ДАД (рис.4), а также параметрами нагрузки давлением и среднесуточной вариабельности АД. Полученные нами данные несколько расходятся с данными исследований В.С.Задиченко и соавт. [4], в которых выявлена отрицательная зависимость среднесуточного давления, его вариабельности и нагрузки давлением от парциального давления кислорода и степени бронхиальной обструкции у пациентов с так называемой "пульмогенной" артериальной гипертензией. При этом делается вывод о ведущей роли артериальной гипоксемии в формировании устойчивой гипертензии. По нашему мнению, разграничение "бронхолегочного" и "гипертонического" анамнеза (как это предлагается в упомянутой работе) в большинстве случаев затруднительно и малоинформативно. Не представляется возможным точно оценить патогенетическую роль изменений легочной вентиляции в формировании артериальной гипертензии.

С другой стороны, при анализе циркадианного ритма АД обращает внимание, что среди пациентов с незначительной скрытой обструкцией (в отличие от пациентов с более выраженными нарушениями функции внешнего дыхания) не встречалось варианта *night-peaker*. Формирование устойчивого характера обструкции ассоциировано с изменением суточного ритма АД и степенью ночного снижения АД. Отмечено, что у больных в группе 2 имелись различия в распределении по типам суточной кривой САД в зависимости от обратимости обструкции. Среди пациентов, у которых бронхообструктивный синдром имел обратимый характер, отчетливо преобладали *dippers* — 70%, при необратимом характере обструкции процентное соотношение менялось в пользу *non-dippers* (рис.5).

В группе 1 подобных различий в зависимости от обратимости обструкции (по приросту  $ОФВ_1$  после ингаляции адреномиметика) обнаружено не было. В то же время в результате проведенного корреляционного анализа (*Spearman rank order correlation*) в группе 1 выявлена достоверная отрицательная корреляция между степенью снижения Росс на фоне ингаляции адреномиметика и степенью ночного снижения САД ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,05$ ) и ДАД ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,05$ ). При дальнейшем анализе в этой группе выявлены достоверные различия по степени снижения



Рис.3. Различия ЧСС в зависимости от этиологии бронхообструктивного синдрома.

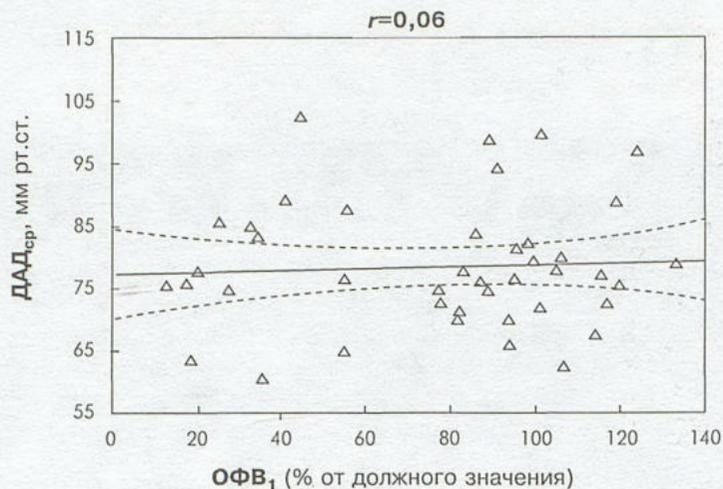
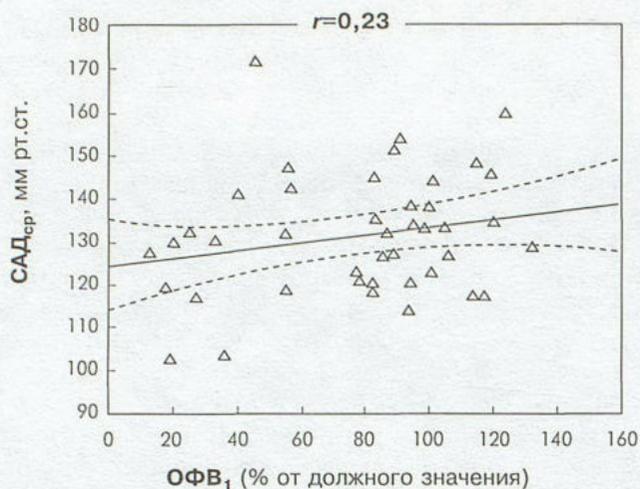


Рис.4. Корреляционный анализ зависимости между степенью выраженности бронхообструктивного синдрома (по показателю ОФВ<sub>1</sub>) и среднесуточными значениями САД и ДАД.

Росс в зависимости от типа суточной кривой САД — как видно из рис.6, у пациентов с отсутствием адекватного ночного снижения САД (*non-dippers*) степень снижения Росс после ингаляции фенотерола была достоверно ниже, чем у пациентов с адекватным ночным снижением САД ( $-17,6 \pm 4,1$  и  $32,4 \pm 4,3$ ,  $p < 0,05$ ).

Выявленная связь между степенью снижения бронхиального сопротивления в ответ на ингаляцию адrenomиметика и выраженностью ночного снижения АД представляется неслучайной. Отсутствие отчетливого снижения бронхиального сопротивления в ряде случаев отражает нарушение бронхиальной проходимости не только за счет спазма и отека, но и из-за нарушений механики дыхания, эластической тяги, гиперинфляции легких (например, при выраженной эмфиземе) [5,14], что может способствовать появлению гемодинамических нарушений в период ночного сна. В то же время сомнительно, что увеличение степени бронхиальной обструкции влияет на показатели СМАД непосредственно за счет нарастания артериальной гипоксемии, поскольку в нашем исследовании у пациентов не отмечалось значительного снижения насыщения артериальной крови кислородом даже при выраженной обструкции.



Рис.5. Особенности суточной кривой САД у пациентов с хроническими бронхообструктивными заболеваниями в зависимости от обратимости обструкции.

## Выводы

1. У больных бронхообструктивными заболеваниями с нормальными среднесуточными значениями САД отсутствие адекватного ночного снижения САД (*non-dippers*) выявляется в 43% случаев, причем при наличии признаков обратимости обструкции (по динамике ОФВ<sub>1</sub>) этот тип суточной кривой выявляется в 30% случаев, а при необратимом характере обструкции — в 57%; отсутствие адекватного ночного снижения ДАД у этих пациентов отмечено в 33% случаев, в 15% случаев ночное снижение ДАД было чрезмерным (*over-dippers*).
2. У больных с бронхообструктивными заболеваниями по данным СМАД при нормальных среднесуточных значениях САД и при сочетании с устойчивой артериальной гипертензией выявляются подъемы САД выше нормальных значений, связанные по времени с развитием эпизодов затрудненного дыхания; при наличии сопутствующей артериальной гипертензии вариабельность САД и ДАД повышается.

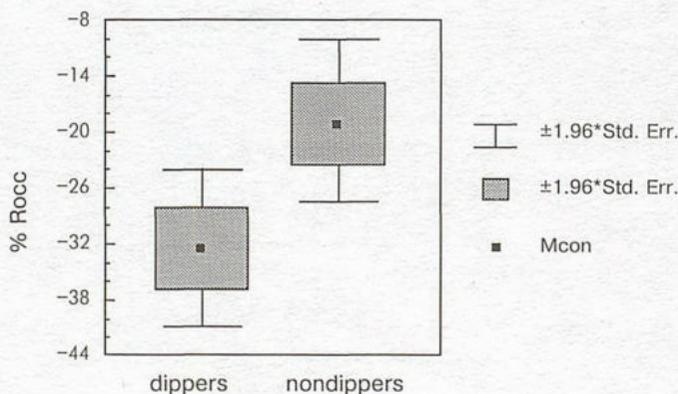


Рис.6. Степень снижения бронхиального сопротивления (%Росс) при различных типах суточной кривой САД при сочетании бронхообструктивного синдрома и артериальной гипертензии.

3. У больных с сочетанием бронхообструктивного синдрома и артериальной гипертензии наблюдается преобладание лиц без ночного снижения САД (64%), причем у пациентов с суточной кривой САД типа *dippers* степень снижения бронхиального сопротивления после ингаляции адrenomиметика выше, чем типа *non-dippers*; отсутствие адекватного ночного снижения ДАД у этих пациентов выявляется в 40% случаев.
4. У больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией выявляется более высокая среднесуточная ЧСС и скорость утреннего повышения АД, чем у больных бронхиальной астмой с нормальными среднесуточными значениями АД.
5. Кузнецова В.К., Садовская М.П., Буланина Е.М. Хронический бронхит в свете функционально-диагностического обследования. В кн.: Современные проблемы клинической физиологии дыхания. Л.; 1987. 77–82.
6. Суточное мониторирование артериального давления: (Учеб. пособие для врачей) / Кукушкин С.К., Манюшкина Е.М., Шарин В.М. и др. М.; 1999.
7. Маркова И.П., Горкалов К.А., Казак И.К., Темирбаева С.Т. Влияние различных факторов на ВНС у больных бронхиальной астмой. В кн.: 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1999. 31.
8. Марченко В.Н., Трофимов В.И., Ночкин В.А. и др. Спектральный анализ variability сердечного ритма у больных бронхиальной астмой. Там же. 31.
9. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М.; 1998.
10. Fletcher E.C. Sympathetic activity and blood pressure in the sleep apnea syndrome. *Respiration* 1997; 64 (suppl. 1): 22–28.
11. Grote L., Penzel T., Peter J.H. Ambulatory diagnosis of sleep-related breathing disorders in a stepwise diagnostic concept. *Lung & Respir.* 1993; 10 (1): 16–17.
12. Mancia G., Sega R., Milesi C. et al. Blood pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997; 349:454–457.
13. National high blood pressure education program. The 6th report of the Joint National committee on prevention, detection, evolution and treatment of high blood pressure. NIH Publication (USA). 1997; n. 98 – 4080.
14. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398–1420.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров В.А., Поливидова С.Н. Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой. *Тер. арх.* 1982; 5: 73–76.
2. Волков В.Г. Бронхиальная астма и артериальная гипертензия. Там же 1985; 3: 53–54.
3. Жданов В.Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими болезнями легких с системной артериальной гипертензией. В кн.: Актуальные проблемы пульмонологии. Л.; 1991. 89–93.
4. Задионченко В.С., Кузьмичева Н.В., Свиридов А.А. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии при хроническом бронхообструктивном синдроме. *Тер. арх.* 2000; 1: 51–55.

Поступила 14.03.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.24-002-08+616.24-089.843

*Т.А.Федорова, П.К.Яблонский, А.Л.Буляница, Н.И.Александрова, М.М.Илькович,  
Л.Н.Новикова, Е.В.Симоненко, Т.А.Степаненко*

### ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИМ ФИБРОЗИРУЮЩИМ АЛЬВЕОЛИТОМ С ЦЕЛЬЮ УТОЧНЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова,  
Институт аналитического приборостроения РАН

#### OPPORTUNITIES FOR LIFE EXPECTANCY PROGNOSIS TO SPECIFY INDICATIONS FOR LUNG TRANSPLANTATION IN IFA PATIENTS

*T.A.Fedorova, P.K.Yablonsky, A.L.Bulyanina, N.I.Alexandrova, M.M.Ilkovich,  
L.N.Novikova, E.V.Simonenko, T.A.Stepanenko*

#### Summary

The aim of this work was to determine the optimal period for lung transplantation in idiopathic fibrosing alveolitis (IFA) patients.

Retrospective analyze of 134 patients' medical cards was performed. The patients (29 males and 105 females) met principal requirements for lung transplant recipients. The average age of the patients was 43 years, the mean life expectancy of 55 died was 30.26±4.3 months. The patients underwent chest X-ray examination, electrocardiography, echocardiography, angiopulmonography, lung function testing, and blood gas analyze.

The mean life expectancy in nonspecific interstitial pneumonia patients was noted to be reliably shorter, than in those with usual interstitial pneumonia ( $16.6 \pm 5.3$  vs  $30.9 \pm 9.2$  months,  $p < 0.01$ ). The life expectancy did not depend on the patients' age, the lung diffusing capacity parameters, breathlessness, pulmonary artery pressure, arterial blood carbon dioxide tension, gender, and length of the disease. A reverse linear relation was shown between the life expectancy and a functional degree of chronic cor pulmonale. A probability of lethal outcome during 1.5 years abruptly increased if  $pO_2$  level reduced less than 60 mmHg. Thus, a complex dynamic evaluation of right heart parameters can be a criterion for identification of the optimal period for lung transplantation in such the patients.

### Резюме

Целью работы явилось определение оптимальных сроков проведения трансплантации легких у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА).

Выполнен ретроспективный анализ историй болезни 134 пациентов (29 мужчин и 105 женщин), соответствующих основным требованиям к реципиентам легкого. Средний возраст больных был 43 года, средняя продолжительность жизни 55 умерших больных —  $30,26 \pm 4,3$  мес. Больным проводили рентгенографию легких, ЭКГ, эхокардиографию, ангиопульмонографию, исследовали функцию внешнего дыхания, газовый состав крови.

Отмечено, что средняя продолжительность жизни пациентов с неспецифической интерстициальной пневмонией была достоверно ниже, чем больных с обычной интерстициальной пневмонией ( $16,6 \pm 5,3$  и  $30,9 \pm 9,2$  мес,  $p < 0,01$ ). Продолжительность жизни не зависела от возраста больных, показателей диффузионной способности легких, выраженности одышки, давления в легочной артерии, напряжения углекислого газа в крови, пола и длительности заболевания. Показана обратная линейная зависимость продолжительности жизни от функционального класса хронического легочного сердца. Также вероятность смерти в течение 1,5 лет резко повышалась при снижении  $pO_2$  менее 60 мм рт.ст. Таким образом, комплексная оценка параметров правых отделов сердца в динамике может служить критерием для определения оптимального времени направления больного на трансплантацию легких.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) остается заболеванием с высоким уровнем летальности, несмотря на применение кортикостероидов и цитостатиков [4,12]. Для больных, у которых отсутствует эффект от консервативного лечения, единственным реальным шансом на увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества является трансплантация легких [8,9]. Этот метод лечения больных с терминальной дыхательной недостаточностью за последние десятилетия прочно вошел в практику крупных клиник Европы и Америки. Однако, несмотря на то что первая успешная трансплантация изолированного легкого при ИФА была выполнена J.Cooper еще в 1982 г., до сих пор продолжают дискуссии относительно оптимального времени трансплантации легких для больных с интерстициальными заболеваниями [9]. Несмотря на большое число публикаций на эту тему, единых подходов к решению вопроса о сроках трансплантации нет. Большинство авторов сходятся на том, что течение этих заболеваний крайне вариабельно, а индивидуальные прогнозы в большинстве случаев ошибочны [7,16].

В целом при ИФА трансплантацию легких предлагается проводить у пациентов с прогрессирующим течением, увеличением потребности в кислороде в покое и/или при нагрузке, "не отвечающих" на терапию кортикостероидами [13]. Неоднократные попытки определить критерии, позволяющие предсказать течение заболевания и оценить шансы больного выжить в течение определенного времени, не увен-

чались успехом. Не существует и общепринятых критериев для оценки своевременности проведения трансплантации легких у этой категории больных.

Таким образом, проблема определения оптимальных сроков трансплантации легких требует дальнейшего изучения, чему и посвящено это исследование.

Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 134 больных, наблюдавшихся в Государственном научном центре пульмонологии в период с 1978 по 1998 г., из которых 55 умерли за время наблюдения. Критерии включения больных в исследование соответствовали основным требованиям к реципиентам легкого [13]. Таким образом, из исследования были исключены больные моложе 14 и старше 65 лет, имеющие признаки недостаточности паренхиматозных органов, с указанием на наличие онкологических заболеваний в анамнезе, с признаками хронических инфекций, а также умершие от причин, не связанных с основным заболеванием.

Среди больных было 29 мужчин (22%) и 105 женщин (78%). Средний возраст составил 43 года. Длительность болезни до постановки диагноза была  $22,8 \pm 2,0$  мес, а средняя продолжительность жизни (для умерших больных) после первого обследования составила  $30,26 \pm 4,3$  мес (от 4 до 138 мес). Число обследований каждого больного колебалось от 1 до 9 (в среднем 3 раза).

Диагноз ИФА был подтвержден прижизненно у 64 (47,8%) больных гистологически путем чрезбронхиальной либо открытой биопсии легкого, у остальных диагноз устанавливали на основе клинико-рентгено-

логических данных. У всех умерших больных диагноз был подтвержден результатами вскрытия.

У 24 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом гистологические препараты были пересмотрены и оценены в соответствии с классификацией *A.-L.A.Katzenstein, J.L.Myers* [11]. При этом у 5 пациентов диагностирована неспецифическая интерстициальная пневмония — фиброз (НИП), у 19 пациентов — обычная интерстициальная пневмония (ОИП).

Исследуемую группу составили больные как с острым течением заболевания (десквамативная форма — 6 человек, или 5%), так и с хроническим (муральная форма — 128 человек, или 95%). Среди больных с хроническим течением заболевания преобладали пациенты с неуклонно прогрессирующим течением (51 человек, 40%), несколько реже встречались больные со стабильным течением (36 человек, 28%). У 41 (32%) больного наблюдалось клиническое и функциональное улучшение. Из больных с неуклонно прогрессирующим течением 40 (78%) человек умерли за время наблюдения. В то же время среди больных с клинико-функциональным улучшением умерли лишь 3 (7%) человека.

Комплекс обследования включал, кроме сбора анамнеза, объективного осмотра и общеклинических методов, рентгенографию легких, ЭКГ, эхокардиографию, исследование функции внешнего дыхания, оценку газового состава крови, ангиопульмонографию.

Функцию внешнего дыхания оценивали на комплексе "NasterLab/CompactLab" фирмы "Jaeger". Использовались 3 основных метода: спирография, общая бодиплетизмография с определением легочных объемов и показателей бронхиального сопротивления, оценка диффузионной способности легких методом одиночного вдоха с определением трансфер-фактора и трансфер-коэффициента.

Эхокардиографическое исследование выполняли у 43 больных на аппаратах "Mark-600" и "HDI 3000" фирмы ALT (США). Выполнялась двухмерная эхокардиография с цветным и спектральным доплеровским анализом с определением давления в легочной артерии по кровотоку в выносящем тракте правого желудочка.

Ангиопульмонографическое исследование выполнялось у 17 больных на аппарате "Angiostar" фирмы "Siemens Ag". Манометрия в камерах сердца осуществлялась с помощью аппарата "Recor".

Для математической обработки данных использовали методику расчета выборочного среднего из суммы измерений, стандартного отклонения, медианы и отклонения Хемпеля, оценку достоверности разности средних величин с помощью критерия Стьюдента, а также процедуру корреляционного и регрессионного анализа с построением уравнения линейной регрессии для параметров, имеющих статистически значимые корреляции [2]. При проведении корреляционного анализа наряду с выборочным коэффициентом корреляции рассчитывали ранговый коэффициент корреляции Спирмена и знаковый коэффициент

корреляции Кендалла, которые помогают исключить вероятность статистических выбросов [1]. Корреляции считались статистически значимыми при величине коэффициентов более 0,2 по модулю.

Для определения критериев, позволяющих оценить ожидаемую продолжительность жизни, была изучена группа из 55 больных с известной продолжительностью жизни. Эти больные были разделены на группы, в зависимости от времени ( $t$ ), прошедшего с момента обследования до смерти.

Для изучения влияния на продолжительность жизни были выбраны следующие, наиболее важные в клиническом отношении параметры (табл.1).

Была исследована динамика признаков в зависимости от времени  $t$  (т.е. времени от момента обследования до смерти).

При сравнении групп пациентов с продолжительностью жизни менее и более 18 мес (что соответствует ожидаемой продолжительности жизни, при ко-

Таблица 1

**Перечень параметров, подвергнутых математической обработке**

Обозначение	Описание	Единица измерения
sex	Пол	
age	Возраст на момент обследования	годы
life	Время жизни от момента заболевания до смерти	месяцы
ttr	Длительность заболевания до начала лечения	месяцы
disp	Степень одышки	0 - нет 1 - при значительной физической нагрузке 2 - при умеренной физической нагрузке 3 - при минимальной физической нагрузке 4 - в покое
hr	Частота пульса	мин <sup>-1</sup>
rg	Данные рентгенологического обследования	0 - норма 1 - очаговые 2 - интерстициальные 3 - фиброзные 4 - сотовое легкое
corp	Легочное сердце	функциональный класс по В.П.Сильвестрову [5]
pap	Давление в легочной артерии	мм рт.ст.
paO <sub>2</sub>	Напряжение кислорода в капиллярной крови	мм рт.ст.
pCO <sub>2</sub>	Напряжение углекислоты в капиллярной крови	мм рт.ст.
vc	Жизненная емкость легких	% от должного
rc	Остаточный объем легких	% от должного
diff	Диффузионная способность легких	% от должного

торой нужно направлять больного на трансплантацию легких) различий по демографическим данным, выраженности одышки, газовому составу крови, гемодинамическим показателям и данным ФВД выявлено не было. Отмечено, что среди пациентов с меньшей продолжительностью жизни НИП встречалась несколько чаще, чем у пациентов с более длительными сроками жизни (30,1 и 16,7% соответственно). Средняя продолжительность жизни среди больных НИП оказалась достоверно ниже, чем среди больных ОИП ( $16,6 \pm 5,3$  и  $30,9 \pm 9,2$  мес соответственно,  $p < 0,01$ ). Кроме того, больные НИП были на момент первого обследования старше, чем больные ОИП ( $45,4 \pm 14,8$  и  $33,8 \pm 12,2$  лет соответственно,  $p > 0,01$ ) и значительно раньше обращались к врачу (время от момента заболевания до обращения 15,6 и 41,5 мес соответственно). Различий по газовому составу крови, гемодинамическим показателям и данным ФВД у больных с различными гистологическими вариантами ИФА выявлено не было.

Статистическими методами не выявлено зависимости продолжительности жизни от возраста (*age*), параметров диффузионной способности легких (*diff*), выраженности одышки (*disp*), давления в легочной артерии (*pap*), напряжения углекислого газа ( $pCO_2$ ), пола (*sex*), длительности заболевания (*ttr*).

Результаты оценки динамики выраженности легочного сердца (*corp*) показаны в табл.2.

Эти результаты позволили классифицировать признак *corp* по 3-м классам.

Класс 1 (« $t \leq 2$ » — 88 измерений)  $M = 2,727$ .

Класс 2 (« $2 < t \leq 5$ » — 47 измерений)  $M = 2,085$ .

Класс 3 (« $t > 5$ » — 11 измерений)  $M = 1,273$ ; разделение классов может быть проведено с вероятностью ошибки  $p < 0,005$ .

Таким образом, по признаку, характеризующему степень выраженности легочного сердца, можно установить 2 характерных срока: за 5 лет до смерти — переход ко 2 функциональному классу и за 2 года до смерти — мажоритарный (более чем в 50% случаев) переход к 3 функциональному классу.

Анализ динамики признака  $p_aO_2$  (напряжение кислорода в крови капилляра) (115 измерений) показал зашумленное монотонное убывание по мере убыва-

ния *t*. Возможна классификация не очень с высокой достоверностью. Класс 1 (« $t < 1,5$ » — 83 измерения) —  $M = 59,0$  и класс 2 (« $t > 1,5$ » — 41 измерение) —  $M = 64,9$  (вероятность ошибки  $p < 0,02$ ), т.е. нарастание гипоксемии являлось признаком плохого прогноза; при снижении  $p_aO_2$  менее 60 мм рт.ст. можно думать о высокой вероятности смерти в течение полутора лет. Однако достоверность этого признака не очень велика.

Динамика признака *hr* (частота пульса — 89 измерений) оказалась неявно возрастающей по мере убывания *t*, однако классификация по средним значениям и стандартным отклонениям невозможна из-за отсутствия скачкообразных изменений.

Анализ рентгенологической картины (146 измерений) показал, что имеется преобладание сотового легкого ( $rg = 4$ ). Возможна медианная классификация с разделением по уровню  $t = 3$  (за 3 года до смерти): класс 1 (« $t \leq 3$ » — 111 измерений) — более 50% значений  $rg = 4$ , класс 2 (« $t > 3$ » — 35 измерений) — значений  $rg = 4$  менее 50%, т.е. за 3 года до смерти рентгенологическая картина сотового легкого уже у большинства пациентов.

Динамика жизненной емкости легких (признак *vc* — 145 измерений) дает возможность классификации по уровню  $t = 4$  как по средним, так и по медианам: класс 1 (« $t \leq 4$ » — 126 измерений) —  $M = 45,3$ ,  $med = 45,0$ ; класс 2 (« $t \geq 4$ » — 19 измерений) —  $M = 60,2$ ,  $med = 65,7$  ( $p < 0,005$ ). Попытка приблизить временной порог к меньшим *t* снижает эффективность классификации. Следовательно, при снижении ЖЕЛ ниже 60% от должного можно ожидать смерти больного в течение ближайших 4 лет.

Результаты проведения корреляционного анализа показаны в табл.3.

На следующем этапе математической обработки было построено регрессионное уравнение с аргументом *t* для признака *corp* (легочное сердце), который имел статистически значимые корреляции с *t*. Для признака *corp* (146 измерений для 55 пациентов, выполненных в 13 различных моментах времени *t*) наиболее вероятной зависимостью представляется:  $corp = \alpha t + \beta$ . "Среднее групповое" уравнение регрессии будет  $corp = \alpha t + \beta$ , где  $\alpha = -(0,199 \pm 0,069)$ ,

Таблица 2

Динамика степени выраженности легочного сердца во времени

<i>t</i>	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	5	6	7	8	Итого
<i>n</i>	38	18	18	14	12	11	5	11	3	5	5	3	146
<i>M</i>	2,74	2,67	2,72	2,79	2,17	2,09	2,20	2,09	2,00	1,80	1,20	1,33	2,411
<i>S</i>	0,15	0,20	0,16	0,11	0,24	0,25	0,37	0,25	0,58	0,37	0,20	0,33	0,07
<i>med</i>	3	3	3	3	2	2	3	2	3	2	1	2	3
<i>H</i>	1	0	0	0	1	1	1	1	2	1	0	1	1

Примечание. *n* — число измерений, *M* — выборочное среднее, *S* — стандартное отклонение, *med* — медиана, *H* — отклонение Хемпеля.

Таблица 3

## Коэффициенты корреляции между парами признаков

1	Признак 2	Признак $\rho$	Коэффициент корреляции	
			$S\rho$	$K\rho$
<i>t</i>	<i>corp</i>	-0,473	-0,113	0,043
<i>t</i>	<i>hr</i>	0,300	0,368	0,328
<i>t</i>	$pO_2$	0,517	0,545	0,400
<i>t</i>	$pCO_2$	0,541	0,374	0,287
<i>corp</i>	<i>life</i>	-0,239	-	-
<i>corp</i>	$pO_2$	-0,382	-	-
<i>life</i>	$pO_2$	0,266	0,184	0,127
$pCO_2$	$pO_2$	0,972	0,340	0,234
$pO_2$	<i>vc</i>	0,207	0,195	0,133
<i>rg</i>	<i>ttr</i>	0,248	-	-

Примечание.  $\rho$  — выборочный коэффициент корреляции,  $S\rho$  — ранговый коэффициент корреляции Спирмена,  $K\rho$  — знаковый коэффициент корреляции Кендалла.

$\beta = (2,884 \pm 0,022)$ . Разброс коэффициентов вызван достаточно значительным разбросом данных. Однако и "максимальное" ( $corp = 2,906 - 0,130t$ ), и "минимальное" ( $corp = 2,862 - 0,268t$ ) регрессионные уравнения качественно очень близки (монотонное относительно медленное убывание *corp* с ростом *t*).

Затем были рассмотрены индивидуальные уравнения регрессии, а также выборочные коэффициенты корреляции для 11 наиболее часто обследованных пациентов. Результаты показаны в табл.4.

Коэффициенты регрессионного уравнения, построенного по этой группе пациентов, практически абсолютно совпали со "среднегрупповым" регрессионным уравнением (которое дополнительно учитывало данные 44 пациентов или 86 измерений). В целом индивидуальные уравнения регрессии имеют качественное сходство со "среднегрупповым", хотя коэффициенты регрессии претерпевают некоторые количественные вариации. Значения выборочного коэффициента корреляции для индивидуальных выборок также говорят о сходстве индивидуальных и групповых зависимостей (коэффициенты корреляции меняются от -0,25 до -0,92).

Таким образом, показано практически линейное возрастание степени выраженности хронического легочного сердца по мере приближения больного к смерти. За 2 года до смерти (при  $t=2$ ) значение *corp* близко к 3 (что соответствует 3 функциональному классу по классификации В.П.Сильвестрова).

Трансплантации изолированного легкого выполняются при ИФА, начиная с 1983 г., однако до сих пор не удалось установить однозначных критериев для направления таких больных на трансплантацию. Как правило, в качестве основного критерия предлагается считать прогрессирующее ухудшение состояния больного [5,12]. Некоторые авторы указывают на

прогностическое значение показателей ФВД. Так, в наблюдении *D.W.Mapel* и соавт. [12] 5-летняя выживаемость у больных с ЖЕЛ более 60% от должных была достоверно выше, чем у больных с меньшими легочными объемами, а *Н.И.Егурнов* и соавт. [3] сообщают о плохой выживаемости больных в течение 4 лет при ЖЕЛ менее 50% от должных. *J.R.Maurer* и соавт. [13] указывают на плохой прогноз у больных с показателем трансфер-коэффициента менее 50%. Однако другими исследователями отмечается, что, хотя эти показатели и связаны с прогрессированием заболевания, однако не коррелируют со смертностью [7]. Большинство авторов отмечают большое значение показателей газового состава крови [7,8,12,14]. *D.W.Mapel* и соавт. [12] указывают на влияние выраженности рентгенологических изменений на выживаемость больных.

До сих пор нет однозначного мнения о значимости гемодинамических параметров при ИФА. Так, *M.Turner-Warwick* и соавт. [15] утверждают, что именно гемодинамические расстройства в малом круге кровообращения являются причиной смерти больных ИФА. Однако в более поздних исследованиях отмечено отсутствие связи продолжительности жизни с уровнями давления в полостях сердца и легочной артерии [8,10]. Так, при разработке комплексной шкалы оценки состояния больных ИФА, *L.C.Watters* и соавт. [16] просто не включают давление в легочной артерии в число оцениваемых показателей.

Наши результаты оказались во многом неожиданными. Для большинства показателей, характеризующих ФВД, не удалось выявить убедительной связи с

Таблица 4

## Индивидуальные уравнения регрессии наиболее часто обследованных пациентов

<i>n</i>	<i>L</i>	$\rho$	$\alpha$	$\beta$
4	5	-0,625	-0,125±0,198	3,363±0,045
6	6	-0,845	-0,214±0,120	2,429±0,046
14	4	-0,258	-0,200±0,837	2,900±0,271
15	5	-0,952	-0,806±0,129	4,134±0,065
18	6	-0,317	-0,079±0,344	2,570±0,077
23	8	-0,684	-0,312±0,210	3,052±0,082
24	5	не опр.	-0,000±0,000	0,000±0,000
30	5	не опр.	-0,000±0,000	3,000±0,000
36	5	-0,895	-0,385±0,138	3,738±0,052
40	5	-0,814	-0,759±0,278	3,838±0,143
53	6	-0,454	-0,206±0,364	2,429±0,138
Общая	60	-0,537	-0,199±0,090	2,809±0,030
Вся группа	146	-0,473	-0,199±0,069	2,884±0,022

Примечание. *n* — уникальный номер больного, *L* — число исследований пациента.

продолжительностью жизни больных. Лишь ЖЕЛ убывает по мере приближения больных к смерти, однако это достоверно лишь при значительных сроках ожидаемой продолжительности жизни. В последние годы жизни больных отчетливой отрицательной динамики ЖЕЛ не прослеживается, что не позволяет использовать этот параметр в качестве критерия отбора больных для трансплантации.

У всех пациентов, срок жизни которых был ограничен 2 годами, рентгенологически наблюдалась картина сотового легкого, что вполне соответствует современным представлениям об исходе ИФА [4]. Вместе с тем признаки сотового легкого часто наблюдались и в более ранний период заболевания и поэтому этот критерий не может быть использован для установки времени проведения трансплантации у пациента.

Параметром, имеющим прогностическое значение, оказался  $p_aO_2$ . Как и следовало ожидать, по мере приближения к смерти напряжение кислорода в крови снижалось. По данным анализа пороговым значением можно считать уровень  $p_aO_2$  равный 60 мм рт.ст. При более выраженном снижении  $p_aO_2$  резко повышалась вероятность смерти в течение полутора лет, что соответствует той продолжительности жизни, при которой рекомендуется трансплантация легких. К сожалению, возможность применения этого параметра в качестве единственного критерия для отбора реципиентов ограничена из-за его высокой вариабельности у каждого отдельного пациента. Однако этот параметр коррелировал со степенью выраженности легочного сердца, что позволяет использовать его в комплексной оценке прогноза жизни больных.

По данным, полученным в результате проведенного исследования, уровень давления в легочной артерии не оказывал существенного влияния на продолжительность жизни больных ИФА, что совпадает с мнением большинства исследователей [8,10]. Неожиданно высоким оказалось прогностическое значение функционального класса хронического легочного сердца. Причем любой из использованных методов анализа этого комплексного показателя выявляет одинаковую закономерность — обратную линейную зависимость продолжительности жизни от степени выраженности хронического легочного сердца. На основании этого с большой долей вероятности можно утверждать, что именно комплексная оценка параметров правых отделов сердца в динамике может служить тем критерием, который позволит определить оптимальное время для направления пациента на трансплантацию легкого. Высокая вероятность смерти в течение ближайших 2 лет существует у больных с 3 функциональным классом хронического легочного сердца (по классификации В.П.Сильвестрова). Следовательно, именно эти пациенты могут считаться потенциальными кандидатами в реципиенты легких.

Полученное расхождение с мнением других авторов относительно прогностического значения гемодинамических критериев при ИФА скорее всего свя-

зано с тем, что в предыдущих исследованиях рассматривались отдельные параметры (давление в полостях сердца, в легочной артерии и т.п.), тогда как, по нашим данным, использование интегрального критерия, отражающего степень функциональных и органических изменений в правых отделах сердца представляется более перспективным.

### Заключение

Проведение трансплантации легких показано больным ИФА при сочетании у них следующих признаков:

- рентгенологическая картина "сотового легкого";
- гипоксемия с  $P_aO_2$  менее 60 мм рт.ст.;
- 3 функциональный класс хронического легочного сердца.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Большев Л.Н., Смирнов Н.В.* Таблицы математической статистики. М.: Наука; 1983.
2. *Демидович Б.П., Марон И.А., Шувалова Э.З.* Численные методы анализа / Под ред. Б. П. Демидовича. М.: Физматгиз; 1963.
3. *Егурнов Н.И., Александров А.Л., Семенова Л.А., Веселова Е.В.* Исходы ИФА и их связь с показателями легочной гемодинамики и дыхания. Пробл. туб. 1987; 7: 10–12.
4. *Илькович М.М.* Идиопатический фиброзирующий альвеолит. В кн. Палеев Н. Р. (ред.) Болезни органов дыхания. М.: Медицина; 1990; т. 4: 64–89.
5. *Левашев Ю.Н., Яблонский П.К., Степаненко Т.А. и др.* Отбор реципиентов для трансплантации легких. Пульмонология 1998; 1: 56–64.
6. *Сильвестров В.П., Суворов Ю.А., Семин С.Н., Марциновский В.Ю.* Хроническое легочное сердце: механизмы формирования и прогрессирования. Тер. арх. 1990; 3: 103–108.
7. *Agusti C., Haubert A., Agusti A.G.N. et al.* Clinical and functional assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a 3 year follow-up. Eur. Respir. J. 1994; 7 (4): 643–650.
8. *D'Armini A.M., Callegari G., Vitulo P. et al.* Risk factors for early death in patients awaiting heart-lung or lung transplantation. Transplantation 1998; 66 (1): 123–127.
9. *Grossman R.F., Frost A., Zamel N. et al.* Results of single-lung transplantation for bilateral pulmonary fibrosis. N. Engl. J. Med. 1990; 322 (11): 727–733.
10. *Harari S., Simonneau G., De Juli E. et al.* Prognostic value of pulmonary hypertension in patients with chronic interstitial lung disease referred for lung or heart-lung transplantation. J. Heart Lung Transplant. 1997; 16 (4): 460–463.
11. *Katzenstein A.-L. A., Myers J.L.* Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (4, pt 1): 1301–1315.
12. *Mapel D.W., Hunt W.C., Utton R. et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: survival in population-based and hospital-based cohorts. Thorax 1998; 53 (6): 469–476.
13. *Panos R.J., Mortenson R.L., Niccoli A., King T.E. Jr.* Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. Am. J. Med. 1990; 88 (4): 396–404.
14. *Turner-Warwick M., Burrows B., Johnson A.* Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. Thorax 1980; 35: 171–180.
15. *Watters L.C., King T.E. et al.* A clinical, radiographic and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1986; 133 (1): 97–103.

Поступила 18.05.2000

*Н.А.Жук, Е.Е.Калинина, Л.Г.Цуканова, Н.Ф.Мудрик*

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Противотуберкулезный диспансер № 17, Москва

CLINICAL ASPECTS OF OUTPATIENT REHABILITATION OF RESPIRATORY PATIENTS

*N.A.Zhuk, E.E.Kalinina, L.G.Tsukanova, N.F.Mudrik*

### Summary

We examined 21093 patients with different bronchopulmonary pathologies to verify the diagnosis and perform treatment and rehabilitation in a specialized pulmonologic diagnostic and rehabilitation center. 17167 radiological and computed tomographic investigations, 5047 sputum examinations and 5597 lung function tests were performed. Ventilation disorders were revealed in 79.6% of the patients, they were severe in 33.2%. Results of the treatment and rehabilitation settings were analyzed in 2416 patients. Dyspnoe disappeared in 71.5%, cough stopped in 80.6%, sputum expectoration stopped in 78.2% of the patients. Lung function became normal in 64% and its disorders reduced to moderate in 30.2%. Among the patients who had received bronchodilators constantly before the rehabilitation 68.3% abolished them and 31.7% reduced the doses. A stable period lengthened up to 6–8 months in chronic bronchitis patients and to 3–4 months in bronchial asthma patients.

So, outpatient rehabilitation of ventilation disorders in a stable period facilitates respiratory function to become normal, reduces drug consumption and cost of the treatment, improves the quality of life.

### Резюме

В созданном специализированном диагностическом, лечебно-реабилитационном пульмонологическом центре амбулаторно обследованы 21 093 пациента с различными видами бронхолегочной патологии в целях верификации диагноза и проведения лечебно-реабилитационных мероприятий. Проведено 17 167 рентгеномографических исследований, 5947 исследований мокроты, 5597 бронхоспирометрических исследований функции дыхания. Вентиляционные нарушения выявлены у 79,6%, значительные и резко выраженные имели место у 33,2%. Проанализированы результаты лечебно-реабилитационных мероприятий у 2417 пациентов. Одышка перестала определяться у 71,5%, кашель — у 80,6%, мокрота — у 78,2% больных. Вентиляционные нарушения нормализовались у 64%, а у 30,2% стали умеренными. Из числа постоянно получавших бронходилататоры до реабилитации 68,3% отказались от их приема, а 31,7% пациентов снизили дозы. Период ремиссии удлинился при ХОБ до 6–8 мес, при бронхиальной астме — до 3–4 мес.

Амбулаторная реабилитация функции дыхания в периоде ремиссии способствует восстановлению респираторной функции, снижает медикаментозную нагрузку и экономические затраты на лечение больного, улучшает качество жизни больного.

Медицинская реабилитация в своей основе имеет цель восстановление функции и морфологических структур, клеточно-тканевых образований органов и систем организма с помощью лечебно-оздоровительных воздействий. Одной из основных задач реабилитации легочного больного является преодоление острой и компенсация хронической дыхательной недостаточности. Комплекс методов, предназначенных для решения этой задачи, объединяется под общим названием "респираторная терапия" [4].

Максимальное использование лечебных физических факторов возможно в специализированных цент-

рах восстановительного лечения, санаторно-курортных учреждениях и домашних условиях [8].

Респираторная функция органов дыхания, доминирующая в сложной и многообразной иерархии метаболических процессов жизнедеятельности человека, весьма доступная для изучения и анализа, фактически редко исследуется при заболеваниях бронхолегочной системы и не входит в критерий оценки результатов проведенного лечения как во фтизиатрии, так и в пульмонологии. Между тем исчезновение рентгенологических признаков воспаления не может свидетельствовать о полном восстановлении морфологических

# Новости от компании «ГлаксосмитКляйн»

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ДЕТСКОЙ АСТМЫ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

*А.Г.Чучалин (Москва), Т.Г.Голосова (Новокузнецк), Л.Е.Зиганишина (Казань), Ю.Ю.Зима (Волгоград), А.А.Лебеденко (Ростов-на-Дону), В.Р.Липина (Екатеринбург), Т.И.Мартыненко (Барнаул), Н.Г.Машукова (Иркутск), Л.М.Огородова (Томск), Ю.В.Пономарева (Волгоград), С.А.Рачина (Смоленск), И.В.Смоленов (Волгоград), Л.С.Страчунский (Смоленск)*

Изучение существующих стереотипов лечения и мониторинга тяжести бронхиальной астмы у детей в разных регионах РФ явилось целью проведенного многоцентрового ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования.

Предварительные результаты выявили как общие, так и региональные тенденции проводимой лекарственной терапии и определили участие врачей различных специальностей в наблюдении за больными бронхиальной астмой.

Исследование проводилось в 9 центрах, расположенных в различных регионах России, в каждом из которых было заполнено по 200 индивидуальных регистрационных карт больных бронхиальной

астмой (по 40 карт в 5 разных поликлиниках). Выбор поликлиник проводился централизованно, из предоставленного каждым центром перечня, на основании сгенерированной последовательности псевдослучайных чисел.

В исследование включались амбулаторные карты детей в возрасте от 1 до 16 лет с установленным диагнозом "бронхиальная астма", обратившихся за медицинской помощью по поводу астмы в 2000 г. и наблюдавшихся в поликлинике не менее 1 года, предшествовавшего последнему обращению. Все регистрационные карты доставлялись в Центральную лабораторию, где проводилась статистическая обработка полученных данных.

### Предварительные результаты и их обсуждение

В 39,8% случаев диагноз "бронхиальная астма" впервые был поставлен аллергологом поликлиники (от 7,8 до 59% в различных регионах), в 29,7% — пульмонологом / аллергологом стационара (1–73,6%), в 16,1% — педиатром поликлиники (2–26%), в 8,7% — педиатром стационара (0,5–29%) и в 5,6% — врачом другой специальности. Причем доля участия в диагностике различных специалистов сильно варьировало в разных регионах, что характеризовало местные особенности организации оказания медицинской помощи детям с бронхиальной астмой.

Наряду с бронхиальной астмой у 55,1% детей ранее отмечались симптомы аллергического ринита, у 34,3% — атопического дерматита, у 22,4% — проявления пищевой аллергии, у 12,6% — аллергического конъюнктивита, у 12,4% — лекарственной аллергии, у 7,4% — крапивницы/отека Квинке.

Мониторинг пиковой скорости выдоха (ПСВ) в домашних условиях регулярно проводили лишь 22,5% детей в целом, причем распространенность применения пикфлоуметрии зависела от степени тяжести заболевания (37,6% среди детей с тяжелой астмой, 25,3% со среднетяжелой и 14,5% с легкой). Частота использования этого метода самоконтроля пациентов существенно варьировала в различных регионах РФ (от 1% в Казани до 45% в Екатеринбурге).

Исследование функции внешнего дыхания проводилось в течение последнего года у 49,4% детей (с легкой астмой у 40%, среднетяжелой у 51%, тяжелой у 73%). Достаточно велико число больных астмой, которым легочная функция ранее не оценивалась (38%).

При изучении существующих стереотипов лечения астмы установлено, что при легком течении астмы 69,7% детей назначался кромогликат натрия (как минимум в течение 1 мес), 15,9% — недокромил, 5,7% — комбинированные препараты (интал-плюс, дитек), 4,7% — ингаляционные кортикостероиды, 0,3% — антагонисты лейкотриенов.

Детям со среднетяжелой астмой наиболее часто назначали кромогликат натрия — 63,4%, беклометазона дипропионат — 28,3%, недокромил натрия — 21,2%, флутиказона пропионат — 13,9%, комбинированные препараты — 13,7%, будесонид — 2,9%, флунисолид — 2,4%, антагонисты лейкотриенов — 0,12%

При тяжелом течении заболевания предпочтению отдавалось ингаляционным кортикостероидам: беклометазон — 61,6%, флутиказон — 41,2%, будесонид — 12,7%, флунисолид — 9,4%. Достаточно широко применялись кромоны (кромогликат натрия — 32,2%, недокромил натрия — 18,8%, комбинированные препараты — 8,2%) и антагонисты лейкотриенов (2%).

У 29,4% детей с астмой в целом суммарная длительность противовоспалительной терапии не превышала 3 мес в году.

Необходимость лечения системными кортикостероидами в течение года возникала у 1,1% детей с легкой астмой, у 6,2% — со среднетяжелой и у 23,3% — с тяжелой. При этом не учитывались случаи назначения стероидов работниками скорой медицинской помощи.

В качестве "терапии усиления" наиболее часто использовали пролонгированные тео-

филлины (получали в течение года 22,2% детей) и сальметерол (7,3%). Подавляющее число больных (61,3%) использовали субтерапевтические дозы теофиллинов (менее 10 мг/кг/сут).

Выявлены значительные различия в стереотипах использования лекарственных средств врачами разных специальностей. Так, кромоны, пролонгированные теофиллины и беклометазон наиболее часто назначали аллергологи поликлиник; флутиказона пропионат, флунисолид, сальметерол, монтелюкаст — пульмонологи/аллергологи стационаров. Лишь 4,3% всех назначений долговременной терапии бронхиальной астмы были сделаны педиатрами поликлиник.

Таким образом, предварительный анализ стереотипов лечения и мониторинга детей с бронхиальной астмой выявил недостаточное участие педиатров поликлиник в постановке диагноза "бронхиальная астма" и назначении базисной терапии, чрезмерное расходование ресурсов здравоохранения при верификации диагноза в условиях стационара, нерациональное использование лекарственных средств (широкое применение кромонов при тяжелой астме, использование низких доз пролонгированных теофиллинов, "курсовой" принцип назначения базисной терапии, недостаточную длительность лечения).

Исследование выполнено при поддержке компании «ГлаксосмитКляйн»



GlaxoSmithKline

# Контроль астмы,

# дающий свободу

## Серетид™ Мультидиск™

Сальметерол/флютиказона пропионат

**Формы выпуска:** Порошковый ингалятор "Мультидиск" в дозировках: 50 мкг сальметерола (в виде сальметерола ксинафата) и 100, 250 или 500 мкг флютиказона пропионата в одной дозе; 60 доз.

**Показания:** Базисная терапия заболеваний, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей (включая бронхиальную астму у детей и взрослых), когда целесообразно назначение комбинированной терапии: бронходилататор и препарат из группы ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС): пациентам, получающим поддерживающую терапию агонистами β<sub>2</sub>-адренорецепторов длительного действия и ингаляционными ГКС, пациентам, у которых на фоне терапии ингаляционными ГКС сохраняются симптомы заболевания, пациентам, регулярно использующим бронходилататоры короткого действия, которым показана терапия ингаляционными ГКС.

**Дозировки и способ применения:** Начальную дозу Серетид Мультидиска определяют на основании дозы флютиказона пропионата, которая рекомендуется для лечения заболевания данной степени тяжести. Затем начальную дозу препарата следует постепенно снижать до минимальной эффективной дозы.

**Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше:** 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 100 мкг флютиказона пропионата) 2 раза в сутки, или 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 250 мкг флютиказона пропионата) 2 раза в сутки, или 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 500 мкг флютиказона пропионата) 2 раза в сутки.

**Дети в возрасте 4 лет и старше:** 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 100 мкг флютиказона пропионата) 2 раза в сутки. Данные о применении Серетид Мультидиска у детей младше 4 лет нет.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность.

**Предупреждения:** Серетид Мультидиск предназначен для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов. Резко прекращать лечение Серетидом Мультидиском не рекомендуется. Следует соблюдать осторожность при лечении ингаляционными ГКС пациентов с активной или неактивной формами туберкулеза легких. Серетид Мультидиск необходимо применять с осторожностью у пациентов с тиреотоксикозом. Возможные системные эффекты включают снижение функции коры надпочечников, остеопороз, задержку роста у детей, катаракту, глаукому. Рекомендуется регулярно следить за динамикой роста детей, получающих ингаляционные ГКС в течение длительного времени.

**Применение при беременности и лактации:** Серетид Мультидиск можно назначать только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода или ребенка.

**Побочные эффекты:** Поскольку Серетид Мультидиск содержит сальметерол и флютиказона пропионат, его побочные эффекты характерны для каждого из этих препаратов. Одновременное их применение не вызывает дополнительных побочных эффектов. Редко возникают тремор, сердцебиение, головная боль, охриплость голоса и кандидоз полости рта и глотки, парадоксальный бронхоспазм.

- Препарат нового тысячелетия в терапии бронхиальной астмы
- Комплементарность действия компонентов обеспечивает контроль симптомов, воспаления и обострения в одном ингаляторе
- Удобство и простота приема
- Повышение приверженности терапии бронхиальной астмы
- Уникальная система доставки
- Полный контроль бронхиальной астмы

60 доз

**СЕРЕТИД® МУЛЬТИДИСК®**

Сальметерол/Флютиказона пропионат  
Порошок для ингаляций

В одной дозе содержится 50 мкг сальметерола (в виде сальметерола ксинафата) и 100 мкг флютиказона пропионата



Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство GlaxoSmithKline по адресу: Россия, 117418 Москва, Новочеремушкинская ул., д. 61  
Тел.: (095) 777 8900, факс: (095) 777 8901

 GlaxoSmithKline



К ст. Афанасовой Н.В., Дегтярева В.А., Каплан М.А., Павлова В.В., Шахтариной С.В., Борисовой Л.С.

**Цветовая дешифровка черно-белых рентгенограмм органов грудной полости в норме**

Рис.2. Рентгенограмма (цветовое аналоговое изображение, полученное на телеустановке УАР-2). В проекции верхушек, верхних и средних легочных полей — черный легочный фон; корни — желтые; верхушечная медиастинальная, костальная и диафрагмальная плева — фиолетовая.

К ст. Трубникова Г.В., Калиниченко Г.А., Шаропова В.В.

**Хронический констриктивно-экссудативный перикардит у больного активным туберкулезом легкого, трудности диагностики**

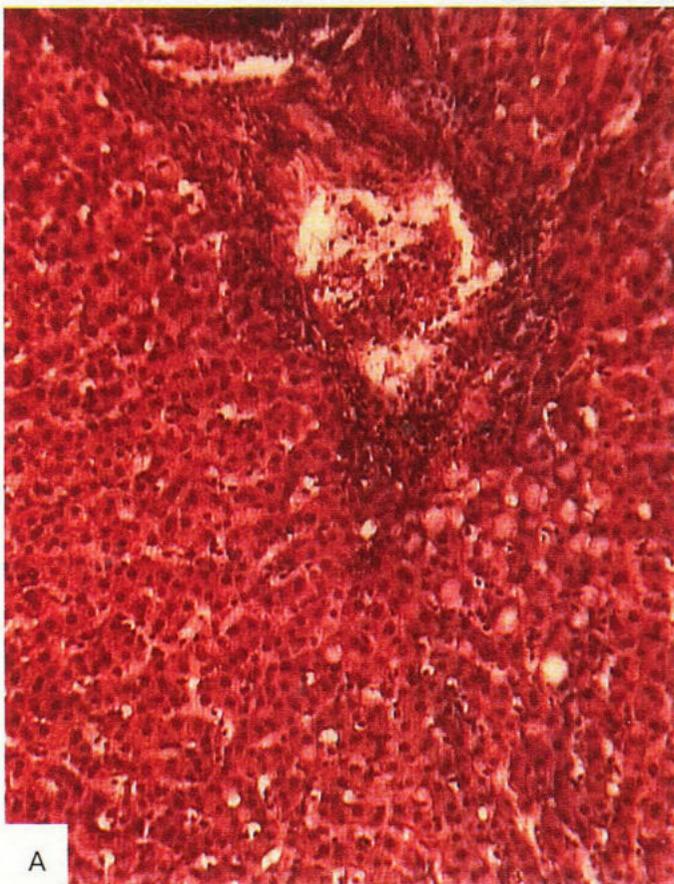


Рис.1. Гистологический срез эндоскопического биоптата печени. Окраска гематоксилином и эозином. x16.

А — порталный тракт. Структура печени сохранена, балочность не нарушена. Гепатоциты крупные, с центральным расположением ядра, умеренный ядерный полиморфизм, единичные крупные гиперхромные ядра, единичные митозы. Цитоплазма гепатоцитов пенистая, пигмента нет. Очаговая перипортальная крупнокапельная жировая дистрофия. Выраженная лимфогистиоцитарная портоперипортальная инфильтрация, фиброз. В просвете вены лимфоцитарно-фибриновый тромб;

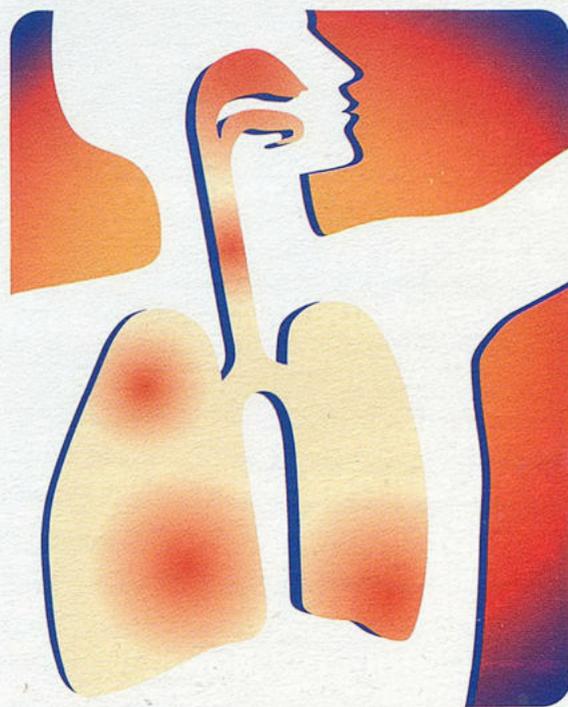
Б — край печени с глиссоновой капсулой. Структура сохранена, балочность не нарушена, гепатоциты крупные, ядра расположены центрально, умеренный полиморфизм, единичные крупные гиперхромные ядра, много двуядерных клеток. Цитоплазма гепатоцитов пенистая, внутриклеточного пигмента нет. Отмечается умеренная лимфоидная инфильтрация по ходу глиссоновой капсулы, очаговый лимфоцитарный инфильтрат под капсулой, слабая диффузная лимфоидная инфильтрация мезенхимальная.

# эреспал®

фенспирид

**Новое эффективное  
противовоспалительное средство  
для лечения заболеваний респираторного тракта**

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



## 2-3 таблетки в день

**Форма выпуска и состав.** В упаковке 30 таблеток, покрытых оболочкой. Таблетка содержит 80 мг гидрохлорида фенспирида. Сироп, содержащий 2 мг/мл фенспирида, во флаконе 150 мл сиропа. **Фармакокинетика.** Максимальная концентрация в плазме достигается через 6 ч после приема таблетки и в среднем через  $2,3 \pm 2,5$  часа после приема сиропа; через 12 ч в плазме определяется 1/2 максимальной концентрации препарата; через 24 ч после применения также возможно количественное определение фенспирида в плазме. Выводится преимущественно с мочой. **Фармакодинамические свойства.** Эреспал противодействует бронхokonстрикции и оказывает противовоспалительное действие, что обусловлено различными свойствами препарата: антагонистической деятельностью на уровне  $H_1$ -гистаминовых рецепторов и спазмолитическим папавериноподобным эффектом, уменьшением синтеза различных провоспалительных факторов (цитокинов (TNF $\alpha$ ), производных арахидоновой кислоты и свободных радикалов), многие из которых обладают бронхосуживающей активностью. **Показания.** Лечение функциональных симптомов (кашель и мокрота), сопровождающих респираторные заболевания. Лечение Эреспалом не должно быть причиной задержки назначения антибиотиков. **Беременность и лактация.** По причине отсутствия данных о возможном тератогенном действии и проникновении фенспирида в молоко применение его не рекомендуется во время беременности и кормления грудью. **Побочные эффекты.** Возможны желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастрии, сонливость. В редких случаях возникает умеренная тахикардия, которая исчезает при уменьшении дозировки. **Способ применения и дозы.** Взрослые: 1 таблетка 2 или 3 раза в день в зависимости от остроты заболевания. Дети: 4 мг/кг/сут — сироп, весом до 10 кг: 2-4 чайных ложки в день во время еды (можно добавить в бутылочку с питанием); больше 10 кг: 2-4 столовых ложки в день перед едой. **Срок хранения:** сироп — 3 года, таблетки — 2 года. **Передозировка.** Признаки: сонливость или беспокойство, тошнота, рвота, синусовая тахикардия. **Лечение:** промывание желудка. Необходим контроль ЭКГ.



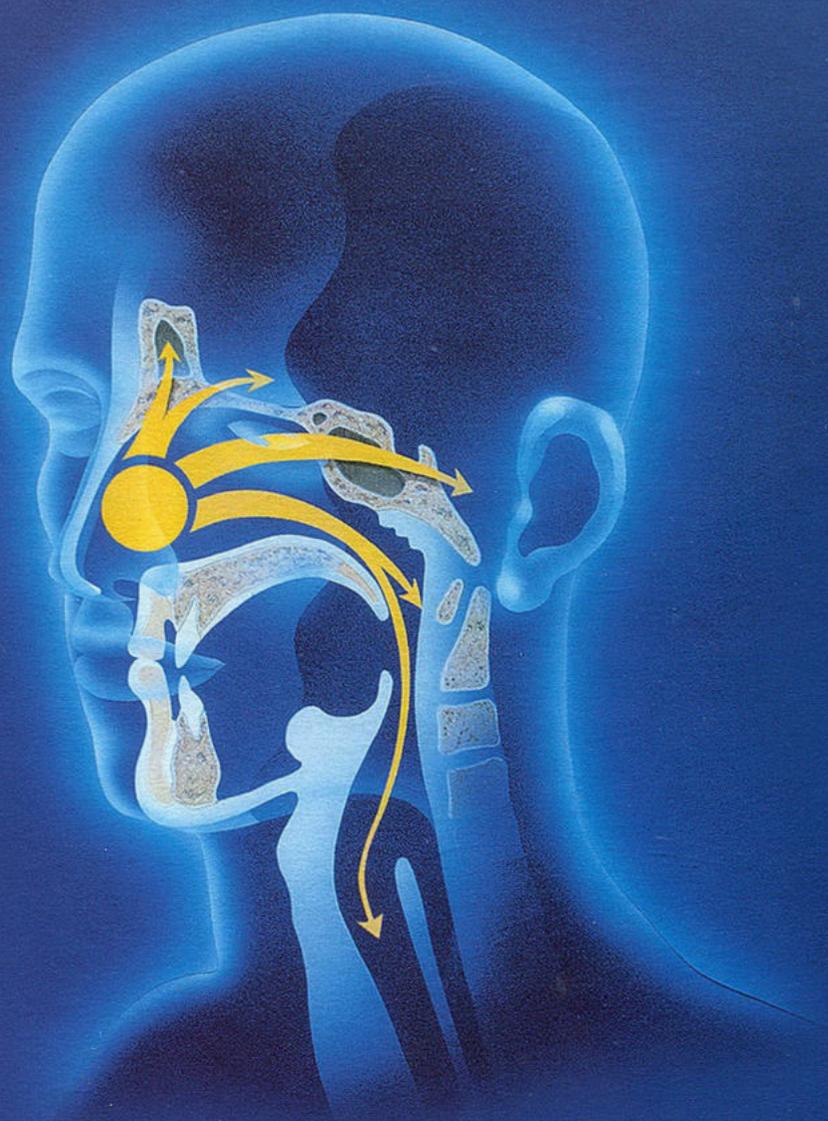
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА СЕРВЬЕ

Адрес: МОСКВА, 113054, Павелецкая пл., д.2, стр. 3.  
Тел.: (095) 937-07-00 Факс: (095) 937-07-01



# ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- ОТИТ
- ринит
- синусит
- ларингит и трахеит
- фарингит,  
ринофарингит
- ТОНЗИЛЛИТ
- бронхит
- вазомоторный ринит
- предоперационная  
подготовка
- послеоперационный  
период



**SOLVAY  
PHARMA**

121099, Москва, Новинский бульвар, 3 стр. 1  
тел.: (095) 795-0956; факс: (095) 795-0959  
<http://www.solvay-pharma.ru>  
E-mail: [moscow.office@solvay-pharma.ru](mailto:moscow.office@solvay-pharma.ru)

# Никакой аллергии! Никаких запретов!

Для взрослых и детей  
старше месяца



Богатый врачебный опыт применения СУПРАСТИНА позволяет рассматривать его как жизненно необходимый препарат в перечне лекарственных средств, используемых для лечения больных любыми аллергическими заболеваниями.

СУПРАСТИН абсолютно незаменим при лечении острых аллергических состояний, требующих парентерального введения препарата. Очевидным преимуществом СУПРАСТИНА является существование двух лекарственных форм: таблеток и раствора для инъекций.

Седативное действие СУПРАСТИНА является необходимым для уменьшения изнурительного зуда при кожных аллергических реакциях, что способствует нормализации нарушенного сна.

## Супрастин®

гидрохлорид хлоропирамина

20 мг в 1 ампуле (1 мл)  
25 мг в 1 таблетке

### ПОМОЖЕТ ПРИ ЛЮБОЙ АЛЛЕРГИИ

- ✓ ургентная аллергология
- ✓ атопические дерматиты
- ✓ поллинозы
- ✓ профилактика аллергических осложнений при вакцинации и применении антибактериальных средств
- ✓ острые респираторные заболевания\*
- ✓ аллергия на домашнюю пыль
- ✓ шерсть домашних животных
- ✓ укусы насекомых

\*В.Ф. Учайкин. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) у детей (стандарты терапии). Детский доктор, 1999, №1.

АО «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД ЭГИС» (Венгрия)

Генеральное представительство в России: 123376 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7,

тел.: (095) 363-3966, факс: (095) 956-2229, <http://www.egis.ru>, E-mail: [moscow@egis.ru](mailto:moscow@egis.ru)

Региональные представительства:

Санкт-Петербург: (812) 444-1391, Ростов-на-Дону: (8632) 64-6850, Новосибирск: (3832) 16-6533

Гущин И.С.,  
член-корр. РАМН,  
д.м.н., профессор



# ФОРАДИЛ®

формотерол®

## УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БРОНХОСПАЗМОМ!

Исследования показали: эффект Форадил® проявляется через 1-3 минуты после применения, длится 12 часов.

### ФОРАДИЛ® (FORADIL®)

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Селективный бета2-адреномиметик.

#### Состав и форма выпуска

Формотерола фумарат.

Порошок для ингаляций в капсулах. 1 капсула - 12 мкг.

#### Показания

Профилактика и лечение бронхоспазма у больных с обратимым обструктивным заболеванием дыхательных путей, таким как бронхиальная астма. Профилактика бронхоспазма, вызванного вдыхаемыми аллергенами, холодным воздухом или физической нагрузкой.

Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с обратимыми или необратимыми хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ), в том числе хроническим бронхитом и эмфиземой.

#### Дозирование

Для взрослых доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в день. При бронхиальной астме в случае необходимости дополнительно можно применить 12-24 мкг в день, но не чаще, чем два дня в неделю. С целью профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или аллергенами, за 15 минут до предполагаемого контакта с аллергеном или до нагрузки следует ингалировать 12 мкг препарата. Детям в возрасте 5 лет и старше для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12 мкг два раза в день. В случае необходимости дополнительно можно применить 12-24 мкг в день, но не чаще, чем два дня в неделю. Для профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или воздействием аллергена, следует ингалировать 12 мкг препарата за 15 минут до ожидаемого бронхоспазма.

#### Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или лактозе.

#### Предостережения

После начала терапии Форадил® больным бронхиальной астмой следует продолжать противоспалительную терапию, в частности, глюкокортикоидами, без изменения режима дозирования. Необходимо соблюдать осторожность у больных ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, тяжелой сердечной недостаточностью, идиопатическим подклапанным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Избегать применения в периоды беременности и кормления грудью.

#### Взаимодействия

Хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты, ингибиторы MAO, симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты дигиталиса, бета-адреноблокаторы.

#### Побочные действия

Иногда: тремор, сердцебиение, головная боль. Редко: судороги в мышцах, миалгии, тахикардия, возбуждение, головокружение, нервозность, бессонница, усиление бронхоспазма, раздражение ротоглотки. В отдельных случаях: реакции гиперчувствительности, в том числе тяжелая артериальная гипотензия, ангионевротический отек.

#### Упаковка

30 капсул в упаковке в комплекте с Аэролайзером®.

## МГНОВЕННЫЙ эффект при ДЛИТЕЛЬНОМ действии



 NOVARTIS

Полную информацию о препарате можно получить в Новartis Фарма Сервисес Инк. по адресу: 103104 Москва, Большой Палашевский пер., д. 15; телефон 969-21-75.

# Дитек®

Комбинированное профилактическое  
и противовоспалительное средство



## Дитек®

Содержит в одной дозированной ингаляции полную терапевтическую дозу противовоспалительного препарата динатрия хромогликата (1,00 мг) и сниженную дозу бронхолитического препарата фенотерола гидробромида (50 мкг)

Рациональное сочетание компонентов обеспечивает Дитеку расширенный терапевтический профиль, включающий:

- **Противовоспалительное действие**, являющееся основой плановой терапии бронхиальной астмы по мировым и российским рекомендациям 1992-1996 гг.
- **Профилактический эффект**, превосходящий действие каждого из компонентов в отдельности
- **Дополнительный бронхолитический эффект**, позволяющий купировать нетяжелый приступ без использования дополнительных аэрозолей
- **Высокую безопасность** длительной терапии, за счет минимального содержания бета-симпатомиметика
- **Удобство и экономичность** лечения, по сравнению с использованием двух отдельных аэрозолей

Состав: 1 доза аэрозоля содержит: фенотерола гидробромида – 0,05 мг, динатрия хромогликата – 1,00 мг

Показания: Для лечения и профилактики удушья при бронхиальной астме и других заболеваниях, сопровождающихся обратимым сужением дыхательных путей.

Противопоказания: Идиопатический субаортальный стеноз, тахикардия; повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, динатрия хромогликату или неактивным составляющим препарата. Дитек не следует использовать у больных с анамнестическими указаниями на гиперчувствительность к лецитину сои или таким пищевым продуктам, как соевые бобы и земляной орех.

Форма выпуска: Дитек дозированный аэрозоль по 10 мл с мундштуком (200 доз аэрозоля).

Дополнительное указание: Пожалуйста, прочтите подробную информацию на листке-вкладыше к препарату.

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

 **Boehringer  
Ingelheim**

Aventis Pharma

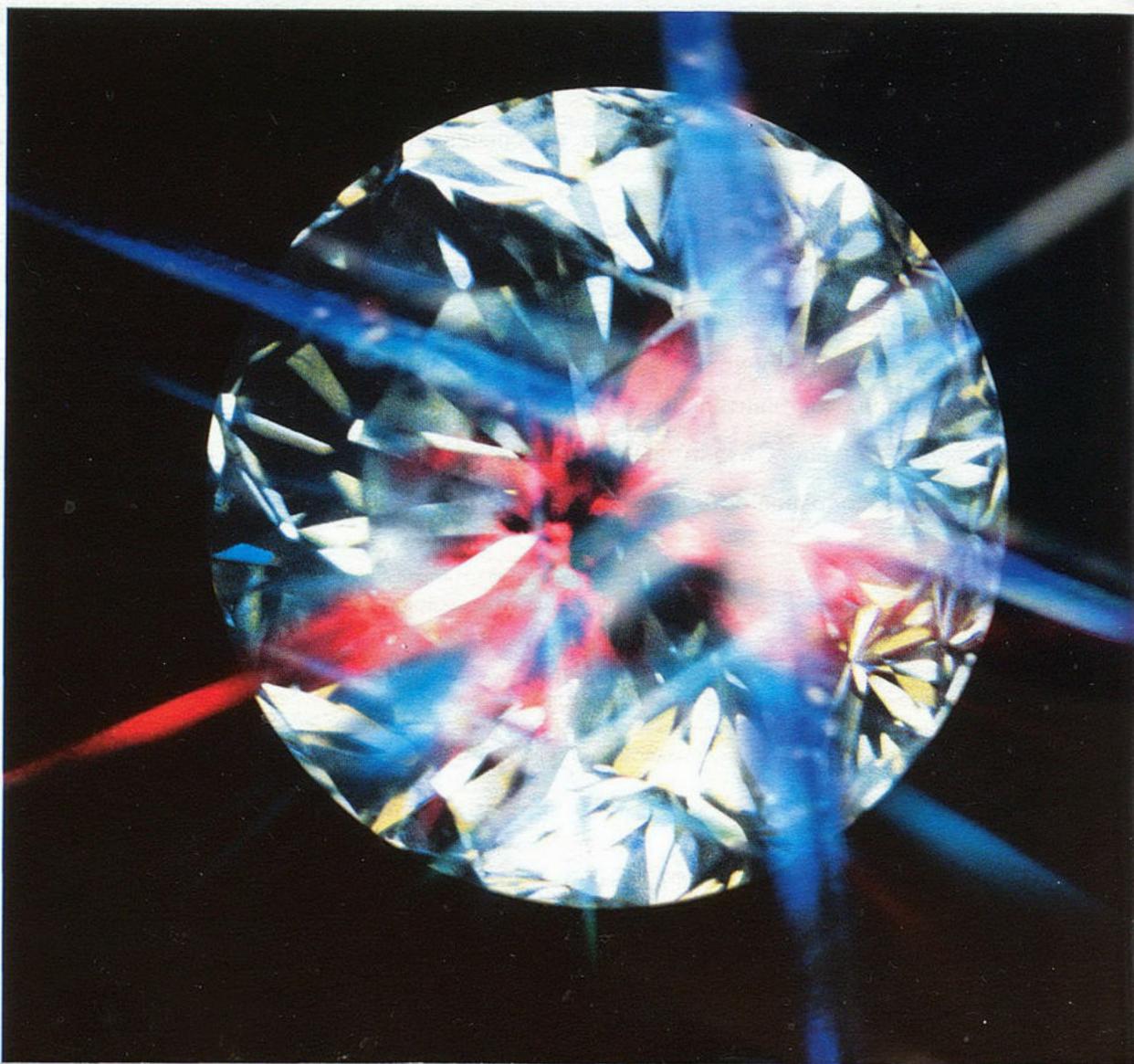


# РОВАМИЦИН®

СПИРАМИЦИН

## Совершенство каждой грани

-  доказанная эффективность при инфекциях дыхательных путей
-  безопасный профиль, проверенный временем
-  простой и удобный режим дозирования



структур бронхов и респираторных отделов легких, а тем более об их функциональной полноценности [6].

Туберкулез и хронические неспецифические болезни органов дыхания сопровождаются значительными морфофункциональными нарушениями тканевых структур бронхолегочной системы. В первую очередь при этом страдает мукоцилиарный аппарат — основной рубеж защиты бронхиальных структур от агрессивных факторов внешней среды. Нарушение интимных структур мукоида и его реологических качеств парализует дренажную (очистительную) функцию бронхов, оголяет клеточный аппарат, возникает возможность адгезии и колонизации патогенной микрофлоры, в том числе и туберкулеза, клеточно-тканевых структур легкого [5].

Именно функциональная полноценность мукоцилиарного аппарата тканевых структур определяет устойчивость их к повторным и хроническим воспалительным процессам. Не случайно среди впервые взятых на учет больных активным туберкулезом около 30% страдают ХНЗЛ.

Одной из причин роста хронических болезней органов дыхания являются недооценка оставшихся морфофункциональных нарушений и упущения в организации реабилитации функции дыхания [9].

Методы функциональной диагностики используются для проведения целенаправленной респираторной терапии и реабилитации морфофункциональных нарушений бронхолегочной системы [10].

Именно эти обстоятельства побудили администрацию диспансера, опираясь на приказ № 8 от 04.01.92, создать в 1993 г. лечебно-диагностическое пульмонологическое отделение для оказания пульмонологической помощи больным в противотуберкулезном учреждении. За период существования пульмонологического отделения были направлены из поликлиник 21 093 больных с различными видами бронхолегочной патологии для обследования, верификации диагноза и проведения лечебно-реабилитационных мероприятий.

В целях диагностики этим больным было проведено 17 167 рентгеномографических исследований, что составляет 81,7%, а 2417 пациентам проведено бронхоспирометрическое исследование функции дыхания с помощью аппарата "Спиро-Тест-РС" с ЭВМ. Большинству больных проводили лабораторные исследования мокроты, крови. Только в 1997 г. было обследовано и проконсультировано 5606 человек. В результате проведенных клинических, рентгенологических, лабораторных и функциональных исследований были установлены следующие заболевания (табл. 1).

Эти данные свидетельствуют о серьезных недостатках в организации пульмонологической помощи больным в условиях первичного медицинского звена. 62,5% направленных больных с острыми заболеваниями органов дыхания нуждались в обследовании и лечении у пульмонолога поликлиники или участкового врача.

Значительное число пациентов, страдающих ХНЗЛ (29,2%), нуждались в исследованиях респираторной функции. Вентиляционные нарушения были выявлены у 79,6%; причем значительные и резко выраженные имели место в 33,2% случаев. Наиболее часто значительные obstructивные нарушения респираторной функции были установлены у больных бронхиальной астмой (37,4%) и при гнойном obstructивном бронхите (55,7%).

Идеологической основой реабилитации является физиологический процесс смены клеточно-тканевых структур, отработавших свои ресурсы или поврежденных агрессивным фактором, на молодые, здоровые, возникающие при митозе из клеток базального слоя.

Технология реабилитационного процесса включает медикаментозную терапию в сочетании с природными и искусственными физическими факторами, действие которых восстанавливает микроциркуляцию в зоне патологического очага, улучшает метаболические процессы и биоэнергетику в клеточно-тканевых и внутриклеточных образованиях, усиливает митоз и регенерацию клеточных элементов [2,7]. Естественные природные и искусственные факторы обладают способностью изменить биоэнергетический потенциал, обеспечить динамическое равновесие обменно-энергетических процессов, восстановить систему саморегуляции и самообновления тканевых структур. В процессе тренировок респираторной функции с активным участием больного развивается комплекс компенсаторно-приспособительных реакций.

Комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий включает различные варианты сочетаний физических природных и электротехнических факторов:

Таблица 1

**Характеристика нозологических форм**

Нозологические формы	Число
Активный туберкулез	57 (1,2%)
Неактивные туберкулезные изменения в легких	329 (5,8%)
Саркоидоз	3 (0,05%)
Злокачественные новообразования в легких	43 (0,77%)
Доброкачественные опухоли	32 (0,57%)
Хронический бронхит	1028 (18,3%)
obstructивный	786
неobstructивный	215
гнойный	27
Бронхиальная астма	546 (9,74%)
Другие виды хронических заболеваний легких	63 (1,12%)
Острые пневмонии (бронхопневмонии, плевропневмонии, плевриты)	2843 (50,7%)
Острые респираторные заболевания, ларингиты, фарингиты, бронхиты	602 (11,8%)

1. Лечебная физическая культура с разными параметрами физических нагрузок;
2. Специальные комплексы дыхательной гимнастики в условиях аэроионотерапии;
3. Аппаратная вспомогательная вентиляция с положительным давлением на выдохе;
4. Ингаляции фитопрепаратов через небулайзер;
5. Оксигенотерапия дозированная;
6. Индивидуальные процедуры аэроионотерапии;
7. Инструментальный, ручной, вакуумный и др. виды массажа;
8. Электростимуляция диафрагмы;
9. Низкоинтенсивные лазерные излучения местного и общего воздействия;
10. Образовательная программа для пациентов с целью психоэмоционального воздействия и активного участия их в развитии компенсаторно-восстановительных процессов.

Стоит особо подчеркнуть, что осознанное участие больного в выполнении комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий является стержнем нашей модели реабилитации функции дыхания [11].

Эффективность реабилитации респираторной функции у больных с бронхолегочной патологией.

Безмедикаментозная, лечебно-оздоровительная программа с активным участием больного обеспечивает высокую эффективность восстановления функции дыхания у больных, длительно страдающих хроническими заболеваниями органов дыхания. Эти пациенты обращаются за медицинской помощью в периоде обострений, нередко госпитализируются в стационары для снятия бронхоспазма и обструктивно-воспалительных явлений. В периоде стихания воспалительных явлений и ремиссии больные практически к врачам не обращаются, занимаются самолечением, а вопросами реабилитации респираторной функции амбулаторно-поликлинические и стационарные пульмонологические

отделения фактически не занимаются [3]. Естественно, хронические бронхолегочные заболевания с развивающимися нарушениями функции дыхания (одышка, кашель, бронхообструктивные явления) и усиливающимися во время физических нагрузок (ходьба, подъем и работа с тяжестями) приводят к ограничению двигательной функции, гипокинезии и нарушениям трофики мышц дыхательного аппарата и всех систем организма в целом [17]. Создается порочный круг: дезадаптация — гипокинезия — адинамия со снижением метаболических процессов, адаптационно-компенсаторных реакций и дегенеративных процессами в мышцах и других органах. Поэтому основу технологии реабилитации респираторной функции составляет рационально организованный двигательный режим, который обеспечивает развитие и совершенствование физиологических функции и морфологических структур всех органов и систем и, в частности, органов дыхания.

За истекший период в отделении пролечен 691 больной, в том числе с хроническими видами бронхитов 393 (56,8%), бронхиальной астмой 152 (22%), клинически излеченным туберкулезом 69 (10,2%), хронической пневмонией 21 (3%), после излеченной острой пневмонии 64 (9,2%). Рентгенологические изменения в легких, характерные для остаточных туберкулезных изменений, наблюдались у 146 (21,2%). У всех больных, лечившихся в отделении, проба Манту с 2 ТЕ была положительной.

Данные о наличии признаков нарушений вентиляционной функции легких и динамика их восстановления в процессе лечебно-оздоровительных и реабилитационных воздействий отражены в табл.2.

В результате проведенного лечения отмечалось выраженное уменьшение имевших место клинических проявлений: одышка перестала определяться у 76,5%, кашель — 80,6%, мокрота у 78,2% пациентов.

Таблица 2

**Динамика вентиляционных нарушений (%) у больных до и после реабилитации в лечебно-диагностическом центре (n=691)**

Нозологические формы	Показатели функции дыхания (в норме 70%)		Умеренные вентиляционные нарушения (69–50%)		Значительные вентиляционные нарушения (49–30%)		Резкие вентиляционные нарушения (<29%)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Клинически излеченный туберкулез (III-VII гр.) (n=82)	22,0	71,6	44,1	8,1	22,3	6,2	11,6	4,1
Хронический бронхит (n=372)	17,0	80,9	50,2	8,0	23,7	7,4	9,1	3,7
Бронхиальная астма (n=152)	10,0	72,9	42,6	9,2	34,0	10,3	13,4	7,6
Хроническая пневмония (бронхоэктазы, ГОБ) (n=21)	4,8	61,5	4,3	10,0	28,8	15,3	26,9	13,2
Остаточные явления острой пневмонии и плевритов (не туберкулезные) (n=64)	18,2	89,1	60,2	4,2	15,1	4,3	6,5	2,4
Всего ...	20,4	76,2	46,4	18,3	21,1	9,4	12,1	6,2

Вентиляционные нарушения нормализовались у 64% и стали умеренными у 30,2%. Обструктивные явления исчезли у 71,4%, а сохранились в виде умеренных у 19,8%. Из числа получавших бронходилататоры до лечения 68,3% отказались от их приема, а 31,7% снизили дозы в процессе лечения. Уменьшилось количество приступов астмы у всех больных. Прекратились типичные приступы астмы у 56, снизили прием бронхолитиков в 2–3 раза 60 человек. Полной ремиссии без лекарств достигли 32 человека. Удлинился период ремиссии при хронических бронхитах до 6–8 мес (вместо 2–3 мес), при бронхиальной астме до 3 мес у 63, а до 6 мес у 37 больных.

У 103 пациентов с нарушениями функции дыхания произведены исследования энергетического потенциала (ЭП) 24 биологически активных точек (БАТ) на N° классических меридианах по методу Фолля.

Снижение ЭП БАТ на 10–15 условных единиц и более отмечено у 86 пациентов, преимущественно в меридианах лимфатического сосуда и легких. Степень снижения ЭП соответствовала тяжести вентиляционных нарушений. В процессе лечебно-реабилитационных воздействий (ЛФК, ингаляции, аппаратное дыхание, электростимуляция диафрагмы, лазеротерапия и др.) повышение ЭП на 6 условных единиц и более отмечено у 85,5%, снижение — у 5,5% и без перемен у 8,9% совпадало с улучшением показателей функции дыхания. Эффективность реабилитационных мероприятий и степень восстановления ЭП БАТ зависели от активности и участия пациента в выполнении назначенных процедур (ЛФК, диафрагмальное дыхание и др.). Исследование ЭП БАТ позволяет объективно следить за динамикой восстановления функции дыхания и развитием биоэнергетических процессов во время реабилитации.

Анализ результатов лечения больных в лечебно-диагностическом поликлиническом отделении свидетельствует о возможности восстановления функции дыхания, предотвращения прогрессирования хронических воспалительных процессов в легких, усиления дренажно-очистительной функции мукоцилиарного аппарата. Таким образом, насколько двигательная функция подвластна сознанию, настолько реальны возможности развития и совершенствования адаптационно-компенсаторных функций и других сложных интимных нейрогуморальных и обменных механизмов в организме.

### Выводы

1. Организация специализированного лечебно-диагностического отделения позволяет более квалифицированно проводить диагностику нарушений функции дыхания и лечение ХНБОД.
2. Лечебно-оздоровительная работа с использованием многофакторного немедикаментозного воздей-

ствия позволяет восстановить функцию дыхания в 64% случаев и улучшить ее показатели у 30,2%, т.е. фактически у 94,2% пациентов.

3. Комплекс дыхательных упражнений, тренировок и других лечебных факторов обеспечивает восстановление структуры и функции клеточного аппарата бронхолегочной системы и позволяет предупредить обострения и рецидивы воспалительных процессов в легких. Увеличение сроков ремиссии при хронических неспецифических болезнях органов дыхания до 6–8 мес и более, при бронхиальной астме до 3–6 мес (вместо 1,5–2 мес) восстанавливает трудоспособность больных и снижает экономические затраты на лечение.
4. В процессе лечения и в периоде ремиссии хронических заболеваний легких значительно снижается медикаментозная нагрузка на больного и соответственно расходы на их приобретение. Так, по нашим данным, 68,3% больных отказались от приема бронходилататоров, а 31,7% снизили дозы в процессе лечения, в том числе и стероидных гормонов.
5. Особого внимания заслуживает проводимая образовательная программа, обеспечивающая сознательное участие больного в лечебно-оздоровительных мероприятиях в период лечения в стационаре и самостоятельно дома.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов Н.С., Стукова О.Ю., Зайцева О.Ю. Эпидемиология, факторы риска, профилактика. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бино; 1998. 66–71.
2. Ерохин В.В. Клеточная и субклеточная морфология репаративных процессов при туберкулезе. Пробл. туб. 1996; 6: 10–13.
3. Ефимьевский В.П. Нарушения дыхательной функции при грануломатозных и респираторных поражениях легких иной природы: Метод. рекомендации. М.; 1998.
4. Жилин Ю.Н. Методы респираторной терапии дыхательной недостаточности у больных бронхолегочной патологией: Метод. рекомендации. М.; 1989.
5. Жук Н.А. Организация Центра диагностики и лечения нарушений функции дыхания. В кн.: Тезисы докл. XII Съезда Всерос. науч. о-ва фтизиатров. Саратов; 1994. 148.
6. Жук Н.А. Применение лазерного аппарата "Мустанг" в реабилитации больных хроническим бронхитом. Ялта; 1996.
7. Жук Н.А. Методы восстановления респираторной функции при бронхолегочных заболеваниях. Кубан. науч.-мед. вестн. 1997; 6–7: 31–33.
8. Клячкин Л.М. Физические методы лечения в пульмонологии. СПб.; 1997.
9. Нефедов В.Б. Перспективы развития функциональной диагностики в туб. учреждениях России. Пробл. туб. 1998; 3: 36.
10. Приймак А.А. Лечение дыхательной и другой недостаточности при туберкулезе и хронических воспалительных болезнях органов дыхания методом электрической стимуляции диафрагмы: Метод. рекомендации. Чебоксары; 1990.
11. Чучалин А.Г. Актуальные проблемы пульмонологии. М.; 2000. 15–53.

Поступила 22.09.2000

*Н.В.Афанасова, В.А.Дегтярев, М.А.Каплан, В.В.Павлов,  
С.В.Шахтарина, Л.С.Борисова*

## ЦВЕТОВАЯ ДЕШИФРОВКА ЧЕРНО-БЕЛЫХ РЕНТГЕНОГРАММ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ В НОРМЕ

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

### COLOUR IDENTIFICATION OF NORMAL BLACK-AND-WHITE CHEST RADIOGRAMS

*N.V.Afanasova, V.A.Degtyarev, M.A.Kaplan, V.V.Pavlov,  
S.V.Shakhtarina, L.S.Borisova*

#### Summary

Colour identification of normal black-and-white chest radiograms using the UAR-2 imaging device has provided additional abilities to study all the parts of pleura, lung tissue, stroma and lung vessels as well as to get the information on density, width and area of different mediastinal parts. A correlation between coloured imaging data and constitution, gender and age has been established.

#### Резюме

При цветовой дешифровке черно-белых рентгенограмм органов грудной полости в норме на телевизионной установке УАР-2 получены дополнительные возможности для изучения всех отделов плевры, легочной ткани, стромы и сосудов легких, а также для получения информации о плотности, ширине и площади различных частей средостения. Установлена зависимость данных цветового изображения от конституции, пола и возраста.

В настоящее время рентгенологические методики являются ведущими в своевременном распознавании различных патологических процессов органов грудной полости. Последние годы система диагностики существенно дополнена широким использованием в пульмонологии компьютерной томографии [2,4,8]. Повышение разрешающей способности визуального распознавания деталей патологического процесса может быть достигнуто также использованием различных методик апостериорной обработки черно-белого изображения: цифровое кодирование, гистографический анализ зон интереса при компьютерной томографии, линейная фильтрация, денситометрическая дешифровка черно-белых рентгенограмм в цветовом режиме [1,3,5-7].

Цель работы — изучение анатомо-возрастных закономерностей изображения органов грудной полости в норме при анализе черно-белых рентгенограмм в цветовом режиме для последующего использования этих данных при трактовке патологических процессов.

УАР-2 — телевизионная установка, обеспечивающая сравнительное изучение данных черно-белого и цветного изображения с возможностью использования эффекта проекционного увеличения изображения 1:10. В режиме цветового раскрашивания при-

бор рассчитан на получение 8 градаций яркости по всей площади рентгенограмм размером 35,5×35,5 см как в плавном гармоничном переходе цветов (аналоговый режим: черный, желтый, красный, бордовый, фиолетовый, голубой, зеленый, синий), так и в ступенчатом выделении цветов в соответствии с градациями зон однородной оптической плотности (дискретный режим). Последний позволяет произвести количественный анализ.

Располагая аппаратурой и методиками цветовой дешифровки рентгенограмм, мы провели анализ морфологических и функциональных изменений в легких с целью выработки показателей нормы.

Всего исследовано 155 здоровых лиц в возрасте от 6 до 70 лет (мужчин — 63, женщин — 92). Обследуемые были разделены на возрастные группы по Клементу, согласно инструкции ВНИИ пульмонологии 1986 г.

Результаты анализа денситометрической цветовой дешифровки обзорных черно-белых рентгенограмм органов грудной полости представлены в табл. 1-5.

Анализ показал, что в норме в 80-90% случаев (см. табл.1) легочная ткань в проекции верхушек окрашивается в черный цвет. В проекции верхних и средних легочных полей во всех возрастных группах на черном фоне видны линейные тени легочного ри-

## Цветовая гамма легочной ткани и легочного рисунка в норме

Возраст обследуемых, годы	Число пациентов	Цвет	Легочные поля					
			верхнее		среднее		нижнее	
			справа	слева	справа	слева	справа	слева
41-70	71	0, 1	71 (100)	71 (100)	71 (100)	71 (100)	54 (76)	34 (48)
		1	-	-	-	-	11 (15)	13 (18)
		1, 2	-	-	-	-	6(8)	24 (34)
21-40	40	0, 1	30 (75)	30 (75)	30 (75)	30 (75)	31 (77)	24 (60)
		1	-	-	-	-	4 (10)	24 (60)
		1, 2	-	-	-	-	-	-
13-20	25	0, 1	25 (100)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	21 (84)	17 (68)
		1	-	-	-	-	4 (16)	1 (4)
		1, 2	-	-	-	-	-	-
1-12	19	0, 1	17 (89)	17 (89)	17 (89)	17 (89)	19 (100)	19 (100)
		1	-	-	-	-	-	-
		1, 2	-	-	-	-	-	-

Примечание. Цвет: 0 — черный, 1 — желтый, 2 — бордовый; в скобках — данные в процентах здесь и в табл.2-4.

сунка желтого цвета. После 40 лет у пациентов (20% наблюдений) в среднем легочном поле слева и в нижних легочных полях с обеих сторон на желтом фоне прослеживаются линейные тени легочного рисунка бордового цвета. Установлено, что изменение окрашивания нижних легочных полей наблюдается также у лиц женского пола после 12 лет, что обусловлено функционированием молочных желез, которые создают дополнительную плотность ткани.

Установлена зависимость окрашивания легочной ткани и легочного рисунка от конституции человека: у нормостеников в 25-35% случаев легочная ткань в проекции верхушек окрашивается в желтый цвет. Верхние легочные поля у астеников и гиперстеников так же, как и у нормостеников, окрашиваются в черный цвет, на фоне которого видны линейные тени легочного рисунка желтого цвета. У 60% гиперстеников в средних легочных полях определяется жел-

## Цветовая гамма области корней легких, области бифуркации трахеи и области аортального окна в норме (аналоговый режим)

Возраст обследуемых, годы	Число обследуемых	Цвет	Корни	Бифуркация	Аортальное окно
41-70	71	1	41 (57)	-	-
		2	29 (40)	23 (32)	14 (20)
		3	-	48 (67)	57 (80)
21-40	40	1	20 (50)	-	-
		2	20 (50)	9 (22)	18 (45)
		3	-	31 (77)	21 (52)
13-20	25	1	4 (16)	-	-
		2	21 (84)	-	6 (24)
		3	-	25 (100)	19 (76)
1-17	19	1	12 (63)	-	-
		2	8 (42)	-	7 (36)
		3	-	19 (100)	13 (68)

Примечание. Здесь и в табл.3-5: цвет: 1 — желтый, 2 — бордовый, 3 — фиолетовый.

Таблица 3

## Ширина полос цвета анатомических образований средостения и корней легких в норме

Возраст, годы, и число (в скобках) обследуемых	Цвет	Ширина, мм	Корни		Бифуркация трахеи	Аортальное окно
			справа	слева		
41-70 (71)	1	10-15	44 (62)	44 (62)	-	-
	1, 2	>15	27 (38)	27 (38)	-	-
	2, 3	40-60	-	-	58 (82)	71 (100)
	3, 2	<60	-	-	-	-
21-40 (40)	1, 2	10-15	37 (93)	37 (90)	-	-
	1, 2	>15	3 (7)	4 (10)	-	-
	2, 3	40-60	-	-	40 (100)	-
	3, 2	<60	-	-	-	40 (100)
13-20 (25)	1, 2	10-15	25 (100)	22 (88)	-	-
	2, 3	>15	-	3 (12)	-	-
	2, 3	40-60	-	-	25 (100)	-
	3, 2	<60	-	-	-	25 (100)
1-12 (19)	1, 2	10-15	10 (52)	9 (47)	-	-
	1, 2	>15	9 (47)	10 (52)	-	-
	2, 3	до 40	-	-	19 (100)	19 (100)

тый легочный фон с линейными тенями бордового цвета. У астеников в нижних легочных полях сохраняется черный легочный фон с линейными тенями желтого цвета.

На табл.1-3 видно, что корни легких у лиц до 12 лет и после 40 лет у 60-65% окрашиваются в желтый, а после 20 лет либо в желтый, либо в бордовый

цвет; ширина их 10-15 мм. Область бифуркации трахеи у пациентов до 12 лет и после 40 лет окрашивается в фиолетовый либо бордовый цвет; в возрасте от 13 до 40 лет — в фиолетовый цвет, ширина этой зоны 20-40 мм. Плевра (см. табл.4) при цветовой дешифровке видна во всех своих отделах в отличие от данных черно-белого изображения (в норме

Таблица 4

## Ширина полос цвета верхушечной и костальной плевры в норме

Возраст обследуемых, годы	Число	Цвет	Ширина, мм	Плевра			
				верхушечная		костальная	
41-70	71	1	5	21 (29)	20 (28)	32 (45)	10 (14)
		2	10	26 (35)	27 (38)	33 (46)	33 (46)
		2, 3	15	24 (33)	24 (33)	6 (8)	28 (39)
21-40	40	1	5	18 (45)	18 (45)	15 (37)	15 (37)
		2	10	22 (55)	22 (55)	25 (63)	25 (63)
		2, 3	15	-	-	-	14 (35)
13-20	25	1	5	11 (44)	11 (44)	11 (44)	-
		2	10	14 (56)	14 (56)	14 (56)	-
		2	15	-	-	-	25 (100)
1-12	19	1	5	10 (52)	10 (52)	10 (52)	-
		2	10	9 (48)	9 (48)	9 (48)	-
		2	15	-	-	-	19 (100)

## Ширина полос цвета медиастинальной и диафрагмальной плевры в норме

Возраст обследуемых, годы	Число	Цвет	Ширина, мм	Плевра			
				медиастинальная		диафрагмальная	
41-70	71	1	5	30 (942)	11 (15)	29 (40)	21 (29)
		2	10	31 (44)	27 (38)	20 (28)	25 (35)
		2, 3	15	10 (14)	33 (46)	24 (33)	24 (33)
21-40	40	1	5	10 (25)	10 (25)	10 (25)	-
		2	10	20 (50)	16 (40)	16 (40)	26 (65)
		2, 3	15	10 (25)	14 (35)	14 (35)	14 (35)
13-20	25	1	5	-	-	11 (44)	-
		2	10	-	-	14 (56)	-
		2	15	-	25 (100)	-	25 (100)
1-12	19	1	5	10 (52)	-	10 (52)	-
		2	10	9 (48)	-	9 (48)	-
		2	15	-	19 (100)	-	19 (100)

не видна). В возрасте до 40 лет цвет верхушечной, костальной, медиастинальной и диафрагмальной плевры либо желтый (48%), либо бордовый (42%); после 40 лет костальная, медиастинальная в нижних отделах и диафрагмальная плевра у 30-35% окрашивается в бордово-фиолетовый цвет; ширина верхушечной и костальной плевры в верхних отделах 5-10 мм. Ширина костальной плевры в нижних отделах, медиастинальной и диафрагмальной плевры 15-20 мм (рис.1,2; рис.2 см. на цветной вклейке).

Итак, в результате детального анализа черно-белого изображения органов грудной полости в цветовом

аналоговом режиме на телевизионной установке УАР-2 создана методика чтения рентгеновских снимков в норме.

При цветовой дешифровке черно-белых рентгенограмм в норме получены дополнительные возможности изучения всех отделов париетальной плевры, легочной ткани, стромы и сосудов легких, а также информация о плотности, ширине и площади различных частей средостения. Установлена зависимость данных цветового изображения органов грудной полости в норме от конституции, пола и возраста.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Методика и техника цветовой дешифровки рентгенограмм: (Метод. рекомендации) / Амосов И.С., Дегтярев В.А., Борисова Л.С. и др. Обнинск; 1990.
2. Лепехин Н.М., Терновой С.К. Компьютерная томография при раке легкого. Вестн. рентгенол. 1987; 2: 27-35.
3. Романычев Ю.А., Шехтер А.И., Валник Т.Н. Возможности вычислительной рентгенодиагностики шаровидных образований легких. Там же 1983; 1: 5-11.
4. Соколов В.А., Карташов В.М., Илвель А.И. Рентгеновская продольная и компьютерная томография в диагностике и дифференциальной диагностике периферического рака легких. Там же 1996; 4: 40.
5. Тихонов К.Б., Фомин Ю.А. Роль денситометрии в объективизации рентгенологического изображения у больных с различными поражениями легких. Там же 1980; 6: 80.
6. Шехтер А.И., Романычев Ю.А., Кодолова И.М. и др. Обработка рентгеновских изображений малых шаровидных образований легких с использованием линейной фильтрации. Там же 1986; 1: 21-28.
7. Шехтер А.И., Ящунская Н.И., Коган Е.А., Беликова Т.П. Рентгенологические особенности малого бронхиолоальвеолярного рака легкого в условиях обработки изображения методом линейной фильтрации. Там же 1989; 3: 14-21.
8. Mori M. et al. CT of the thorax for preoperative evaluation in lung cancer. Lung Cancer 1987; 27 (6): 687-691.

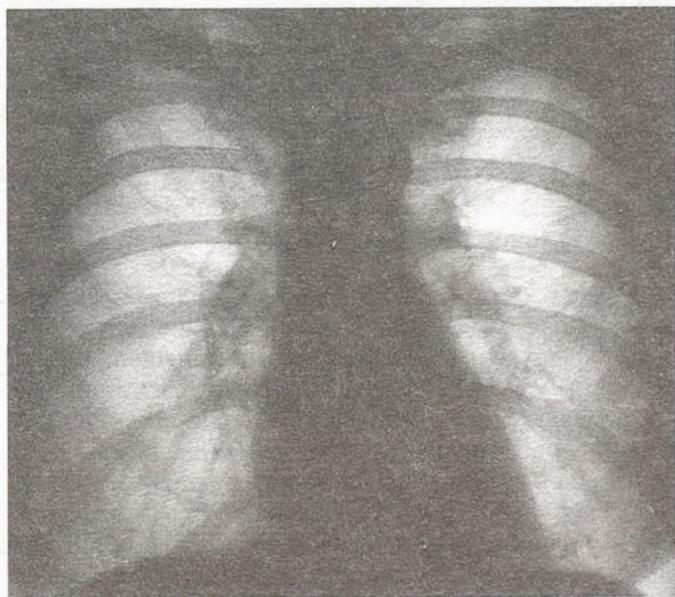


Рис.1. Обзорная рентгенограмма органов грудной полости (черно-белая).

Поступила 27.04.2000

*И.М.Воронин, А.М.Белов, А.Г.Чучалин*

## НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, МЦ УДП РФ

SLEEP RESPIRATORY DISORDERS IN CONGESTIVE HEART FAILURE PATIENTS

*I.M.Voronin, A.M.Belov, A.G.Chuchalin*

### Summary

Nighttime cardiorespiratory monitoring was performed in 30 congestive heart failure (CHF) patients resulting from ischaemic heart disease, systemic arterial hypertension and dilating cardiomyopathy. The results were compared with those of obstructive sleep apnoea and hypopnoea syndrome (OSAHS) patients with no CHF signs.

Sleep disorders were found in all the patients tested. Mild to moderate OSAHS prevailed. It was determined that inspiratory and expiratory time and total tidal time were significantly reduced ( $p < 0.05$ ) and breathing frequency increased in the CHF patients compared to a control group. The CHF patients demonstrated an increase of a minute ventilation, a tidal volume and the mean inspiratory flow while sleep disorders became more severe. These resulted from hypoxic stimulation of the encephalic breathing center. Moreover, changes of a functional residual capacity and intraalveolar volume were found at a positive pressure end-expiration. The changes revealed can cause fatigue and weakness of respiratory muscles and disturb an intracardiac haemodynamics. So, we propose that CHF patients need CPAP-therapy during sleep.

### Резюме

Проведено ночное кардиореспираторное мониторирование у 30 больных с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) на фоне ИСБ, артериальной гипертензии и дилатационной кардиомиопатии. Проведено сравнение с показателями кардиореспираторного мониторирования у пациентов с синдромом обструктивного апноэ и гипопноэ сна (СОАГС) без признаков ЗСН.

Нарушения дыхания во время сна выявлены у всех обследованных больных. Преобладал СОАГС средней и тяжелой степени. Установлено, что при ЗСН при сравнении с контрольной группой были достоверно ( $p < 0,05$ ) понижены время вдоха, выдоха, общее время дыхательного цикла и увеличена частота дыхательных движений. У пациентов с ЗСН по мере утяжеления нарушений дыхания во время сна отмечались увеличение минутной вентиляции, дыхательного объема и среднего инспираторного потока, что было обусловлено гипоксической стимуляцией дыхательного центра головного мозга. Кроме того, при тяжелом СОАГС выявлены изменения функциональной остаточной емкости легких и внутриальвеолярного объема в конце выдоха с положительным давлением. Обнаруженные изменения могут вызывать усталость и слабость дыхательной мускулатуры и нарушать внутрисердечную гемодинамику. Высказано предположение о необходимости проведения больным с ЗСН CPAP-терапии во время сна.

Несмотря на существенные успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, число больных с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) неуклонно растет. Кроме того, клинический опыт свидетельствует, что такие экстремальные состояния, как отек легких и кардиальная астма, нередко развиваются в ночные и ранние утренние часы. Большая распространенность и высокая смертность пациентов с ЗСН диктуют необходимость дальнейшего изучения состояния кардиореспираторной системы при недостаточности кровообращения с целью оптимизации ее терапии.

В ряде работ при исследовании функции внешнего дыхания во время бодрствования у пациентов с ЗСН были обнаружены многочисленные нарушения. Так, по данным Р.М.Заславской и Н.М.Сражатдиновой [1], отмечается увеличение частоты дыхания, показателя скорости движения воздуха, снижение жизненной емкости легких, максимальной вентиляции легких и мощности вдоха по сравнению со здоровыми. Кроме того, при ЗСН выявлено нарушение суточного ритма колебаний респираторных показателей. В частности, авторы отметили понижение минутного объема дыхания в ночные и утренние часы. Однако

в отечественной литературе отсутствуют сведения о проведении среди больных с ЗСН мониторинга дыхания во время сна.

Целью работы стало изучение дыхания во время сна у пациентов с ЗСН методом ночного кардиореспираторного мониторинга (НКРМ).

Обследовано 30 больных (24 мужчины и 6 женщин) в возрасте от 40 до 72 лет ( $59,5 \pm 1,6$  года в среднем), поступивших в кардиологическое отделение по поводу ЗСН, они сформировали основную группу (табл.1). Критерием включения в исследование были одышка при ходьбе на расстояние до 100 м, признаки застоя крови в малом круге кровообращения, увеличение печени, отеки нижних конечностей на момент госпитализации или в анамнезе, а также увеличение диастолического размера левого желудочка (ДЛЖ)  $>5,5$  см и/или уменьшение фракции укорочения левого желудочка (ФУ)  $<25\%$  по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ). Указанная симптоматика соответствовала 2–4 функциональному классу недостаточности кровообращения по классификации *NYHA*. Пациенты с поражением клапанного аппарата сердца из исследования исключены. В результате стандартного клинико-инструментального обследования, включавшего осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), нагрузочные ЭКГ-пробы, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ, у 22 пациентов была диагностирована ишемическая болезнь сердца и стенокардия напряжения 2–4 функционального класса. 15 человек имели постинфарктный кардиосклероз. У 6 больных причиной ЗСН была дилатационная кардиомиопатия, а у 2 — гипертоническая болезнь сердца. Всего сопутствующая гипертоническая болезнь 1–3 стадии была диагностирована в 22 случаях. У 15 больных регистрировался синусовый ритм и у такого же числа пациентов — постоянная форма мерцательной аритмии. Больные получали традиционную терапию, включавшую нитраты, мочегонные, аспирин,  $\beta$ -блокаторы, сердечные гликозиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и кордарон.

Контрольную группу, рандомизированную по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), фоновой кардиальной патологии, индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ), средней продолжительности апноэ/гипопноэ (ПАГср), средней сатурации крови ( $SO_2$ ) и степени максимальной десатурации ( $\Delta SO_2$ ), составили 16 пациентов (12 мужчин и 4 женщины в возрасте от 41 до 72 лет), отобранных методом случай-контроль с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), но без клинических и ЭхоКГ-признаков ЗСН. Клиническую характеристику контрольной группы см. в табл.1.

Перед исследованием больным проводили расчет ИМТ и анкетирование для выявления симптомов дыхательных расстройств во время сна. НКРМ проводили на установке *Respirace Plus* ("SensorMedics", США) с регистрацией методом калиброванной ин-

Таблица 1

Клиническая характеристика основной и контрольной групп ( $M \pm m$ )

Клиническая характеристика	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=16)
Возраст, годы	$59,5 \pm 1,6$	$58 \pm 2,1$
Мужчины, %	82	86
Индекс массы тела, кг/м	$34,4 \pm 0,7$	$33,8 \pm 2,1$
ИБС, %	$71,4 \pm 0,09$	$75 \pm 0,11$
Функциональный класс стенокардии	$2,29 \pm 0,32$	$2,06 \pm 0,34$
Постинфарктный кардиосклероз, %	$50 \pm 0,96$	$41,3 \pm 0,12$
Распространенность артериальной гипертензии, %	$75 \pm 0,83$	$81,3 \pm 0,1$
Стадия артериальной гипертензии	$1,96 \pm 0,24$	$1,68 \pm 0,21$
Размер левого предсердия, см	$4,7 \pm 0,16^*$	$4 \pm 0,13$
Диастолический размер левого желудочка, см	$6,2 \pm 0,13^*$	$5,1 \pm 0,11$
Систолический размер левого желудочка, см	$4,7 \pm 0,25^*$	$3,3 \pm 0,15$
Размер правого желудочка, см	$3,5 \pm 0,12^*$	$3 \pm 0,1$
Фракция укорочения левого желудочка, %	$24,9 \pm 3^*$	$35,8 \pm 1,9$
Толщина межжелудочковой перегородки, см	$1,19 \pm 0,06$	$1,19 \pm 0,08$
Толщина задней стенки левого желудочка, см	$1,14 \pm 0,05$	$1,12 \pm 0,08$
Ощущение храпа, %	$89,3 \pm 0,05$	$87,5 \pm 0,13$
Ощущение остановки дыхания, %	$64,3 \pm 0,09^*$	$50 \pm 0,13$
Повышенная двигательная активность во время сна, %	$46,4 \pm 1$	$37,5 \pm 0,13$
Приступы одышки и удушья во время сна, %	$82,1 \pm 0,07^*$	$37,5 \pm 0,13$
Приступы болей в сердце во время сна, %	$67,9 \pm 0,9$	$43,7 \pm 0,13$
Дневная сонливость по шкале <i>Epworth</i> , баллы	$8,5 \pm 0,9$	$6,8 \pm 1$

Примечание. \*  $p < 0,05$  — здесь и в табл.2,3.

дуктивной плетизмографии брюшного и грудного дыхательного усилий, ЭКГ и насыщения артериальной крови кислородом. Компьютерное программное обеспечение (*RespiEvent*) позволяло диагностировать апноэ и гипопноэ, осуществлять дифференциальную диагностику обструктивного и центрального характера нарушений дыхания во время сна (НДС) и проводить оценку каждого дыхательного цикла с расчетом суммарной вентиляции и построение кривых поток-объем. Анализировались следующие средние параметры во время сна:

1) показатели НДС — ИАГ (/ч), ПАГср (с),  $SO_2$  (%),  $\Delta SO_2$  (%);

2) показатели дыхательного паттерна и вентиляции — частота дыхания (*Br/M*, мин), минутная вентиляция (*Mvent*, л/мин), дыхательный объем (*VOL*, л), индекс поверхностного дыхания (*rapid shallow breathing index* — *RSBI*);

3) показатели дыхательного цикла — время вдоха (*inspiratory time* — *TI*, с), время выдоха (*expiratory time* — *TE*, с), общее время дыхательного цикла (*total breath time* — *TT*, с);

4) показатели кривой поток-объем — средний инспираторный поток (*mean inspiratory flow — MIF*, мл/с), внутриальвеолярный объем при положительном давлении в конце выдоха (*volume intrinsic positive end expiratory pressure — VIP*, %), функциональная остаточная емкость легких (*functional residual capacity level — FRC*, мл).

Полученные данные были обработаны методами дескриптивной статистики (*Statistic 5,0 for Windows*) с расчетом среднего арифметического (*M*) и средней ошибки среднего арифметического (*m*). Достоверность различий показателей между группами оценивалась при помощи *t*-критерия Стьюдента для несвязанных выборок. Взаимосвязь показателей оценивалась путем корреляционного анализа.

Результаты анкетирования и ЭхоКГ представлены в табл.1, из которой следует, что пациенты с ЗСН также часто, как и лица с СОАГС, предъявляли жалобы на храп, остановки дыхания, повышенную двигательную активность, приступы болей в сердце во время сна и избыточную дневную сонливость. Однако больные основной группы, что закономерно, достоверно чаще отмечали приступы удушья и одышку во время сна.

По результатам ЭхоКГ у пациентов с ЗСН статистически достоверно были увеличены не только систолический и диастолический размеры левого желудочка и уменьшена ФУ, но определялись большие размеры полости левого предсердия и правого желудочка.

При НКРМ у всех обследованных пациентов была выявлена НДС. У 3 пациентов был диагностирован синдром повышенного сопротивления верхних дыхательных путей (сочетание храпа, избыточной днев-

Таблица 3

Показатели ЭхоКГ и НКРМ в подгруппах больных с ЗСН (*M±m*)

Показатели	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3
Возраст, годы	59±1,9	61,5±2,8	53,3±3,8
Функциональный класс ЗСН	3,3±0,16*	2,51±0,22	4
ИБС, %	68,2±0,1	83,3±0,17	0
Функциональный класс стенокардии	2,1±0,36	3±0,6	0
Постинфарктный кардиосклероз, %	45,5±0,11	67,7±0,21*	0
Распространенность АГ, %	77,3±0,1	66,7±0,2	0
Стадия АГ	2,1±0,23	1,33±0,49	0
Размер левого предсердия, см	4,8±0,2	4,4±1,7	4,3±0,23
Диастолический размер ЛЖ, см	6,2±0,14	6,2±0,29	6,8±0,29
Систолический размер ЛЖ, см	4,6±0,23	4,6±0,1	5,4±0,5
Размер правого желудочка, см	3,6±0,12*	3±0,3	3,8±0,6
Фракция укорочения ЛЖ, %	25,9±3*	10±0,1	19,3±7,3
Толщина МЖП, см	1,2±0,07	1,15±0,09	1,1±0,06
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,15±0,05	1,04±0,16	1,1±0,12
ИАГ /ч	38,7±3,4*	4,1±0,1	38,7±4,8
ПАГср, с	21,8±2,5*	14,3±1,6	21±2,7
SO <sub>2</sub> , %	93,3±0,7*	95,2±0,5	96±1
ΔSO <sub>2</sub> , %	13,9±1,8*	5±1	13,7±9
BrM/мин	22,5±0,9	18,9±1,3	21,7±0,9
Mvent, л/мин	14,1±1,7*	6,8±0,6	10,9±0,9
VOL, л	167,8±16,6*	85,7±6,1	210,3±76,4
RSBI	55,6±5,5	62±6,31	57,3 ±8,3
Ti, с	1,59±0,09	1,78±0,26	1,7±0,9
Te, с	2,18±0,1	1,9±0,2	2,1±0,2
TT, с	3,78±0,2	3,8±0,2	5±0,4
MIF, мл/с	564,8±61*	259,2±26,3	438,3±39
VIP	18,9±3*	10,2±0,6	17±2,3
FRC, мл	-330,9±55,2*	206,8±5,5	-180,3±20,1

Примечание. АГ — артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка.

ной сонливости, характерных изменений кривой поток — объем и ИАГ<5/ч), 24 пациента имели СОАГС различной степени тяжести и 3 — синдром центральных апноэ сна. ИАГ варьировал от 0,9 до 77,4/ч (31,5±3,8 в среднем), ПАГср — от 7,7 до 70,3 с (20,2±2,1 с в среднем), SO<sub>2</sub> — от 84 до 97% (93,8±0,6% в среднем), ΔSO<sub>2</sub> — от 2 до 33% (12±1,6% в среднем). ИАГ 5–20/ч имели 6 больных, 21–40/ч — 15 и выше 41/ч — 9. Таким обра-

Таблица 2

Показатели НКРМ в основной и контрольной группах (*M±m*)

Показатели	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=16)
ИАГ /ч	31,5±3,8	31,7±4,5
ПАГср, с	20,2±0,1	19±0,9
SO <sub>2</sub> , %	93,8±0,6	94±0,5
ΔSO <sub>2</sub> , %	12±1,6	11,8±2,9
BrM /мин	21,7±0,8*	16,3±1,2
Mvent, л/мин	12,6±1,5	9,3±1,7
VOL, л	150,2±14,6	127,9±11,4
RSBI	57±4,5*	42,7±3,3
Ti, с	1,63±0,1*	2,19±0,2
Te, с	2,12±0,1*	2,9±0,2
TT, с	3,75±0,2*	5±0,4
MIF, мл/с	499,3±53,7*	329,7±34
VIP	17,1±2,4	16,3±2,1
FRC, мл	-304,3±44,6*	-180,3±26,1

зом, в обследованной выборке преобладали пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми НДС.

При анализе респираторных показателей во время сна (табл.2) у пациентов с ЗСН обнаружены достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокие значения  $TI$ ,  $TE$ ,  $TT$  и, следовательно, большая  $BrM$ . У пациентов этой группы в сравнении с контролем наблюдались увеличенные ( $p < 0,05$ ) показатели  $RSBI$ ,  $FRC$  и  $MIF$ . Кроме того, отмечена статистически недостоверная тенденция к увеличению  $Mvent$  и  $VOL$  в сравнении с контрольной группой.

Для определения зависимости респираторных показателей от показателей НДС и их возможного влияния на состояние сердца пациенты основной группы на основании тяжести и вида НДС были разделены на 3 подгруппы. В подгруппу 1 вошел 21 пациент с  $ИАГ > 10/ч$ , в подгруппу 2 — 6 пациентов с  $ИАГ < 10/ч$  и в подгруппу 3 — 3 больных с синдромом центрального апноэ сна. Результаты разделения представлены в табл.3. Сравнение показателей подгруппы с центральным апноэ сна с другими подгруппами ввиду небольшого числа пациентов, включенных в нее, не проводилось.

Как следует из табл.3, у пациентов с  $ИАГ > 10/ч$  в сравнении с пациентами подгруппы 2 наблюдались более высокий функциональный класс недостаточности кровообращения и больший размер правого желудочка ( $p < 0,05$ ), несмотря на то что пациенты подгруппы 2 достоверно чаще имели постинфарктный кардиосклероз в анамнезе и более низкие значения ФУ.

При оценке показателей НКРМ у пациентов с  $ИАГ > 10/ч$  отмечались достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокие показатели  $VOL$ ,  $Mvent$  и  $MIF$ . Также было обнаружено у пациентов с  $ИАГ > 10/ч$  в сравнении с подгруппой 2 повышение  $VIP$  и  $FRC$  ( $p < 0,05$ ), свидетельствующее об увеличении объема невентируемого пространства по мере утяжеления НДС.

Проведенный корреляционный анализ в основной группе показал статистически достоверные корреляции ( $p < 0,05$ ) показателей  $MIF$ ,  $VOL$  с  $ИАГ$  (0,42 и 0,39), размера левого предсердия,  $VOL$ ,  $RSBI$  с  $AHD$  (0,51, 0,44 и 0,67 соответственно), размера левого предсердия,  $VOL$ ,  $Mvent$ ,  $BrM$ ,  $TT$ ,  $MIF$ ,  $VIP$  и  $FRC$  с  $SO_2$  (-0,5, -0,46, -0,63, -0,41, 0,41, -0,5, -0,76 и 0,51 соответственно) и размера правого желудочка с  $\Delta SO_2$  (0,52). Таким образом, определялись многообразные математические зависимости рассматриваемых параметров во время сна от показателей НДС.

Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют сделать ряд выводов. Первый состоит в том, что НДС при ЗСН широко распространены. Преобладают obstructивные НДС средней и тяжелой степени выраженности. Они ухудшают качество сна и, вероятно, способствуют манифестации сердечной недостаточности во время сна, проявляющейся одышкой и приступами удушья в ночное время.

Второй заключается в том, что при НКРМ обнаружены изменения респираторных показателей во вре-

мя сна, которые могут оказывать негативное влияние на функционирование дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Прежде всего к ним относится преходящая ночная гипоксемия, вызывающая гипоксическую стимуляцию дыхательного центра и компенсаторное увеличение показателей  $VOL$ ,  $Mvent$  и  $MIF$ . Но гипоксемия, как было установлено в ряде исследований, может активизировать симпатическую нервную систему не только во время сна, но и во время бодрствования [9,18], способствуя тем самым системной вазоконстрикции [10]. Неблагоприятное значение указанных патофизиологических нарушений при ЗСН хорошо известно.

Обнаруженное уменьшение временных показателей дыхательного цикла ( $TI$ ,  $TE$ ,  $TT$ ), приводящие к тахипноэ, по-видимому, изначально является компенсаторно-приспособительной реакцией дыхательной системы в ответ на метаболические нарушения, обусловленные ЗСН. Необходимо заметить, что отсутствие различий  $TI$ ,  $TE$ ,  $TT$ ,  $BrM$  и  $RSBI$  при сравнении пациентов с легкими и среднетяжелыми obstructивными НДС свидетельствует об универсальности этих сдвигов при ЗСН вне зависимости от тяжести ОНДС. Но развивающееся в результате этого учащенное дыхание может вести к повышению работы дыхательной мускулатуры и наступлению ее утомления и слабости [8,16]. Данное предположение тем более вероятно, что респираторная мускулатура функционирует в условиях недостаточного кровообращения при ЗСН. Развивающаяся дисфункция дыхательных мышц, в свою очередь, поддерживает повышенную частоту и пониженную глубину дыхания [16]. В результате этого формируется патологический паттерн дыхания, для которого характерна легочная гиперинфляция. В исследовании это нашло отражение в увеличении  $RSBI$ . Кроме того, дисфункция респираторной мускулатуры может усиливать субъективное ощущение диспноэ [2].

Другим немаловажным последствием учащенного, но поверхностного дыхания, в особенности сопровождающегося укорочением выдоха, является изменение функциональной остаточной емкости легких и экспираторного внутриальвеолярного объема ( $FRC$  и  $VIP$ ). Это, согласно данным литературы, посредством изменений внутригрудного давления может нарушать внутрисердечную гемодинамику [6,14]. Во-первых, за счет снижения венозного возврата в правые отделы сердца могут уменьшаться сердечный выброс и сократимость левого и правого желудочков [4,7]. Во-вторых, понижение венозного возврата в правое предсердие влечет за собой уменьшение секреции предсердного натрийуретического пептида (ПНП) [12,17]. Данное предположение, казалось бы, противоречит общепринятому мнению, так как в ряде исследований было показано, что во время апноэ, наоборот, наблюдается рост венозного возврата в правые отделы сердца и повышение секреции ПНП

[3]. Однако недавно *Mailard* и соавт. [13] обнаружили отсутствие адекватного прироста ПНП при увеличении ИАГ. Поэтому мы полагаем, что одним из механизмов, ограничивающих прирост ПНП при НДС, может быть обнаруженные в настоящей работе изменения механики дыхания. В свою очередь, дисбаланс секреции ПНП снижает натрийурез, увеличивает объем циркулирующей крови и нарушает водно-электролитный гомеостаз организма, что активизирует систему ренин — ангиотензин — альдостерон [11]. Описанные кардиопульмональные расстройства, на наш взгляд, объясняют более высокий функциональный класс недостаточности кровообращения и большее расширение полости правого желудочка у пациентов подгруппы 1, несмотря на более выраженные признаки левожелудочковой дисфункции у пациентов подгруппы 2.

Но главным итогом настоящего исследования, по нашему мнению, является обоснование необходимости применения респираторной поддержки во время сна у пациентов с ЗСН. Наиболее перспективной в этом плане может оказаться интраназальная вентиляция с постоянным положительным давлением в дыхательных путях, так называемая *CPAP*-терапия (от английского "*continuous positive airway pressure*"). Данный метод, с одной стороны, может ликвидировать обструкцию верхних дыхательных путей, лежащую в основе большей части НДС при ЗСН, а с другой стороны, в литературе имеются указания на то, что *CPAP*-терапия при ЗСН, даже в отсутствии обструкции верхних дыхательных путей, уменьшает работу дыхания [5] и за счет нормализации *FRC* и *VIP* увеличивает сократимость и сердечный выброс из левого и правого желудочков [15].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Заславская Р.М., Сражатдинова Н.М. Суточный ритм функции внешнего дыхания у больных с недостаточностью кровообращения. *Клин. мед.* 1974; 6: 77–80.
2. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р. Нарушение функции дыхательных мышц при хронических обструктивных заболеваниях легких. *Тер. арх.* 1988; 8: 126–132.
3. Baertschi A.J., Teague W.G. Alveolar hypoxia is a powerful stimulus for ANF release in conscious lambs. *Am. J. Physiol.* 1989; 256: 990–998.
4. Brandolese R., Broseghini C., Polese G. et al. Effects of intrinsic PEEP on pulmonary gas exchange in mechanically-ventilated patients. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 358–363.
5. Conti G., Bufi M., Antonelli M. et al. Pressure support ventilation reverses hyperinflation induced isorhythmic A-V dissociation. *Intensive Care Med.* 1989; 15: 319–321.
6. Cournaud A., Motley H.L., Werkio L., Richards D.W. Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man. *Am. J. Physiol.* 1948; 52: 162–174.
7. Dhainaut J.F., Aouate P., Brunet F.P. Circulatory effect of positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury. In: Scharf S. M., Cassidy S. S., eds. *Heart-lung interaction in health and disease.* New York: Marcel Dekker; 1989. 809–838.
8. Fitting J.W., Grassino A. Diagnosis of diaphragmatic dysfunction. *Clin. Chest Med.* 1987; 8: 91–103.
9. Fletcher E.C., Lesske J., Culman J. et al. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia. *Hypertension* 1992; 20: 612–619.
10. Hedner J., Wilcox I., Laks L. et al. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1240–1245.
11. Krieger J., Follenius M., Sforza E., Brandenburger B. Water and electrolyte metabolism in obstructive sleep apnea. In: Horne J. A., ed. *Sleep'90.* Bochum: Potentagel Press; 1990: 429–434.
12. Leither C., Frass M., Pacher R. et al. Mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure decrease release of alpha-atrial natriuretic peptide. *Crit. Care Med.* 1987; 15: 484–488.
13. Maillard D., Fineyere F., Dreyfuss D. et al. Pressure heart rate responses to alpha-adrenergic stimulation and hormonal regulation in normotensive patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 24–31.
14. Rossi A., Gottfried S.B., Zocchi L. et al. Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation: the effect of "intrinsic PEEP". *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 672–677.
15. Rossi A., Santos S., Roca J. et al. Effects of intrinsic PEEP on ventilation-perfusion mismatching in mechanically ventilated patients with acute on chronic airway obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1077–1084.
16. Roussos C. Ventilatory muscle fatigue governs breathing frequency. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1984; 20: 445–451.
17. Schreuder J.J., Jansen J.R.C., Verspille A. Hemodynamics of PEEP applied as a ramp in normo, hyper and hypovolemia. *J. Appl. Physiol.* 1985; 59: 1178–1184.
18. Somers V.K., Mark A.L. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive patients. *Hypertension* 1988; 11: 608–612.

Поступила 27.04.2000

*И.В.Двораковская, Л.Н.Данилов, Б.Г.Лисочкин, Е.С.Лебедева,  
Г.П.Орлова, М.Е.Мальшев*

## МОРФОГЕНЕЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЫЛЕВОГО БРОНХИТА

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

### NATURAL HISTORY OF EXPERIMENTAL DUST BRONCHITIS

*I.V.Dvorakovskaya, L.N.Danilov, B.G.Lisochkin, E.S.Lebedeva, G.P.Orlova, M.E.Malyshev*

#### Summary

The study performed allowed to reproduce experimentally the dust bronchitis and to show a dynamic development of the pathological process in the lungs. After intratracheal insufflation of fine-dispersed inorganic dust there was a certain morphological dynamics in the lungs. Destructive changes of bronchi, bronchioli and bronchopneumonia were observed at an early stage. A productive macrophage reaction developed at the 7th day with the granuloma formation linked topographically with the dust deposition. When the experience period lengthened up to 14 days, granulomatous process grew, exudative and destructive processes calmed down; a tendency to peribronchial and perivascular sclerosis appeared. At a later stage (12 months) the lungs eliminated the dust, the granulomas amount diminished, the peribronchial and perivascular sclerosis spreaded, and centriacinar emphysema developed.

#### Резюме

Проведенное исследование позволило воспроизвести в эксперименте пылевой бронхит и установить динамику развития патологического процесса в легких. После внутритрахеального введения мелкодисперсной неорганической пыли морфологические изменения в легких характеризовались определенной динамикой. На ранних сроках преобладали деструктивные изменения бронхов, бронхиол и бронхопневмония. На 7-й день возникала продуктивная макрофагальная реакция с формированием гранул в топографической связи с пылевыми отложениями. С увеличением срока опыта до 14 дней гранулематозные процессы нарастали, а экссудативные и деструктивные, напротив, стихали; появилась тенденция к перибронхиальному и периваскулярному склерозу. В более поздние сроки (12 мес) происходило очищение легких от пыли, уменьшалось число гранул, нарастали перибронхиальные и периваскулярные склеротические процессы, развивалась центриацинарная эмфизема.

В структуре хронических неспецифических заболеваний легких ведущее место занимают профессиональные болезни, связанные с воздействием на дыхательные пути различных агрессивных факторов производственной среды. Исследования, посвященные изучению воздействия на легкие токсических агентов производственного происхождения, отражают преимущественно клинический аспект этого влияния [1,3]. Выявление ранних структурных изменений, возникающих в легких под влиянием пылевого фактора, генез этих изменений во времени возможны только при анализе данных, полученных в эксперименте. Большинство экспериментальных работ посвящены исследованию морфологических изменений легочной ткани после однократного введения в легкие частиц кварца [4,7], волокон асбеста [2,6], керамической пыли [5].

Целью исследования являлось изучение морфологических изменений бронхолегочного аппарата экспериментальных животных в разные сроки после введения в легкие мелкодисперсной многокомпонентной неорганической пыли производственного происхождения.

Исследование выполнено на 50 крысах-самцах линии Вистар, массой тела 180–200 г из питомника лабораторных животных РАМН "Раппалово". Образец пыли просеивали с помощью специального устройства, позволяющего отделять частички размером от 1 до 10 мкм, что обеспечивало проникновение пыли в терминальные бронхиолы и альвеолы. Химический состав пыли (после просеивания) определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии (железо — 39,2%, диоксид кремния — 21,3%, магний — 8,5%, хром и алюминий — по 2,0%, углерод и мар-

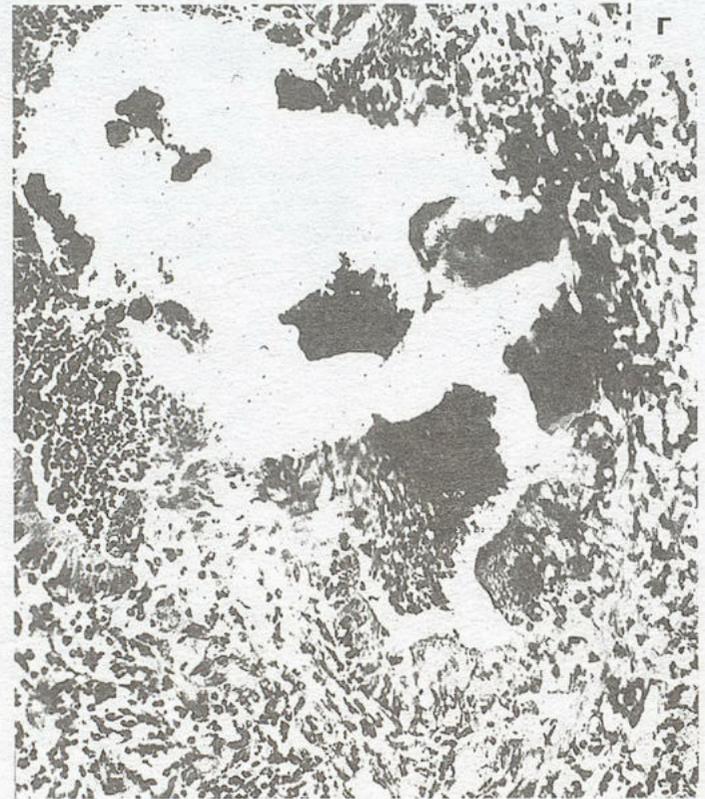
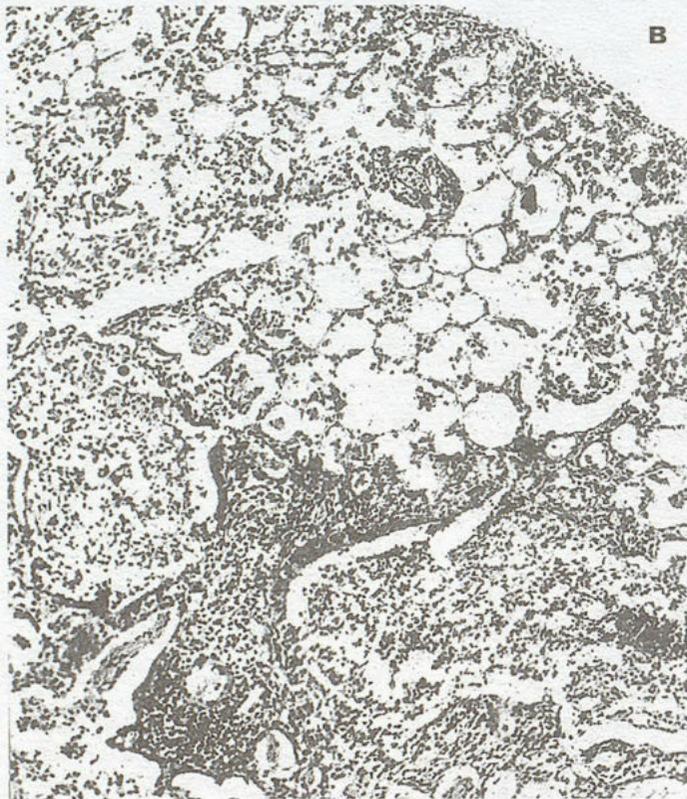
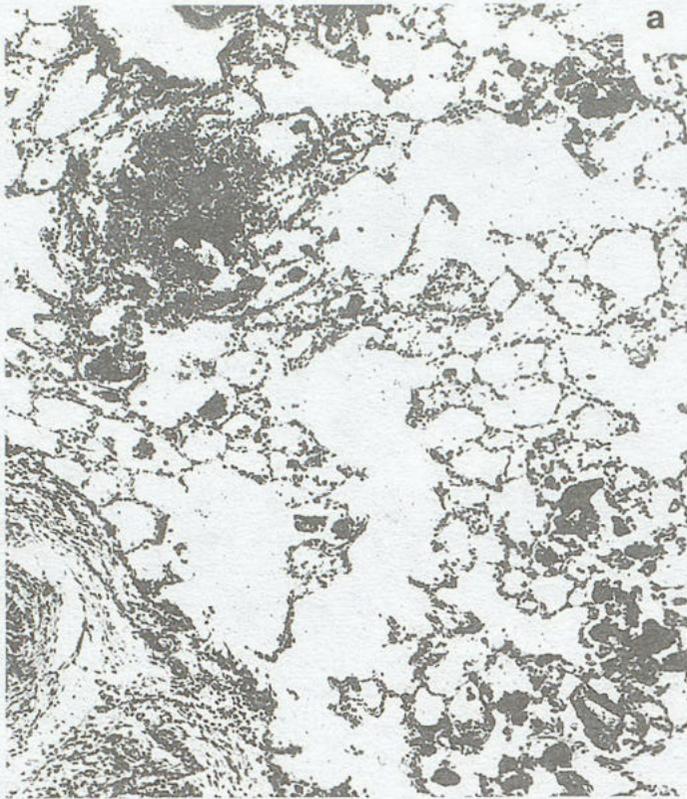


Рис.1. Неравномерное распределение пылевых частиц в ткани легкого (а); бронхит с распространением инфильтрации на перибронхиальную и периваскулярную соединительную ткань (б); бронхиолит (в); разрушение стенки бронха пылевыми частицами (г). Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 120$ .

ганец — по 1,0%, цинк, титан, кобальт, медь, цирконий, свинец — менее 1%, а также следы кадмия и вольфрама). Животным под поверхностным эфирным наркозом через прокол наружной стенки трахеи с помощью шприца вводили в легкие взвесь пыли из расчета 10 мг на 100 г массы тела в 0,5 мл физиологического раствора. Во время инстилляций пыли и в последующие 3 мин краниальная часть туловища животных была приподнята. Исследования проводили через 3, 7, 14, 30 дней, 3, 6 и 12 мес после запыления легких. Под наркозом (тиопентал, 25 мг/кг) вскрывали грудную полость, перевязывали трахею и извлекали легкие. Для светооптического исследования легкие через трахею расправляли 10% раствором формалина и фиксировали в течение 5 сут. Затем вырезали несколько кусочков ткани и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином — эозином по ван-Гизону с докраской на эластик — фуксилитом и на тучные клетки — толуидиновым синим. Для выявления компонентов пыли в гистологических препаратах применяли поляризационное и темнопольное исследование.

В ранние сроки (3–7 дней) после запыления легких в гистологических препаратах мелких бронхов, бронхиолах, альвеолярных ходах и альвеолах, интерстициальной соединительной ткани выявлялось большое количество пылевых частиц разной величины и формы (округлой, игольчатой, кристаллоидной) черного и бурого цвета. При просмотре препаратов в поляризационном микроскопе встречались двоякопреломляющие кристаллы. Пылевые частицы были распределены в легочной ткани неравномерно (рис.1,а). Уже на ранних сроках при исследовании сосудистого русла легких отмечались полнокровие, стазы, краевое стояние лейкоцитов, диапедез клеток, периваскулярный и перибронхиальный отек. В просветах бронхов видны слущенные эпителиальные клетки, слизь, лейкоциты. Изменения в бронхиальном эпителии характеризовались гиперплазией бокаловидных клеток, что свидетельствовало об усилении секреторных процессов. Стенки бронхов и бронхиол были инфильтрированы лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофильными лейкоцитами и единичными тучными клетками, инфильтраты распространялись на перибронхиальную и периваскулярную соединительную ткань (рис.1,б). Изредка в респираторных отделах наблюдались признаки бронхопневмонии и бронхиолита (рис.1,в). В участках внедрения крупных пылевых частиц возникали дефекты как в покровном эпителии, так и в собственном слое стенки бронха (рис.1,г). Вокруг пылевых частиц, расположенных в интерстиции и альвеолах, появлялись макрофагальные гранулемы рассасывания инородных тел. Таким образом, на 3–7-й день после интратрахеального введения пыли развивалась картина бронхита, преимущественно катарального и эрозивного, бронхиолита, очаговой пневмонии и отмечалась тенденция к продуктивной макрофагальной реакции на инородные тела.

Через 14 дней у животных увеличивалось количество гранулем в легких. Гранулемы разной величины образовывались в стенках бронхов, интерстициальной ткани, альвеолах, заполненных организованным экссудатом, причем по периферии в некоторых гранулемах выявлялась фиброзная капсула (рис.2,а). В цитоплазме макрофагов определялись пылевые частицы или мелкие пылевые включения. В респираторной части легких встречались очаги дистелектазов, вздутия, особенно в подплевральных отделах. В очагах дистелектаза возникали лимфоцитарная инфильтрация и мелкие участки бронхопневмонии с васкулитами. Изменения в бронхах характеризовались как катаральный бронхит, местами эрозивный, с появлением продуктивных процессов, ростом грануляционной ткани и папиллярными разрастаниями (рис.2,б,в). В интерстициальной ткани легких преобладали продуктивные гранулематозные изменения. В перибронхиальной ткани развивались участки склероза (рис.2,г).

На 30-е сутки обращало на себя внимание уменьшение в легких числа пылевых частиц. Пыль локализовалась преимущественно в бронхиолах и просветах альвеол с выраженной макрофагальной реакцией. Количество гранул уменьшалось и, как правило, в центре гранул отмечались скопления пылевых частиц в крупные, черные, неправильной формы отложения. Бронхи на большом протяжении были не изменены, лишь в некоторых участках наблюдалась картина катарального бронхита. В интерстициальной ткани легких имелись очаги перерастяжения и центриацинарной эмфиземы, гиперплазия лимфоидной ткани.

Через 3 и 6 мес наблюдалась отчетливая тенденция к "очищению" легких от пыли. Количество пылевых частиц значительно уменьшалось, лишь изредка встречались свободно лежащие в просветах альвеол единичные пылевые частицы, а в легочной ткани — единичные мелкие гранулемы. В бронхах отмечались гиперплазия бокаловидных клеток, местами поверхностные микроэрозии стенки бронха от пыли. Гиперплазия лимфоидной ткани выражена незначительно, умеренный перибронхиальный и периваскулярный склероз, подплевральная и центриацинарная эмфизема и очаги гипотелектаза.

Спустя 12 мес после введения пыли изменения легочной ткани носили принципиально иной характер. Единичные пылевые частицы в периферических отделах долек обнаруживались лишь при просмотре серийных срезов. Вокруг частиц практически отсутствовала тканевая реакция. Столь же редко попадали в поле зрения макрофагальные многоядерные клетки и мелкие гранулемы инородного тела. Изменения в бронхах отличались преимущественно атрофией со скудной инфильтрацией, перибронхиальным и периваскулярным склерозом (рис.3,а). Бронхиолы расширены и выстланы уплощенным дедифференцированным эпителием, местами бронхиолы переходили в расширенные ходы, вокруг которых были видны

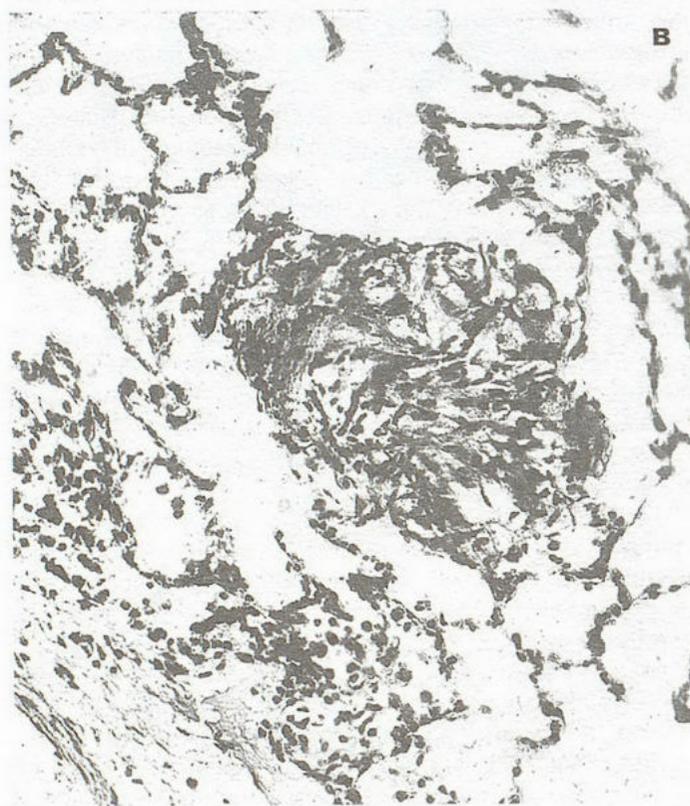
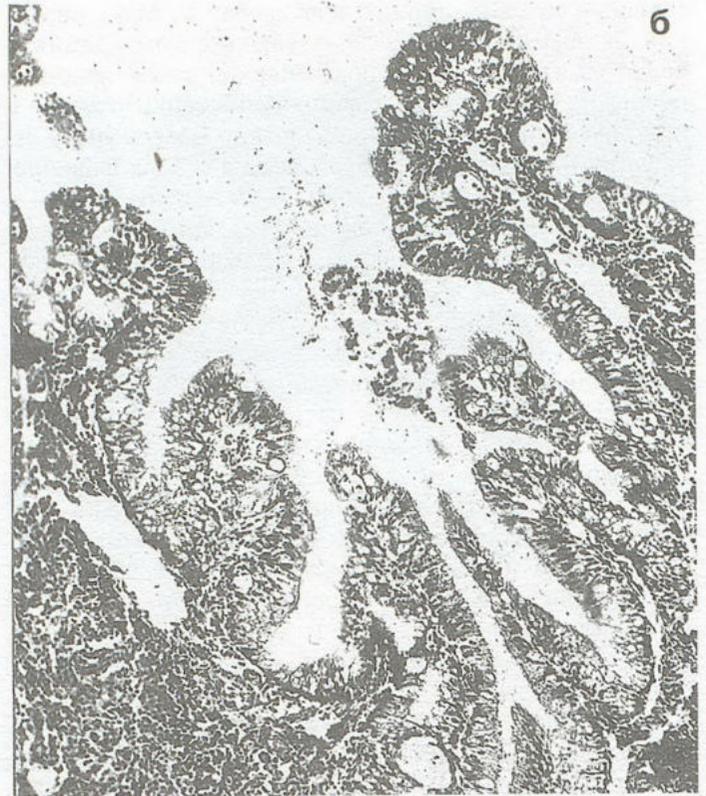
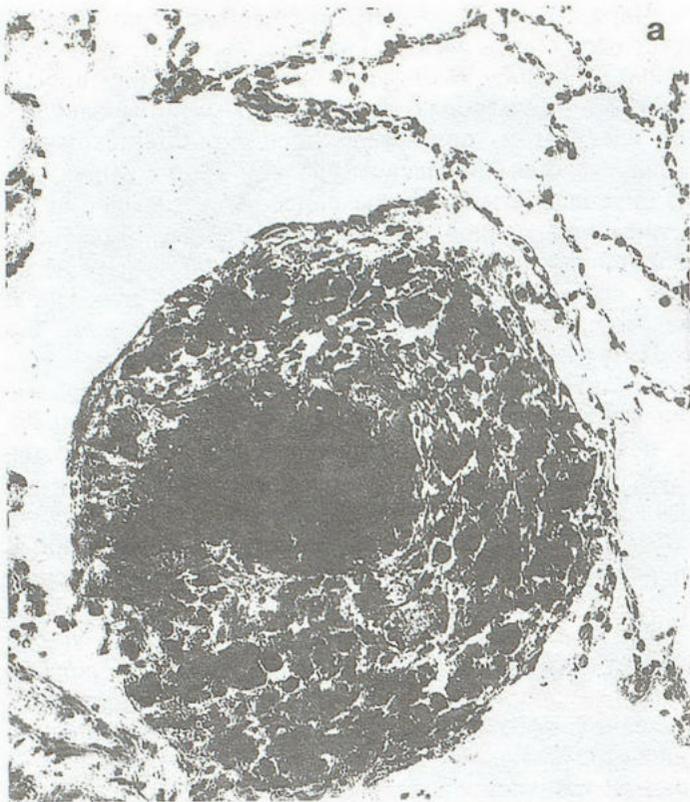


Рис.2. Гранулема рассасывания инородных тел: скопления пылевых частиц (а); папиллярные разрастания слизистой бронха, продуктивные гранулематозные изменения (б); гранулема с очагом фиброизирования (в); участки склероза в перибронхиальной ткани (г). Окраска гематоксилин-эозином. x120.



Рис.3. Атрофический бронхит (а); центриацинарная эмфизема (б). Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 10$ .

расширенные альвеолы (рис.4,б). Таким образом, через год после попадания в легкие пыли проявления воспалительной реакции стихали и преобладали склеротические изменения вокруг бронхов и сосудов. Кроме того, формировались единичные бронхоэктазы и развивалась центриацинарная эмфизема. Изменения в бронхах приобретали характер атрофического бронхита.

### Заключение

Однократное внутритрахеальное введение мелкодисперсной неорганической пыли приводило к повреждению воздухоносных путей и паренхимы легких. Реакция этих структур на введение пыли характеризовалась несколькими последовательными стадиями развития. Особенности каждой из этих стадий определялись как токсическим влиянием пыли, так и выраженностью защитных реакций организма. В ранние сроки преобладали язвенно-деструктивные повреждения бронхов и бронхиол, в респираторном отделе легких выявлялись признаки бронхопневмонии, очаги дистелектаза и острого вздутия в субплевральных участках. Количество пылевых частиц в перибронхиальной и альвеолярной зонах было значительным. Характерно раннее (на 7-й и особенно на 14-й день) развитие гранулематозного процесса с постепенным формированием гранул инородных тел. К 30-му дню наблюдалась хронизация воспалительного процесса: в бронхах развивались хронический катаральный бронхит с эпителизацией зон деструкции, перибронхит и умеренно выраженный периваскулярный склероз, значительно уменьшались воспалительная инфильтрация, отек, количество гранул. В этот период происходило формирование ретенционных бронхоэктазий, расширение бронхиол, острое вздутие альвеол. Отчетливо наблюдался про-

цесс очищения легочной ткани от пылевых частиц. Удаление мелкодисперсной пыли осуществлялось при участии альвеолярных и интерстициальных макрофагов, некоторое увеличение их накопления отмечалось и в перибронхиальной лимфоидной ткани. Крупные частицы пыли удалялись, по-видимому, при участии кашлевого рефлекса. Через 3 и 6 мес, несмотря на выраженное очищение легочной ткани от пылевых частиц, признаки хронического бронхита с преобладанием лимфоидной инфильтрации и перестройки поверхностного эпителия прогрессировали — отмечалась гиперплазия бокаловидных клеток, местами эпителий был атрофичен, встречались мелкие поверхностные эрозии и участки перибронхиального склероза. Паренхиматозная часть легкого перестроена по типу центриацинарной эмфиземы. Через год, несмотря на значительное очищение легких от пыли, сохранялись нерегулярные единичные участки с мелкими пылевыми частицами и единичными макрофагальными гранулемами; формировались атрофический бронхит, перибронхиальный и периваскулярный склероз и центриацинарная эмфизема.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Brichet A., Salez F., Lamblin C., Wallaert B.* Coal workers' pneumoconiosis and silicosis. *Occupational lung disorders: Eur. Respir. Monograph.* 1999; chap. 7: 136–157.
2. *Broser M., Zhang Y., Aston C. et al.* Elevated interleukin-8 in the alveolitis of individuals with asbestos exposure. *Intern. Arch. Occup. Environ. Hlth* 1996; 68 (3): 109–114.
3. *Dalal N.S., Newman J., Pack D. et al.* Hydroxyl radical generation by coal mine dust: possible implication to coal workers' pneumoconiosis (CWP). *Free Radic. Biol. Med.* 1995; 18 (1): 11–20.
4. *Guo W.X., Li G.H., Zheng S.Q., Lin Z.N.* Effects of silica on serum phospholipid, lipid peroxide and morphological characteristics of rat lung. *Biomed. Environ. Sci.* 1995; 8 (3): 169–175.
5. *Hesterberg T.W., Müller W.C., Thevenaz P., Anderson R.* Chronic inhalation studies of man-made vitreous fibres: charac-

terization of fibres in the exposure aerosol and lungs. *Ann. Occup. Hyg.* 1995; 39 (5): 637-653.

6. *Lemaire I.* Characterization of the bronchoalveolar cellular response in experimental asbestosis. Different reactions depending on the fibrogenic potential. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131 (1): 144-149.

7. *Williams A.O., Saffiotti U.* Transforming growth factor beta 1, ras and p53 in silica-induced fibrogenesis and carcinogenesis. *Scand. J. Work, Environ. Hlth* 1995; suppl. 21: 30-34.

Поступила 29.05.2000

© ЛЕЩЕНКО И.В., 2001

УДК 616.248-036.2(470.54)

*И.В.Лещенко*

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

BRONCHIAL ASTHMA PREVALENCE AT SVERDLOVSK REGION

*I.V.Leshchenko*

### Summary

The aim: to reveal bronchial asthma (BA) spread on the basis of different risk factors for the disease and of regional features, to develop an algorithm for determination of BA prevalence at a large industrial region. We asked 2045 citizens using the random method and the verifying questionnaire *ECRHS*. Answers were given by 1572 (76.9%) respondents, their mean age was  $40.1 \pm 0.3$  years, 837 females were among them. Air pollutants ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , CO) concentrations were detected. Bronchial hyperreactivity (BHR) and bronchial obstruction (BO) were estimated in 288 subjects. The most typical asthma-like symptom was "loaded or sibilant breathing during the last year" (31.3% of the positive answers). A dependence of asthma-like symptoms frequency on the air pollutants concentration and nose allergic diseases was determined. BO and BHR were revealed in 14.3% of the cases. The BA spread at the large industrial region was 6.2% in total (6.9% for males and 5.5% for females). An optimized method for BA prevalence detection at a large industrial region was developed.

### Резюме

Цель исследования: выявить распространенность бронхиальной астмы (БА) с учетом различных факторов риска заболевания и региональных особенностей, разработать алгоритм определения распространенности БА в крупном промышленном регионе. Методом случайной выборки, используя проверочный опросник *ECRHS*, проведено анкетирование 2045 городских жителей. На вопросы анкеты ответили 1572 человека (76,9%), средний возраст  $40,1 \pm 0,3$  года, женщин было 837. Определяли концентрацию аэроплютантов ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , CO). У 288 (18,3%) пациентов оценивали гиперреактивность бронхов (ГРБ) и бронхиальную обструкцию (БО). Наиболее типичным астмаподобным симптомом у респондентов является "затрудненное или свистящее дыхание в течение последнего года" (31,3% положительных ответов). Установлена зависимость частоты астмаподобных симптомов от концентрации аэроплютантов и аллергических заболеваний носа. БО и ГРБ выявлены у 14,3% респондентов. Распространенность БА составляет в крупном промышленном регионе 6,2%, среди мужчин 6,9%, среди женщин 5,5%. Разработан оптимизированный метод определения распространенности БА в крупном промышленном регионе.

Распространенность бронхиальной астмы (БА) чрезвычайно варьирует в странах и регионах и составляет в различных популяциях от 0 до 24% [2,8]. Необходимо проведение эпидемиологических исследований с учетом региональных особенностей, основанных на рекомендациях Европейского респираторного и Американского торакального обществ. В России имеются единичные исследования по изучению распространенности БА среди взрослого населения [1].

При эпидемиологических исследованиях применяется определение "имеющаяся астма" [11]. Определение "имеющаяся астма", как наличие комплекса симптомов болезни в течение последнего года, ассоциированного с гиперреактивностью дыхательных путей, является наиболее полезным, поскольку позволяет выделить группу лиц с клинически значимой БА [8].

Свердловская область — это крупный промышленный регион с населением более 4,6 млн человек,

Таблица 1  
Распределение респондентов по возрасту ( $M \pm m$ )

Группа респондентов	Средний возраст, годы	Средний возраст, годы	
		пол	
		мужчины	женщины
1-я	24,5±0,2	24,8±0,3	24,1±0,3
2-я	42,5±0,2	42,6±0,3	42,4±0,2
3-я	56,4±0,2	56,3±0,3	56,5±0,3
Вся выборка	40,1±0,3	39,7±0,5	40,4±0,4

из которых более 85% составляет городское население. Особую актуальность в крупном промышленном регионе приобретает проведение комплексных разработок по определению распространенности клинически значимой астмы, взаимосвязи симптомов астмы с возрастом, полом, обследований на фоне загрязнения воздуха аэрополлютантами [13].

Загрязнение воздуха, являясь одним из усугубляющих факторов развития астмы и обостряющих ее течение, безусловно, необходимо учитывать при изучении распространенности данной патологии [1,13]. Для осуществления этого исследования обязательно использование стандартных международных опрос-

ников, анкетирование репрезентативных групп населения с одновременным определением концентрации аэрополлютантов [10]. Зная процент популяции, страдающих болезнью, можно определить потребность в медицинских специалистах, рационально планировать расход лекарственных препаратов, провести экономическое обоснование затрат на астму.

Цель исследования: выявить распространенность БА с учетом различных факторов риска заболевания и региональных особенностей, разработать алгоритм определения распространенности БА в крупном промышленном регионе.

Методом случайной выборки 2045 жителям Екатеринбургa и Нижнего Тагила предложен проверочный опросник "Обращение за здоровые легкие" [4]. Этот опросник составлен на основании рекомендаций Европейского респираторного сообщества охраны здоровья (*European Community Respiratory Health Survey — ECRHS*) и используется во многих странах [4,8].

Анкетирование респондентов проводилось одновременно в 5 промышленных районах. Опрос населения осуществлялся в 1996 г. с сентября по декабрь и в 1997 г. с января по апрель включительно. Анализировали ответы на каждый из 9 вопросов анкеты. На вопросы анкеты ответили 1572 (76,9%) человека, из них женщин 837. Все респонденты разделены

Таблица 2  
Характеристика загрязнения атмосферного воздуха по данным Уральского метеорологического центра

1996–1997 г. месяцы	Примеси								
	диоксид азота, нг/г			диоксид серы, нг/г			оксид углерода, мкг/г		
	стационарный пост								
	№ 3	№4	№14	№ 3	№4	№14	№ 3	№4	№14
Сентябрь	<u>34,1</u> <u>170,5</u>	<u>24,4</u> <u>121,8</u>	<u>39,0</u> <u>194,9</u>	<u>1,7</u> <u>13,3</u>	<u>2,1</u> <u>4,9</u>	<u>2,1</u> <u>13,0</u>	<u>1,6</u> <u>3,2</u>	<u>1,1</u> <u>2,8</u>	<u>1,7</u> <u>8,8</u>
Октябрь	<u>34,1</u> <u>131,5</u>	<u>24,4</u> <u>102,3</u>	<u>34,1</u> <u>151,0</u>	<u>2,5</u> <u>20,7</u>	<u>1,7</u> <u>10,1</u>	<u>0,7</u> <u>22,8</u>	<u>1,6</u> <u>6,4</u>	<u>1,2</u> <u>5,6</u>	<u>1,8</u> <u>10,4</u>
Ноябрь	<u>19,5</u> <u>87,7</u>	<u>14,6</u> <u>73,1</u>	<u>29,2</u> <u>121,8</u>	<u>3,1</u> <u>27,7</u>	<u>2,1</u> <u>16,1</u>	<u>2,4</u> <u>23,1</u>	<u>2,4</u> <u>7,2</u>	<u>11</u> <u>4,0</u>	<u>1,3</u> <u>5,6</u>
Декабрь	<u>48,7</u> <u>63,3</u>	<u>19,5</u> <u>43,8</u>	<u>29,2</u> <u>131,5</u>	<u>2,8</u> <u>35,0</u>	<u>1,7</u> <u>14,7</u>	<u>2,1</u> <u>25,9</u>	<u>2,4</u> <u>11,2</u>	<u>1,2</u> <u>6,4</u>	<u>1,1</u> <u>4,8</u>
Январь	<u>29,2</u> <u>82,8</u>	<u>9,7</u> <u>87,7</u>	<u>39,0</u> <u>92,6</u>	<u>2,4</u> <u>25,2</u>	<u>2,1</u> <u>17,9</u>	<u>1,7</u> <u>53,6</u>	<u>1,6</u> <u>10,4</u>	<u>1,3</u> <u>8,0</u>	<u>2,0</u> <u>8,8</u>
Февраль	<u>14,6</u> <u>73,1</u>	<u>9,7</u> <u>63,3</u>	<u>24,4</u> <u>63,3</u>	<u>3,1</u> <u>31,5</u>	<u>2,1</u> <u>8,1</u>	<u>2,8</u> <u>17,9</u>	<u>1,6</u> <u>4,0</u>	<u>1,4</u> <u>3,2</u>	<u>1,0</u> <u>4,8</u>
Март	<u>63,3</u> <u>170,5</u>	<u>14,6</u> <u>87,7</u>	<u>29,2</u> <u>165,6</u>	<u>2,1</u> <u>16,8</u>	<u>1,1</u> <u>9,4</u>	<u>3,5</u> <u>16,8</u>	<u>1,6</u> <u>2,4</u>	<u>1,3</u> <u>2,0</u>	<u>1,0</u> <u>3,2</u>
Апрель	<u>43,8</u> <u>146,1</u>	<u>19,5</u> <u>107,2</u>	<u>29,2</u> <u>316,7</u>	<u>1,75</u> <u>13,0</u>	<u>1,0</u> <u>5,2</u>	<u>1,4</u> <u>15,1</u>	<u>1,6</u> <u>3,2</u>	<u>1,4</u> <u>2,4</u>	<u>1,0</u> <u>1,6</u>
Средние значения	<u>35,9</u> <u>115,7</u>	<u>17,0</u> <u>85,9</u>	<u>31,7</u> <u>154,7</u>	<u>2,4</u> <u>22,9</u>	<u>1,7</u> <u>10,8</u>	<u>2,0</u> <u>23,5</u>	<u>1,6</u> <u>6,0</u>	<u>1,2</u> <u>4,3</u>	<u>1,4</u> <u>6,0</u>
ПДК		<u>19,5</u> <u>41,4</u>			<u>17,5</u> <u>175,1</u>			<u>2,4</u> <u>4,0</u>	

Примечание. В числителе средние концентрации примесей, в знаменателе — максимальные концентрации примесей; выделены значения концентраций аэрополлютантов, превышающие ПДК.

на 3 возрастные группы. 1-ю группу составили лица в возрасте 18–34 лет ( $n=488$ , женщин 243, мужчин 245), 2-ю — лица в возрасте 35–49 лет ( $n=724$ , женщин 396, мужчин 328) и 3-ю — лица в возрасте 50–64 лет ( $n=360$ , женщин 198, мужчин 162). Характеристика респондентов по возрасту в каждой группе представлена в табл.1.

Загрязненность атмосферного воздуха оценивали по концентрации примесей диоксида азота ( $\text{NO}_2$ ), диоксида серы ( $\text{SO}_2$ ) и оксида углерода ( $\text{CO}$ ). На трех стационарных постах (посты № 3,4,14) Уральского гидрометеорологического центра определяли значения среднесуточных и максимальных концентраций примесей  $\text{NO}_2$  (фотохимический смог),  $\text{SO}_2$  и  $\text{CO}$  (индустриальный смог) в атмосферном воздухе и предельно допустимые концентрации (ПДК). Рассчитывали среднегодовые значения средних и максимальных концентраций аэрополлютантов. Полученные результаты сравнивали со стандартами качества воздуха по данным экспертов ВОЗ [14]. Среднесуточные и максимальные концентрации  $\text{NO}_2$  составляли 80 и 210  $\text{нг/г}$ ,  $\text{SO}_2$  — 35 и 122  $\text{нг/г}$  соответственно. В табл.2 дана характеристика загрязнения атмосферного воздуха по стационарным постам.

Методом пикфлоуметрии оценивали состояние респираторного тракта.

Пикфлоуметром "Mini-Wright" регистрировали пиковую скорость выдоха (ПСвд). По бронходилатационной пробе с  $\beta_2$ -агонистом короткого действия ( $\beta_2$ -АГк) в дозе 400  $\text{мкг}$  сальбутамола определяли наличие и характер бронхиальной обструкции (БО) [6]. Бронходилатационный ответ считали достоверным и БО обратимой при увеличении ПСвд (ПСвд дилат.) по сравнению с данным показателем до пробы (ПСвд исх.) на 60 л/мин ( $\Delta\text{ПСвд}$  абс.) и более и на 15% и более через 15 мин после ингаляции  $\beta_2$ -АГк [6,9]. Гиперреактивность бронхов (ГРБ) оце-

нивали по результатам мониторинга суточной ПСвд в течение 2 нед [7]. Признаком ГРБ считали суточные колебания ПСвд более 20% [4].

Функциональные пробы проводили у 288 (18,3%) субъектов из 1572, принимавших участие в анкетировании. Исследуемых разделили на 2 выборки (А и Б). Выборку А составил 251 человек, ответивший положительно на 1 из вопросов анкеты (средний возраст  $43,0 \pm 0,6$  года). Выборка Б включала 37 человек, ответивших положительно на все вопросы анкеты (средний возраст  $46,9 \pm 1$  год).

Полученные результаты обработали методами вариационной статистики с помощью программ "Complex-2", а также корреляционного, регрессионного и факторного анализов. По таблицам математической статистики находили 95% доверительный интервал (*confidence intervals* — CI) для коэффициентов парных корреляций [3]. На основании полученных ответов по вопроснику ECRHS, признаков обратимой БО, ГРБ и расчетов, сделанных с использованием формулы полной вероятности, судили о распространенности БА [5].

Анализ результатов анкетирования позволил установить, что частота положительных ответов респондентов на вопросы анкеты составила от 7,1 до 31,3%. Чаще, чем на другие вопросы, респонденты ответили положительно на 1 вопрос скрининг-анкеты: "Было ли у Вас затрудненное или свистящее дыхание в течение последнего года" (31,3% положительных ответов). В аналогичных работах ряда Европейских стран респонденты отмечали симптом затрудненного или свистящего дыхания чаще других симптомов [8]. Утвердительные ответы на вопросы о пробуждении от приступа сильного кашля в течение последнего года и о пробуждении с чувством тяжести в грудной клетке заняли 2-е и 3-е места по частоте среди положительных ответов опрошенных (29,8 и 26,3% ответов соответственно). Реже всего респонденты отметили, что постоянно пользуются противоастматическими препаратами (7,1% положительных ответов). Эти результаты могли свидетельствовать о недостаточной образованности больных астмой, поздней диагностике заболевания и несвоевременном назначении противоастматических лекарственных средств. Полученные данные согласовывались с литературными источниками [12].

На все вопросы скрининговой анкеты ответили положительно 42 человека (2,7%), из них 23 мужчины (3,1%) и 19 женщин (2,3%).

Результаты анкетирования мужчин и женщин в разных возрастных группах отражены на рис.1 и 2. Установлено, что частота большинства положительных ответов у респондентов обоего пола увеличивается с возрастом. В мужской популяции характерно увеличение количества позитивных ответов на большинство вопросов анкеты в 3-й возрастной группе по сравнению со 2-й и 1-й (в среднем на 6,4%,  $p < 0,05$ , и 10,3%,  $p < 0,05$  соответственно). Однако

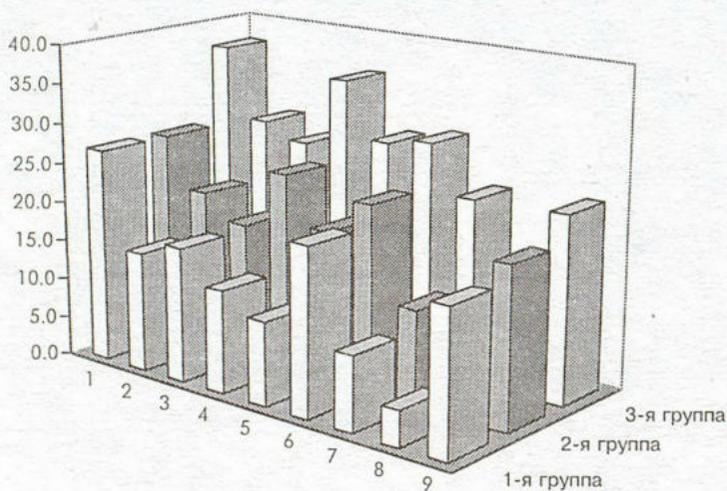


Рис. 1. Распределение положительных ответов мужчин на вопросы анкеты в возрастных группах. Здесь и на рис. 2: по оси абсцисс — номера вопросов анкеты, по оси ординат — % положительных ответов.

число симптомов свистящего дыхания, пробуждения от приступа сильного кашля и аллергических заболеваний носа (АЗН) у мужчин с возрастом достоверно не менялась (13,9, 18,9, 20,5; 19,6, 23,5, 26,0 и 15,9, 18,0, 21,6% положительных ответов в 1, 2, 3-й группе соответственно). В женской популяции частота положительных ответов существенно увеличилась во 2-й возрастной группе по сравнению с 1-й (в среднем на 10,6%;  $p < 0,05$ ). У женщин встречаемость симптомов свистящего дыхания, постоянное пользование противоастматическими препаратами и наличие АЗН не зависели от возраста (16,0, 22,0, 23,1; 5,3, 7,8, 9,6 и 21,4, 27,3, 28,8% положительных ответов в 1, 2, 3-й группе соответственно).

По данным вопросника, симптомы АЗН, включая поллиноз, имеются у 356 человек из 1572 (22,6%). Указания анкетированных на АЗН колебались от 18,6% в 1-й группе до 27,2% в 3-й. Определена прямая корреляционная связь между ответами респондентов на каждый из вопросов анкеты и АЗН. Наиболее тесная корреляционная связь найдена между ответами на вопросы о свистящем дыхании и признаками АЗН,  $r = 0,31$  (95% CI 0,21–0,40).

Установлено, что респонденты, проживающие в районе поста № 14, отметили в анкетах наличие астмаподобных симптомов чаще, чем жители в районах постов № 3 и 4 (5 из 7 и 6 из 7 ответов на вопросы соответственно). Этот факт может быть связан с более высоким уровнем концентрации  $\text{NO}_2$  на посту № 14, чем на постах № 3 и 4. По данным экспертов ВОЗ максимальные концентрации  $\text{NO}_2$  выше 100 нг/г могут оказывать отрицательное влияние на состояние бронхов и вызывать ГРБ [14]. В наших исследованиях максимальные концентрации  $\text{NO}_2$  в 13 из 24 измерений превышали этот показатель.

Методом линейного регрессионного анализа доказано прямое влияние на положительные ответы участников анкетирования средних и максимальных концентраций  $\text{NO}_2$ , максимальных концентраций  $\text{SO}_2$  и возраста опрошенных. Получены значимые уравнения регрессии, позволяющие прогнозировать развитие астмаподобных симптомов в зависимости

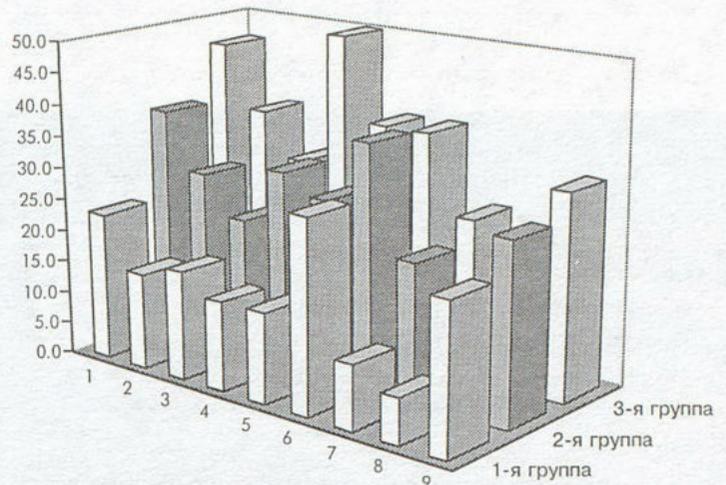


Рис.2. Распределение положительных ответов женщин на вопросы анкеты в возрастных группах.

от возраста субъектов и уровня концентраций  $\text{NO}_2$  и  $\text{SO}_2$  в атмосферном воздухе:

$$y = 0,476 + 0,0057 \cdot B + 0,008 \cdot \text{NO}_{2c} - 0,145 \cdot \text{SO}_{2c},$$

$$y = -0,167 + 0,0057 \cdot B + 0,0011 \cdot \text{NO}_{2m},$$

$$y = -0,106 + 0,0037 \cdot B + 0,0028 \cdot \text{SO}_{2m},$$

где  $y$  — ответ на вопрос анкеты;  $B$  — возраст в годах;  $\text{NO}_{2c}$ ,  $\text{SO}_{2c}$  и  $\text{NO}_{2m}$  — средние и максимальные концентрации двуокиси азота и двуокиси серы в нг/г.

Данные ПСвид при определении БО и ГРБ у респондентов в выборках А и Б приведены в табл.3 и 4. Лица, у которых имелись признаки обратимой БО и ГРБ, составили первые группы в каждой выборке (А и Б). Вторые группы в каждой выборке составили респонденты без нарушения бронхиальной проходимости и признаков гиперреактивности. Полученные результаты позволили диагностировать обратимую БО значительной степени выраженности и синдром ГРБ у 36 (14,3%) человек из числа респондентов, ответивших положительно на один из вопросов анкеты, и у 28 (75,7%) человек из числа респондентов, ответивших положительно на все вопросы анкеты.

Таблица 3

Динамика ПСвид при бронходилатационной пробе у респондентов в выборках А и Б ( $M \pm m$ )

ПСвид	Респонденты			
	выборка А		выборка Б	
	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=215)	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=9)
ПСвид исх.	294,5±5,7	430,3±2,2	309,5±7,1	440,7±20,1
ПСвид должн. %	57,8±0,7	80,2±0,4	60,5±1,4	80,4±2,6
ПСвид дилат.	423,3±5,8	452,4±2,3	430,1±7,8	466,5±18,4
ΔПСвид абс.	128,8±2,4	22,1±1,1	120,6±1,7	25,8±0,9
БО %	43,7	5,1	39,0	5,8

Данные мониторинга ПСвйд у респондентов в выборках А и Б ( $M \pm m$ )

ПСвйд, л/мин	Респонденты			
	выборка А		выборка Б	
	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=215)	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=9)
ПСвйд утром	311,9±12,7	407,4±7,3	297,3±7,0	403,9±21,3
ПСвйд вечером	434,7±11,8	417,8±9,1	412,1±5,1	413,2±22,7
Колебания ПСвйд	122,8±7,1	10,4±0,9	114,8±2,5	9,3±1,1
Суточный разброс ПСвйд, %	32,9	2,5	32,4	2,3

Респонденты с установленными признаками нарушения бронхиальной проходимости (группа 1) значительно чаще утвердительно отвечали на вопросы, связанные с "затрудненным или свистящим дыханием" по сравнению с респондентами без нарушения бронхиальной проходимости (группа 2) (86,1 и 42,3%,  $p < 0,001$ ; 69,4 и 33,0%,  $p < 0,001$ ; 52,8 и 32,6%,  $p < 0,05$  соответственно).

Проведенные исследования определили, что у 14,3% опрошенных имеются объективные признаки нарушения бронхиальной проходимости по обструктивному типу (синдром обратимой БО), сопровождающийся синдромом ГРБ.

Факторный анализ распределил вопросы анкеты по группам и определил значимость каждой группы ответов во всей выборке у мужчин и женщин. Получена 5-факторная матрица со следующими группами (факторами) вопросов. По значимости информации вопросы анкеты распределились следующим образом:

1-е место — сведения о "затрудненном или свистящем дыхании" (49,7% информации независимо от пола респондентов),

2-е место — сведения об АЗН (59,5% информации независимо от пола респондентов),

3-е место — сведения о постоянном приеме противоастматических препаратов (68,3% информации, ответы на вопросы зависели от пола респондентов),

4-е место — информация о "пробуждении от при-

ступа сильного кашля" (76,5% информации, ответы на вопросы зависели от пола респондентов),

5-е место — группа вопросов, содержащих информацию о "пробуждении с чувством тяжести в грудной клетке, от затрудненного дыхания и наличия приступов удушья" (83,8% информации, ответы на вопросы зависели от пола респондентов).

Факторный анализ ответов по вопроснику ECRHS позволил классифицировать астмаподобные симптомы и распределить вопросы по значимости информации. Факторный анализ положительных ответов подтвердил, что во всей выборке утвердительные ответы на вопросы о свистящем дыхании и АЗН являются клинически значимыми, не зависящими от пола.

Полученные результаты явились основанием для создания алгоритма ранней диагностики клинически значимой БА в амбулаторных условиях. Алгоритм действий врача в поликлинике включал набор вопросов об имеющемся свистящем дыхании в грудной клетке в течение последнего года, АЗН в сочетании с ГРБ и обратимой БО.

В основу определения вероятности точечной распространенности БА в регионе взята схема формулы полной вероятности [5].

При определении распространенности БА использовали наличие у анкетированных следующих симптомов: симптом "свистящего" дыхания и симптомы обратимой БО и ГРБ. В табл.5 представлена структура положительных ответов на вопросы анкеты, характеризующих

Таблица 5

Структура положительных ответов на вопросы анкеты ECRHS, характеризующие симптом "свистящего" дыхания

Респонденты	n	Респонденты, ответившие положительно на вопросы анкеты			
		n <sub>1</sub> *	n <sub>2</sub> **	P <sub>1</sub> , %	P <sub>2</sub> , %
Вся выборка	1572	496	42	28,9	2,7
Мужчины	735	206	23	24,9	3,1
Женщины	837	292	19	32,6	2,3

Примечание. \* n<sub>1</sub> — респонденты, ответившие положительно на вопросы анкеты, характеризующие симптом "свистящего" дыхания; \*\* n<sub>2</sub> — респонденты, ответившие положительно на все вопросы анкеты, P<sub>1</sub>, % = [(n<sub>1</sub>-n<sub>2</sub>):n]·100%.

Частота ГРБ и БО у респондентов в выборках А и Б

Респонденты	Выборка А			Выборка Б		
	$n$	$n_1^*$	$P(A_1),\%$	$n$	$n_2^*$	$P(A_2),\%$
Всего	251	36	14,3	37	28	75,7
Мужчины	109	19	17,4	18	15	83,3
Женщины	142	17	12,0	19	13	68,4

Примечание. \*  $n_1, n_2$  — респонденты, у которых установлена БО и ГРБ в выборках А и Б.

симптом "свистящего" дыхания. В табл.6 отражена частота БО и ГРБ у респондентов в выборках А и Б.

На основании вышеизложенного получена формула для расчета вероятной распространенности "клинически значимой" астмы:

$$P(X) = P_1 \cdot P(A)_1 + P_2 \cdot P(A)_2.$$

Распространенность БА ( $X$ ) среди популяции в возрасте 18–64 лет составляет:

$$P(X) \text{ общая} = 28,9 \cdot 14,3 + 2,7 \cdot 75,7 = 6,2\%,$$

среди мужчин:

$$P(X_1) \text{ муж.} = 24,9 \cdot 17,4 + 3,1 \cdot 83,3 = 6,9\%,$$

среди женщин:

$$P(X_2) \text{ жен.} = 32,6 \cdot 12,0 + 2,3 \cdot 68,4 = 5,5\%.$$

### Заключение

Исследования по изучению распространенности астмаподобных симптомов позволили оптимизировать проверочный вопросник "Обращение за здоровые легкие" с учетом различных факторов риска БА и региональных особенностей. Факторами риска БА в промышленном регионе являются аэрополлютанты диоксида азота в средних и максимальных концентрациях и диоксида серы в максимальных концентрациях на фоне АЗН, ГРБ и обратимой БО.

Определены наиболее характерные астмаподобные симптомы, не зависящие от пола респондентов: "свистящее дыхание" и АЗН. Установлены зависимости между ответами респондентов на вопросы анкеты и факторами риска БА, а именно: вредными поллютантами в атмосферном воздухе и возрастом анкетируемых, БО, ГРБ и АЗН. Применение метода линейного регрессионного анализа позволило впервые получить значимые уравнения для прогнозирования развития астмаподобных симптомов в зависимости от возраста опрошенных, вида и концентрации аэрополлютантов. С помощью факторного анализа ответов респондентов классифицированы астмаподобные симптомы и распределены вопросы по значимости информации.

С учетом полученных фактических материалов выделены вопросы анкеты, которые являются при-

оритетными в изучении распространенности БА, и разработан алгоритм определения распространенности и ранней диагностики клинически значимой БА в амбулаторных условиях.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Биличенко Т.Н. Распространенность хронического бронхита и других респираторных нарушений среди взрослого населения, их диагностическое и прогностическое значение. (Клинико-эпидемиологическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1992.
2. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А. Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 1, гл. 14: 400-423.
3. Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. 3-е изд. М.: Наука; 1983.
4. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996; прил.: 1–166.
5. Королюк В.С., Портенко Н.И., Скороход А.В., Турбина А.Ф. (ред.) Справочник по теории вероятности и математической статистике. М.: Наука; 1985.
6. Метод оптимизации антиастматической терапии: Пособие для врачей/Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. и др. М.; 1997.
7. Britton J. Measurement of peak flow variability in community populations methodology. Eur. Respir. J. 1997; 24 (suppl.): 42s–44s.
8. Burney P.G., Laitinen L.A., Perdrizet S. et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an International comparison. Eur. Respir. J. 1989; 2: 940–945.
9. Dekker F.W., Schrier A.C., Sterk P.J., Dijkman J.H. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. Thorax 1992; 47: 162–166.
10. Devalia J.L., Rusznak C., Wang J., Daviells R.J. Pollution-allergen interactions: challenge studies in man. Eur. Respir. Rev. 1998; 8 (53): 175–178.
11. Lebowitz M.D., Knudson R.J., Burrows B. Tucson epidemiologic study of obstructive lung diseases. I: Methodology and prevalence of disease. Am. J. Epidemiol. 1975; 102 (2): 137–152.
12. Papageorgiou N., Gaga M., Marossis C. et al. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in Athens, Greece. Respir. Med. 1997; 91 (2): 83–88.
13. Paun G., Dutu St. Prevalence of respiratory symptoms, asthma bronchiale and chronic bronchitis in an industrial environment with high air pollution. Eur. Respir. J. 1996; 9 (suppl. 23): 353s.
14. WHO Health Organization. Air quality guidelines for Europe. WHO regional publications, European Series № 23. Copenhagen: World Health Organization; 1987.

Поступила 10.01.2000

А.М.Убайдуллаев, Г.Т.Узакова

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В УЗБЕКИСТАНЕ

НИИ фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан

## BRONCHIAL ASTHMA PREVALENCE IN UZBEKISTAN

А.М.Ubaidullaev, G.T.Uzakova

## Summary

A prevalence of bronchial asthma in Uzbekistan tends to increase. It is highest in the Republic of Karakalpakstan and the lowest in the Samarkand area. The bronchial asthma prevalence differs in some areas of Uzbekistan: it is the highest in children of Karakalpakstan and elderly of Tashkent city. The bronchial asthma prevalence depends on smoking.

## Резюме

Распространенность бронхиальной астмы в Узбекистане имеет тенденцию к увеличению. Наибольшая заболеваемость бронхиальной астмой наблюдается в Республике Каракалпакия, наименьшая - в Самаркандской области. Заболеваемость бронхиальной астмой различная и в некоторых районах Узбекистана с максимумом среди детей Каракалпакии и пожилых жителей Ташкента. Также распространенность бронхиальной астмы зависит от распространенности курения.

Данные об эпидемиологических показателях бронхиальной астмы (БА) в Узбекистане противоречивы. Отсутствие единых критериев в оценке распространенности, обследовании жителей различных регионов, возрастов, анализе статистических показателей обращаемости за стационарной и амбулаторно-поликлинической помощью, изучении диспансерного контингента терапевтических участков, смертности по основной причине привели к тому, что сопоставить данные исследований, проведенных в различных регионах, нельзя, также как и определить тенденцию развития патологии [5]. Результаты эпидемиологических исследований по изучению распространенности БА, выполненные в основном в 80-х начале 90-х годов, безусловно, устарели и требуют уточнения.

Более того, как выяснилось в наших предварительных исследованиях, до настоящего времени врачи используют разные, часто несопоставимые критерии для установления диагноза "бронхиальная астма".

Показатели распространенности БА в зарубежных странах намного превышают официальные среднестатистические показатели в Узбекистане, заболеваемость ежегодно увеличивается. Так, около 8% населения Швеции страдают астмой, только 2% составляют люди в возрасте 25-30 лет. В Германии зарегистрировано 4 млн астматиков. За последние 10 лет в Западной Европе число страдающих астмой увеличилось вдвое. В США число больных БА увеличилось на 60% по сравнению с данными 1980 г. и составило

14,6 млн в декабре 1998 г. Ежегодно в США умирает 5 тыс. больных БА. В Японии зарегистрировано 3 млн астматиков, из них 7% страдает тяжелой формой, 30% имеют БА средней тяжести. В Австралии каждый шестой ребенок до 16 лет страдает БА. В развивающихся странах также отмечается рост заболеваемости БА. Так, индийские медики сообщают о 10-15 млн больных БА. В Бразилии, Коста-Рике, Панаме, Перу и Уругвае распространенность БА среди детей колеблется в пределах от 20 до 30% [1,2,4]. Уровень распространенности БА в крупных промышленных городах, Москве и Санкт-Петербурге, составляет соответственно 6,2 и 5,2% [3].

Таблица 1

Распределение лиц, вошедших в эпидемиологическое исследование, по месту жительства и полу

Место жительства	Пол		Всего
	мужчины	женщины	
Самаркандская область	1001	992	1993
Республика Каракалпакстан	914	843	1757
Сурхандарьинская область	1172	807	1979
Ташкент	884	1102	1986
Всего ...	3971	3744	7715

Официальные статистические данные Республики Узбекистан свидетельствуют о 38 754 больных БА, в Ташкенте — 4287, в Самаркандской области — 3052, Сурхандарьинской области — 1675, Республике Каракалпакстан — 4014, что составляет 0,17, 0,2, 0,12, 0,1, 0,19% соответственно.

Однако бурный рост заболеваемости требует стандартизации эпидемиологических исследований для получения сравнимых результатов. Необходимо получение объективных сведений о заболеваемости и распространенности БА в разных регионах Узбекистана, что и явилось целью исследования.

Мы придерживались международных критериев установления диагноза БА (ВОЗ, 1995), которые базировались на клинических, лабораторных и функциональных признаках. Нами использовался международный опросник, предложенный ВОЗ [1]. Было проведено сплошное обследование населения, проживающего в разных регионах Республики; проанкетированы 7715 жителей Узбекистана, из них 1986 жителей Ташкента, 1993 Самаркандской области, 1979 Сурхандарьинской области, 1757 Республики Каракалпакстан (табл.1). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *EpiInfo*.

При анализе анкет оказалось, что на одышку и заложенность в груди в течение последних 12 мес жаловалось 0,1; 7,3; 14,6; 16,3% респондентов Самаркандской области, Ташкента, Республики Каракалпакстан, Сурхандарьинской области соответственно. Аналогичные симптомы в утренние часы отмечали 0,1; 5,5; 9,3; 20,4% опрошенных; приступы укороченного дыхания в течение дня — 0,1; 2,5; 2,8; 14,3%; приступы укороченного дыхания после физической нагрузки — 0,1; 3,8; 22,4; 24,5%; симптомы ночной БА — 0,1; 2,8; 5,1; 12,2%; кашлевую форму БА — 0,2; 4,7; 19,0; 14,3%; приступы удушья при контакте с домашними животными — 0,3; 6,0; 1,5; 20,4%, наследственность отягощена по аллергическим заболеваниям и БА у 0,1; 5,2; 13,8; 16,3% соответственно. Однако диагноз БА до эпидобследования был официально зарегистрирован лишь у 0,1; 0,2; 0,1; 0,2% респондентов соответственно.

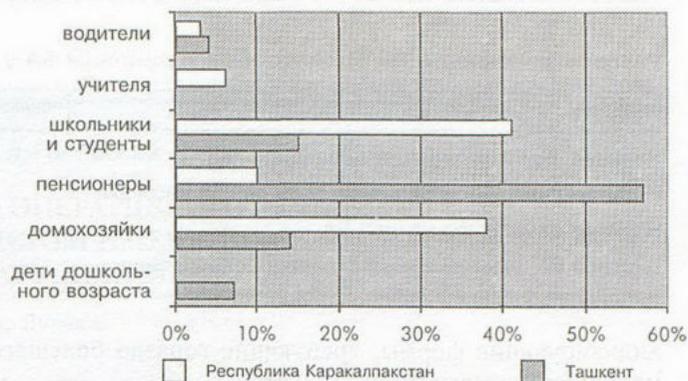


Рис.2. Распространенность симптомов бронхиальной астмы в зависимости от рода деятельности.

Полученные данные свидетельствуют о неравномерной распространенности БА в Республике Узбекистан, что вызвано рядом причин. Минимальная распространенность БА зафиксирована нами в Нарпайском районе Самаркандской области, имеющем благоприятный экологический фон, максимальная — в Республике Каракалпакстан, в регионе экологической катастрофы. Разница в симптомах астмы составляет от 23,3 раза при анализе показателей за последний год до 30,6 раза при анализе возникновения приступов удушья после физической нагрузки. Показатели распространенности симптомов БА в Ташкенте и Сурхандарьинской области занимают промежуточное положение, однако они также достоверно превышают данные официальной статистики. Настораживает тенденция к сглаженности показателей распространенности БА в различных регионах Узбекистана по данным Минздрава Республики Узбекистан. Видимо, это обусловлено недостаточной грамотностью врачей в области современных рекомендаций ВОЗ по диагностике БА, отсутствием возможности ее функциональной диагностики. В итоге большое число больных ранними формами заболевания остаются без квалифицированной помощи врачей, в результате чего БА принимает тяжелые, нередко инва-

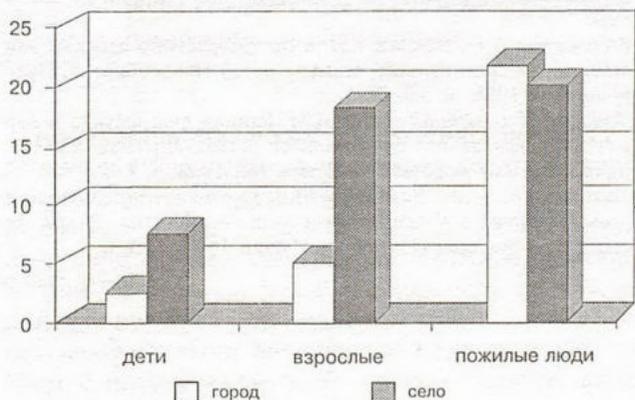


Рис.1. Распространенность симптомов бронхиальной астмы в различных возрастных группах.



Рис.3. Влияние курения на возникновение симптомов бронхиальной астмы.

## Распространенность (в %) симптомов и диагноза БА у обследованных лиц

Показатель	Самаркандская область	Республика Каракалпакстан	Сурхандарьинская область	Ташкент
Наличие симптомов БА за последний год	0,7	16,3	14,6	7,3
Наличие симптомов БА после физической нагрузки	0,8	24,5	22,4	3,8
Наличие симптомов ночной БА	0,4	12,2	5,1	2,8
Диагноз БА, выставленный до эпидобследования	0,12	0,19	0,1	0,2

лидирующие формы, требующие гораздо большего медикаментозного вмешательства.

Анализ распространенности БА в различных возрастных группах свидетельствует, что в детской возрастной группе Ташкента на астмоподобные симптомы жалуются 3,4% опрошенных, в то время как во взрослой группе — уже 6,4%, а среди пожилых — 23,4%. Показатели сельских районов превышают приведенные выше в 2,6; 3,1 раза и практически не различаются в группе пожилых лиц (рис.1). Итак, распространенность БА среди лиц детского и молодого работоспособного возраста в сельских регионах достоверно превышает аналогичные показатели у городских жителей. Эти данные отличаются от литературных сведений. Так, в развитых европейских странах высокую заболеваемость БА связывают с урбанизацией. Однако в Республике Узбекистан такая тенденция отмечается лишь в относительно благоприятном с экологической точки зрения Нарпайском районе Самаркандской области. В Сурхандарьинской области, Республике Каракалпакстан БА поражено достоверно большее число опрошенных, чем в Ташкенте.

При анализе распространенности БА в зависимости от профессиональной принадлежности выяснилось, что около 3% в структуре больных БА составляют водители, 6% — учителя, 20% — домохозяйки (женщины, которые самоустранились от работы по причине нездоровья, не обращаясь к врачу). В распределении БА среди школьников и пенсионеров — жителей города и сельских районов имеется обратная корреляция. Так, в Ташкенте большинство больных БА пенсионеры (57,7%), в Республике Каракалпакстан школьники и студенты (41,7%) (рис.2).

Имеется множество факторов риска возникновения БА, которые в совокупности приводят к манифестации заболевания. Помимо влияния вредного воздействия параметров окружающей среды, нами проанализировано действие курения (рис.3). Так, среди курящих городских жителей астмоподобные симптомы встречаются в 1,7 раза чаще, чем среди некуря-

щих, среди жителей Республики Каракалпакстан — в 2,2 раза. Таким образом, анализ влияния двух факторов риска на возникновение БА выявил возрастание риска заболевания в 1,3 раза.

Проведенное эпидемиологическое обследование жителей различных регионов Республики Узбекистан свидетельствует о высокой распространенности заболевания, сопоставимой с результатами обследования в других странах [1,3,5]. Распространенность БА достоверно различается в сельских и городских регионах, в возрастных и профессиональных группах.

Эта работа позволила выявить слабые звенья в системе практического здравоохранения, обнаружена гиподиагностика ранних форм БА во всех возрастных группах, отсутствие настороженности врачей в профессиональных группах риска.

### Заключение

Бронхиальная астма (БА) является экологозависимым заболеванием. Различия в распространенности БА в областях могут быть связаны с характером загрязнения данной зоны, что требует дальнейшего детального изучения. Выявление зон с повышенным риском заболеваемости позволит практическому здравоохранению правильно организовать профилактические мероприятия для сохранения здоровья населения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Alt-Khaled N., Enarson D. Management of asthma in adults. 1996.
2. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н. и др. Возрастные аспекты эпидемиологии бронхиальной астмы у детей Новосибирска. Пульмонология 1998; 1: 38-43.
3. Федосеев Г.Б., Убайдуллаев А.М. Ранняя диагностика и первичная профилактика бронхиальной астмы. Л.; 1989. 25-44.
4. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.; 1998; т. 1-2.
5. Убайдуллаев А.М., Исмаилов Ш.У. Состояние пульмонологической помощи в Узбекистане и пути ее развития. Вестн. Асоц. пульмонологов Центральной Азии 1999; 3: 5-6.

Поступила 19.01.01

*В.Т.Радомский, Е.В.Радомский*

**ОЦЕНКА КОНСЕРВАТИВНОГО И ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ  
АБСЦЕССОВ ЛЕГКИХ С УЧЕТОМ ИМЕЮЩИХСЯ  
ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ**

Медуниверситет, Луганск

**EVALUATION OF CONSERVATIVE AND OPERATIVE TREATMENT OF LUNG ABSCESSSES  
CONSIDERING IMMUNE DISORDERS**

*V.T.Radomsky, E.V.Radomsky*

**Summary**

During an examination and management of 431 lung abscess patients a preoperative programme was elaborated taking into account the stage of the process (the 1<sup>st</sup> group — an exacerbation, the 2<sup>nd</sup> group — the process stabilization, the 3<sup>rd</sup> group — a stable condition) and an endotoxiosis degree, immune and hormonal status as well. The 1<sup>st</sup> group patients were differentially administered immune correctors (parenteral, endobronchial, or topic), Dalargin, arachidonic acid metabolites inhibitors; the abscesses were treated with sorbents. Such management was effective and allowed to avoid the operation in 181 (63.07%) of 287 the 1<sup>st</sup> group patients, while only 14 (11.48%) of the 2<sup>nd</sup> group patients and 8 (36.36%) of the 3<sup>rd</sup> group patients were treated without the operation. A significant standardizing effect on the immune system was achieved against the background of the process localization and stabilization. This fact permitted diminishing the surgical intervention in 218 (95.61%) patients of 228 operated. We observed postoperative complications in 16.04% of the 1<sup>st</sup> group cases against 22.22% in the 2<sup>nd</sup> group and 28.57% in the 3<sup>rd</sup> group. This also confirms the effectiveness of the developed preoperative programme.

**Резюме**

В процессе обследования и лечения 431 больного с абсцессами легких разработана программа предоперационной подготовки, учитывающая фазу процесса (I группа — выраженный воспалительный процесс, II — стабилизация, III — ремиссия), выраженность эндотоксикоза, иммунный и гормональный статус. Больным I группы на фоне базовой терапии дифференцированно назначали иммунокорректоры (парентерально, эндобронхиально, местно), даларгин, ингибиторы метаболитов арахидоновой кислоты, санировали гнойники с использованием сорбентов. Эффективной, позволившей отказаться от операции, она оказалась у 181 (63,07%) из 287 больных I группы, тогда как во II не оперированы только 14 (11,48%), а в III — 8 (36,36%) пациентов. Параллельно достигнут выраженный нормализующий эффект на иммунный статус на фоне ограничения и стабилизации процесса. Это позволило у 218 (95,61%) из 228 прооперированных больных ограничиться резекцией легких с 16,04% послеоперационных осложнений в I группе против 22,22% во II и 28,57% в III, что подчеркивает эффективность предложенной нами предоперационной подготовки.

Количество абсцессов легких (АЛ) не имеет тенденции к уменьшению в последние десятилетия. Они сопровождаются развитием у больных вторичного иммунодефицита с переменными нарушениями в иммунном мобиле. Лечение АЛ сложное, длительное и сопровождается большим количеством осложнений. По-прежнему не существует единства в вопросах лечения этого заболевания. Как правило, начинают с интенсивной, комплексной терапии, включающей антибактериальные препараты, неспецифические противовоспалительные средства, детоксикаци-

онную терапию, санацию трахеобронхиального дерева, коррекцию нарушения обмена веществ. Показанием к операции считают отсутствие эффекта от этого лечения, проводимого в течение 3 нед [1,2], хронизацию процесса, наступающую, по данным различных авторов, в сроки от 6 до 14 нед с момента заболевания, наличие угрожающих жизни осложнений. Весомость этих критериев оценивается различными авторами далеко не однозначно. Вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования: уточнить показания к консервативному, им-

## Результаты консервативного лечения больных АЛ

Клинические группы	n	Полное излечение	Клиническая ремиссия	Симптоматическое улучшение	Без перемен	Прогрессирование	Умерли	Всего не оперировано	%
1	287	141	31	1	—	4	4	181	63,07
2	122	3	5	1	1	2	2	14	11,48
3	22	5	1	1	1	—	—	8	36,36
<b>Итого ...</b>	<b>431</b>	<b>149</b>	<b>37</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>203</b>	<b>47,10</b>

мунокорректирующему, предоперационному лечению больных АЛ, учитывающему нарушения в иммунном мобиле для улучшения непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения.

Наблюдали 431 больного АЛ в возрасте от 30 до 55 лет, разделенных на клинические группы. 1-ю группу составили 287 (66,50%) больных с выраженной клиникой воспалительного деструктивного процесса в легком, 2-ю группу — 122 (28,31%) пациента со стабилизированным течением заболевания, а 3-ю образовали 22 (5,10%) больных с ремиссией. Основная масса пациентов — 317 (73,50%) поступила в сроки до 2,5 мес с момента заболевания, 110 (25,60%) пациентов болели не более 3 мес и только 4 (0,9%) дольше. Оценивая состояние иммунного мобила, 3–4-кратно исследовали Т-, В-системы лимфоцитов (содержание Т-, В-клеток, уровень CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> субпопуляций, концентрация сывороточных иммуноглобулинов — ИГ М, G и А), местные защитные реакции по тесту Ребак (Р) [3], миграционную активность фагоцитов (МАЛ) [4], уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [5]. Проведенное комплексное клинико-иммунологическое исследование у больных АЛ на этапах консервативного и оперативного лечения позволило сделать вывод о наличии у них синдрома вторичной иммунной недостаточности, углубляющейся в раннем послеоперационном периоде, обусловленной наличием в паренхиме легкого гнояника, фактором операции и общего обезболивания. Интегрированные, формализованные данные иммунологических исследований объединены в формулу, описывающую вид иммунных нарушений (ВИН) в иммунном мобиле больных АЛ [6], которая имеет следующий вид:

$$\text{ВИН} = \Sigma(T_{1-3}/V_{1-3}/ИГ_{1-3}/P_{1-3}/МАЛ_{1-3}/ЦИК_{1-3}/),$$

где цифровые обозначения 1, 2, 3 соответствуют незначительному, умеренному и резко угнетению функций звеньев иммунной системы. Формула построена с использованием простого аддитивного правила [7]. Для больных 1-й группы формула, описывающая ВИН, представлена выражением:

$$\text{ВИН-1} = \Sigma(T_{3>2}/V_{2>3}/ИГ_{2>3}/P_{2>3}/МАЛ_3/ЦИК_{3>2}/),$$

допускающим ряд вариантов. У больных 2-й клинической группы обобщенная формула чаще всего выглядит следующим образом:

$\text{ВИН-2} = \Sigma(T_{2>1}/V_{1>2}/ИГ_{2>3}/P_{1>2}/МАЛ_{2>3}/ЦИК_{2>2}/)$   
и у пациентов 3-й группы:

$$\text{ВИН-3} = \Sigma(T_1/V_1/ИГ_1/P_{1>2}/МАЛ_2/ЦИК_{1>2}/).$$

Больным 1-й клинической группы, учитывая нарушения в иммунном мобиле, на фоне базовой терапии назначали иммунокорректоры (парентерально, энтерально, эндобронхиально): даларгин, ингибиторы метаболитов арахидоновой кислоты, санировали гнойники с использованием сорбентов местно. Больным 2-й и 3-й групп такое лечение назначали избирательно с учетом клинических проявлений. Консервативно пролечено с достижением определенного положительного результата 203 (47,10%) больных АЛ, оперировано 228 (52,90%) больных.

В 1-й клинической группе из 287 человек достигнуто полное выздоровление у 141 (49,13%), а клиническая ремиссия — у 31 (10,80%) больного АЛ (табл.1). Симптоматическое улучшение было у 1 (0,82%), прогрессирование заболевания у 2 (1,64%) и смерть наступила у 2 (1,64%) больных.

В 3-й клинической группе излечение без операции достигнуто только у 5 (22,73%) из 22 больных, а клиническая ремиссия лишь у 1 (4,55%) пациента. Следует отметить, что положительный эффект в большей степени достигнут у самых тяжелых больных. Так, в 1-й группе у 172 (59,93%) больных было достигнуто излечение и стойкая клиническая ремиссия. Неэффективным лечение оказалось только у 4 (1,39%) больных, поступивших в стационар с запущенным процессом, выраженными явлениями эндотоксикоза и дыхательной недостаточности; заболевание у них прогрессировало и они умерли от полиорганной недостаточности. Во 2-й клинической группе результаты консервативного лечения оказались скромнее: лишь у 8 (6,56%) больных было достигнуто полное излечение. Симптоматическое улучшение отмечено у 1 (0,82%), не оказалось эффекта лечение также у 1 (0,82%) и прогрессирование процесса, повлекшее в итоге смерть, — у 2 (1,64%) больных. В 3-й клинической группе полное излечение и клиническая ремиссия достигнута у 6 (27,27%) пролеченных, улучшение — у 1 (4,55%) и неэффективным лечение оказалось также у 1 (4,55%) больного. В целом эффективным консервативное лечение оказалось у 186 (43,16%) больных. Из них у 149 (34,57%) до-

Виды послеоперационных осложнений в различных клинических группах больных с абсцессами легких

Клини- ческие группы	n	Вид осложнений										Количество осложнений	
		нарушения гемокоагуляции — тромбоэмболии легочных артерий	негерметичность bronхов и паренхимы			нарушения центральной гемодинамики	нарушения проходимости дыхательных путей		воспаление оставшейся паренхимы	осложнение со стороны послеопера- ционной раны	n	%	
			эмпиемы	эмпиемы и бронхо- плевральные свищи	остаточные полости		ателектаз доли	ателектаз сегмента					пневмонии
1	106	2 (1,89%)	2 (1,89%)	3 (2,83%)	2 (1,89%)	—	—	3 (2,83%)	3 (2,83%)	2 (1,89%)	17	16,03	
2	108	3 (2,78%)	4 (3,70%)	3 (2,78%)	3 (2,78%)	2 (1,85%)	1 (0,93%)	2 (1,85%)	5 (4,62%)	1 (0,93%)	24	22,22	
3	14	—	—	—	1 (7,14%)	1 (7,14%)	1 (7,14%)	1 (7,14%)	—	—	4	28,57	
Всего...	228	5 (2,19%)	6 (2,63%)	6 (2,63%)	6 (2,63%)	3 (1,32%)	2 (0,87%)	6 (2,63%)	8 (3,50%)	3 (1,32%)	45	19,73	

стигнуто полное излечение, 37 (8,58%) больных отказались от операции по достижении клинической ремиссии. Симптоматическое улучшение зафиксировано у 3 (0,70%) больных АЛ, у 2 (0,46%) эффекта не отмечено, а у 6 (1,39%) патологический процесс прогрессировал, лечебные мероприятия были неэффективными и больные умерли от различных причин.

Прооперировано 228 (52,90%) больных АЛ. Из них 106 (24,59%) 1-й клинической группы, 108 (25,06%) 2-й и 14 (3,25%) 3-й. Основной операцией являлась лобэктомия, выполненная у 180 (78,95%) больных. Расширенные операции (пульмонэктомии, билобэктомии, лобэктомии с резекцией сегментов) произведены у 48 (21,05%) больных. Преобладание в структуре органосохраняющих вмешательств мы объясняем эффективностью предоперационного лечения, обеспечившего отграничение и стабилизацию деструктивного процесса в легком. Следует отметить, что проведенные вмешательства были достаточно сложными и травматичными, что обусловило появление после операций ряда осложнений у 45 (19,74%) больных. Как видно из табл.2, основная

группа осложнений связана с погрешностями в технике операции или ведении раннего послеоперационного периода. При этом осложнения, связанные с негерметичностью паренхимы легкого или бронхов, отмечены у 18 (7,85%) больных.

Эмпиемы возникли у 12 (5,28%) пациентов. Из них у половины они развились на фоне фистулы культи бронха. Остаточная полость в раннем послеоперационном периоде, как следствие неполного расправления оставшейся части легкого, появилась у 6 (2,63%) больных. Послеоперационные кровотечения зафиксированы у 3 (1,32%) больных. Нарушения бронхиальной проходимости, повлекшие ателектазы и пневмонии, развились у 18 (7%). Тромбоэмболия легочной артерии была причиной смерти у 5 (2,19%) прооперированных больных. Реже всего были осложнения со стороны послеоперационной раны, возникшие у 3 (1,32%) больных. Фиксируя количество и вид послеоперационных осложнений, следует отметить, что в 3-й клинической группе они отмечены у 4 (28,57%) пациентов, во 2-й — у 24 (22,22%) больных и в 1-й клинической группе — у 17

Таблица 3

Динамика клиники воспалительного процесса у больных с абсцессами легких на этапах лечения

Этапы лечения	Фаза процесса						Всего	
	выраженный воспалительный процесс (I)		стабилизация (II)		ремиссия (III)			
	n	%	n	%	n	%	n	%
При поступлении	I — 106	46,49	II — 108	47,37	III — 14	61,14	228	100
Перед операцией	I — 7	3,07	I — 58	25,44	I — 41	17,96	106	46,49
	II — 2	0,88	II — 72	31,58	II — 34	14,91	108	47,3
					III — 14	6,14	14	6,14
Итого ...	9	2,95	130	57,02	89	39,03	228	100

## Характер нарушений в иммунном мобиле у больных с АЛ

Клинические группы	Количество больных		Вид иммунных нарушений		
	n	%	ВИН-1	ВИН-2	ВИН-3
1	287	66,60	164 (38,54%)	123 (28,06%)	-
2	122	28,30	91 (21,11%)	20 (4,64%)	11 (2,55%)
3	22	5,10	-	15 (3,48%)	7 (1,62%)
<b>Итого ...</b>	<b>431</b>	<b>100</b>	<b>255 (59,65%)</b>	<b>158 (36,18%)</b>	<b>18 (4,17%)</b>

(16,04%) обследованных. Анализируя и объясняя результаты консервативного и хирургического лечения больных АЛ, мы изучили у них динамику клинических проявлений воспалительного процесса на основных этапах лечения. 106 (46,49%) из 228 прооперированных в клинике больных поступили с выраженной клиникой воспалительного процесса в легком, что потребовало проведения интенсивного предоперационного лечения с учетом ВИН (табл.3).

Используя методы консервативной коррекции, удалось стабилизировать процесс и достигнуть ремиссии перед операцией у 219 (96,05%) больных. Из них стабилизирован процесс у 58 (25,44%) больных 1-й группы, ремиссия отмечена у 41 (17,98%) 1-й и у 34 (14,91%) пациентов 2-й клинических групп, отсутствовал эффект от предоперационного лечения лишь у 7 (3,07%) больных 1-й группы, а у 2 (0,88%) пациентов со стабилизированным течением заболевания наступило ухудшение. Эти больные были оперированы по жизненным показаниям. Таким образом, к моменту операции количество больных АЛ с явлениями выраженного воспалительного процесса уменьшилось под воздействием консервативного лечения до 3,95%, со стабилизацией процесса возросло до 57,02%, а ремиссия была достигнута у 39,03% пациентов, что подтверждает эффективность предложенных консервативных мероприятий, однако не объясняет, почему результаты предоперационного лечения у больных АЛ 2-й и 3-й клинических групп хуже, чем у пациентов с более выраженной клиникой заболевания. Как было указано выше, у больных АЛ имеется синдром вторичной иммунной недостаточности, проявляющийся различными сочетаниями нарушений как системных, так и местных защитных реакций. Учитывая то, что вторичный иммунный дефицит, как правило, является динамическим и обратимым процессом [8], а нарушения в иммунном мобиле больных АЛ могут варьировать, мы проанализировали ВИН внутри клинических групп (табл.4).

Обнаружено, что у 164 (38,54%) больных 1-й клинической группы имелись резкие и умеренные нарушения функции как системных, так и местных защитных механизмов иммунной системы, характерные для ВИН-1, а у 123 (28,06%) выявлены нарушения типа ВИН-2. ВИН-3 у больных 1-й клинической груп-

пы не зафиксирован. У 91 (21,11%) больного 2-й клинической группы выявлены резкие и умеренные нарушения в иммунном мобиле, значительно реже встречались нарушения типа ВИН-2, зафиксированные у 20 (4,64%) обследованных и еще реже — ВИН-3, отмеченные у 11 (2,55%) обследованных.

Для пациентов АЛ 3-й клинической группы характерным был ВИН-2, выявленный у 15 (3,84%), и ВИН-3, отмеченный у 7 (1,62%) из них. Приведенные данные свидетельствуют, что стабилизация и ремиссия процесса у больных АЛ, определяемые клинически, в большинстве случаев не сопровождаются нормализацией иммунного мобила, что требует проведения адекватного лечения больных АЛ с учетом имеющегося у них ВИН, что соответствует требованиям иммунореабилитации [9, 10], которое обеспечивает увеличение удельного веса больных с клиническим выздоровлением и ремиссией, а при этапном хирургическом лечении способствует уменьшению количества гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде, улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

## Выводы

1. Эффективным консервативное лечение оказалось у 186 (43,16%) больных АЛ. Из них у 149 (34,57%) пациентов достигнуто полное выздоровление.
2. Предложенное консервативное, корригирующее предоперационное лечение позволило стабилизировать процесс и достигнуть ремиссии перед операцией у 219 (96,05%) прооперированных больных АЛ.
3. Эффективная предоперационная подготовка, проведенная с учетом ВИН, обеспечивает ограничение и стабилизацию воспалительного процесса, что позволило у 218 (95,80%) больных АЛ ограничиться резекцией легких с 19,73% осложнений в послеоперационном периоде.
4. Клиническая стабилизация и ремиссия процесса не всегда сопровождаются нормализацией иммунного мобила, что требует иммунореабилитации больных с учетом имеющегося у них ВИН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Гашкова В., Матл И., Кацлак Н.* Циркулирующие иммунные комплексы антиген-антитело у больных с иммунокомплексными заболеваниями до и после трансплантации почек. Чехосл. мед. 1987; 2: 117-122.
2. *Китаев М.И.* Исследование миграционной активности лейкоцитов в открытых капиллярах. Лаб. дело 1979; 1: 13-15.
3. *Марчук Г.И., Петров Р.В.* Проблемы и перспективы современной иммунологии: методологический анализ. Новосибирск: Наука; 1988.
4. *Митюк И.И., Попов В.И.* Абсцессы легких. Винница; 1994.
5. *Радомский В.Т., Кяндарян А.К., Базяк А.П.* Обоснование и оптимизация иммунокоррекции у больных хроническими абсцессами легких при хирургическом лечении. В кн.: Оптимальные средства и методы иммунокорригирующей и противомикробной терапии: Тез. докл. респ. конф. Харьков; 1993. 225-226.
6. *Семенова Л.Б., Семенов Б.Ф.* Закономерности коррекции вторичных иммунодефицитов различными по своей природе иммуномодуляторами. Int. J. Immunorehabil. 1997; 6: 35-40.
7. *Федоров Б.Л., Воль-Эпштейн Г.Л.* Абсцессы легких. М.: Медицина; 1976.
8. *Щербаков В.И., Макарова О.П.* Миграция лейкоцитов и показатели НСТ-теста при острых и затяжных пневмониях. Врач. дело 1986; 12: 72-75.
9. *Hadden J.* Immunostimulants. Immunol. Today 1993; 14: 278-280.

Поступила 11.07.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.24-036.12-092.18

*О.П.Макарова, Л.Н.Шишкина\*, А.П.Огиренко\*\*, С.М.Насонова, С.Г.Чувакин*

### КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ В ЛЕГКИХ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Лаборатория патофизиологии Научного центра  
клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск;\*  
НИИ аэриологии ГНЦ вирусологии и биотехнологии "Вектор", п. Кольцово Новосибирской области;\*\*  
Торакальный лазерный центр, Новосибирск

CELL REACTIONS IN THE LUNGS OF PATIENTS WITH CHRONIC RESPIRATORY DISEASES EXACERBATIONS

*O.P.Makarova, L.N.Shishkina, A.P.Ogirenko, S.M.Nasonova, S.G.Chuvakin*

#### Summary

A comparative cytological examination of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) has been performed in 93 patients with exacerbations of chronic specific and nonspecific lung diseases. We evaluated BALF cell contents, spontaneous and prodigiosan-stimulated NBT reduction due to the alveolar macrophages activity. We also analyzed a correlation between NBT-test results and neutrophil, lymphocyte and eosinophil amounts. It was found that there were twice less cells in BALF from tuberculosis patients compared with those of chronic nonspecific lung diseases patients. In patients with nonspecific lung parenchyma lesion one third of alveolar macrophage population reduced NBT, but additional stimulation with prodigiosan activated almost all the cells. In infiltrative tuberculosis patients the alveolar macrophages were not sensitive to an additional stimulus. A positive correlation was found between the functional activity of the alveolar macrophages and the amount of different types of BALF leucocytes. The alveolar macrophages' ability to produce oxygen reactive metabolites caused the neutrophiles accumulation in airways of chronic bronchitis and fibrocavernous tuberculosis patients. A positive correlation between NBT-test results and lymphocytes amount was found in nonspecific chronic lung diseases patients but not in tuberculosis ones.

#### Резюме

Проводили сравнительное исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) у 93 больных с обострением неспецифических и специфических хронических заболеваний легких. Оценивали клеточный состав БАЛ, функциональную активность альвеолярных макрофагов по восстановлению НСТ до и после стимуляции продигиозаном (липополисахарид *S. marcescens*), проводили корреляционный анализ с целью выяснения связей между показателями НСТ-теста и численностью нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов. В БАЛ больных с обострением туберкулеза обнаруживалось почти вдвое меньше клеток, чем при обострении хронического бронхита и хронической пневмонии. При неспецифическом поражении паренхимы легких третья часть популяции аМф восстанавливала нитросиний тетразол-

лий, а после дополнительной стимуляции продигозаном активизировались почти все клетки. При инфильтративном туберкулезе аМф оказались не чувствительны к продигозану. Между функциональным состоянием популяции аМф и численностью различных типов лейкоцитов в БАЛ выявлены положительные корреляционные взаимосвязи. От способности аМф продуцировать реактивные метаболиты кислорода напрямую зависело накопление Нф в дыхательных путях больных хроническим бронхитом и фиброзно-кавернозным туберкулезом. У больных с обострением ХЗЛ между показателями функциональной активности аМф и численностью лимфоцитов имелась положительная взаимосвязь, тогда как у больных туберкулезом её обнаружить не удавалось.

В современных условиях при обострении специфических и неспецифических хронических заболеваний легких (ХЗЛ) часто выявляется гнойный распространенный эндобронхит с ярко выраженными явлениями воспаления слизистой оболочки [4,6,7]. Особенности клеточных реакций в воздухоносных путях данных больных могут зависеть от функционального состояния легочного отдела системы мононуклеарных фагоцитов. Показано, что, с одной стороны, присутствие функционально активных макрофагов в бронхоальвеолярном пространстве способствует эффективной элиминации полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЛ) и репарации поврежденной ткани легких [2], а с другой — при задержке жизнеспособного возбудителя — *M. tuberculosis* в макрофагах последние, активизируясь, превращаются в постоянный источник медиаторов воспаления и при неблагоприятных условиях приводят к усилению притока ПМЛ в легкие, расплавлению их эластического каркаса [3,10]. В связи с этим представляется важным провести сравнительный цитологический анализ бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и исследование функционального состояния альвеолярных макрофагов (аМф) у больных с обострением хронического бронхита, хронической пневмонии и вторичных форм туберкулеза.

Обследованы 93 больных с нагноительными воспалительными процессами в легких, вызванными обострением различных ХЗЛ (34 — хронический бронхит, 20 — хроническая пневмония, 39 — вторичные формы туберкулеза: 14 — туберкулема, 11 — инфильтративный туберкулез, 14 — фиброзно-кавернозный туберкулез). Среди них было 26 женщин и 67 мужчин в возрасте от 15 до 69 лет. В группу больных хроническим бронхитом (необструктивным, обструктивным и астматическим) вошли лица с длительно текущим воспалительным поражением воздухопроводящих путей диффузного характера и нарушениями дренажной функции. К хронической пневмонии были отнесены те случаи, когда в паренхиме легких возникали повторные инфекционные процессы одной и той же локализации. Диагнозы заболеваний были поставлены с помощью общепринятого клинико-лабораторного и инструментального обследования. У всех больных рентгенологически выявлялись изменения структуры легочной ткани и при бронхоскопии определялся неспецифический эндобронхит.

БАЛЖ от больных получали в утренние часы при процедуре бронхоальвеолярного лаважа с использованием фибробронхоскопа *BFBC2* "Олимпас" (Япония). Через катетер дробно порциями по 50 мл вводили 100 мл стерильного теплого (37°C) раствора хлорида натрия с последующей немедленной аспирацией. Полученную после объединения двух порций БАЛЖ фильтровали через два слоя марли и центрифугировали при 2,5 тыс. об/мин, 2–4°C 15 мин на центрифуге ОС-6. К осадку из клеток добавляли 1 мл среды 199 с 20% телячьей сыворотки и осторожно ресуспендировали. Количество клеточных элементов подсчитывали в камере Горяева. Жизнеспособность клеток оценивали по поглощению трипанового синего. Цитологические препараты готовили, окрашивали по Паппенгейму и подсчитывали относительное содержание клеточных элементов, просматривая 1000 клеток при увеличении  $\times 1000$  (иммерсия) [9]. В эндопульмональную цитограмму не включали эритроциты. Бицидный потенциал аМф определяли с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия в спонтанном и индуцированном вариантах (с-НСТ, и-НСТ) [9]. В качестве стимулятора использовали липополисахарид *S. marcescens* — продигозан ("Мосхимфармпрепараты", Москва). Индекс стимуляции подсчитывали по соотношению показателей с-НСТ- и и-НСТ-тестов.

Статистическую обработку результатов исследования и корреляционный анализ проводили с помощью программной системы *Microsoft Excel, USA*.

При обострении хронического бронхита концентрация клеток в БАЛЖ больных колебалась в широких пределах — от 4 тыс. до 28 млн. клеток в 1 мл (табл.1). Половину этих клеток в эндопульмональной цитограмме составляли нейтрофилы (Нф), что значительно превышало норму (табл.2). За "норму" в данном исследовании были приняты показатели цитограммы БАЛЖ от здоровых лиц, полученные Л.К.Романовой и соавт. [5]. У практически здоровых некурящих людей в БАЛЖ находят единичные Нф. Жизнеспособность Нф во многих случаях была низкой (<50%), на цитологических препаратах клетки часто имели вид "голых ядер". Максимальное присутствие Нф (70–90%) обнаружили в БАЛЖ у трети больных (11 случаев). У остальных больных Нф составляли 20–50% и только в двух случаях их было менее 10%.

На долю аМф приходился в среднем 21% клеток (см. табл.2). Хотя у 9 больных в цитограмме преоб-

ладали аМф, достигая 70% от общего числа клеток. Следует отметить, что почти у всех больных хроническим бронхитом аМф проявляли умеренную способность продуцировать реактивные метаболиты кислорода. Показатели с-НСТ-теста варьировали от 6 до 21% и в среднем не превышали норму (табл.3). За "норму" принимались показатели с-НСТ-теста для здоровых лиц, приведенные в работе Е.Ф.Чернушенко и соавт. [8]. У большинства больных аМф оказались чувствительными к дополнительной нагрузке и под действием продигозана вдвое активнее восстанавливали НСТ. Реактивность аМф определялась исходным состоянием этих клеток, поскольку между показателями с-НСТ- и и-НСТ-тестов отмечалась высокая положительная корреляционная взаимосвязь ( $r=0,86$ ;  $p<0,01$ ). При этом процент активных клеток в популяции аМф не зависел от ее численности. Пересчет относительных показателей НСТ-теста в абсолютные цифры существенного прироста активных аМф после стимуляции продигозаном не выявил (рис.). Содержание Нф в БАЛЖ больных с обострением хронического бронхита напрямую зависело от исходной биоцидной активности популяции аМф и ее способности отвечать на дополнительный стимул. Между абсолютными показателями активности аМф в с-НСТ-тесте и абсолютным содержанием Нф в БАЛЖ была обнаружена высокая положительная корреляция ( $r=0,7$ ;  $p<0,01$ ).

Процентное содержание лимфоцитов и эозинофилов у больных хроническим бронхитом оказалось близким к норме (см. табл.2). Интересно отметить, что абсолютное количество лимфоцитов в БАЛЖ зависело от функциональной активности аМф ( $r=0,84$ ;

$p<0,01$ ). Для эозинофилов такой корреляции не обнаружено. Популяция клеток бронхиального эпителия была третьей по численности в цитограмме БАЛЖ, на их долю приходилось до 19% (см. табл.2). Большинство эпителиоцитов поглощало трипановый синий, что указывало на их нежизнеспособность.

У больных хронической пневмонией содержание клеток в БАЛЖ варьировало от 50 тыс. до 10 млн. на 1 мл. Нф представляли почти половину всех клеточных элементов (см. табл.2). У 10 больных из 22 в цитограмме насчитывалось до 70–100% Нф, в остальных случаях — 10–50% и только у одного больного лейкоциты отсутствовали в БАЛЖ. Жизнеспособность Нф была низкой (30–55%).

Накопление Нф в воздухоносных путях больных хронической пневмонией сопровождалось значительным снижением числа аМф в БАЛЖ (см. табл. 1, 2). У 3 больных аМф полностью отсутствовали, у 10 человек их содержание не превышало 10%, в остальных случаях аМф составляли половину всех клеток. Функциональная активность аМф в с-НСТ-тесте находилась в пределах нормы (см. табл.3). Однако чувствительность аМф к продигозану оказалась высока. При пересчете относительных показателей НСТ-теста в абсолютные обнаружено, что почти треть популяции аМф находилась в состоянии повышенной функциональной активности, а после стимуляции продигозаном активизировался почти весь клеточный пул (см. рис.). Реактивность аМф зависела от их исходного состояния. Между показателями с-НСТ и и-НСТ-тестов обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь ( $r=0,97$ ;  $p<0,01$ ). При этом процент НСТ-позитивных аМф в значительной мере

Таблица 1

**Абсолютное содержание клеток в БАЛЖ больных при обострении хронических заболеваний органов дыхания ( $M \pm m$ )**

Группа обследованных больных	n	Общее число клеток	Нейтрофилы	Альвеолярные макрофаги	Лимфоциты	Эозинофилы	Клетки эпителия
		*10 <sup>6</sup> /мл					
"Норма" <sup>x</sup>	9	2,6±0,5	0,03±0,01	2,41±0,5	0,28±0,06	0,01±0,004	0,3±0,09
<b>Неспецифические заболевания легких</b>							
Хронический бронхит	33	14,3±8,79	12,1±8,56	1,67±0,96	0,22±0,14	0,14±0,11	0,95±0,51
Хроническая пневмония	20	10,3±5,04	8,26±5,11	1,11±0,39	0,33±0,14	0,003±0,003	0,6±0,17
<b>Специфические заболевания легких</b>							
<b>Инфильтративный</b>							
туберкулез	11	1,46±0,35	0,92±0,41	0,19±0,12*	0,002±0,001*	0,001±0,0001	0,29±0,22
Туберкулема	14	5,23±1,48	4,01±1,32	0,99±0,45	0,048±0,028	0,002±0,001	0,21±0,09*
<b>Фиброзно-кавернозный</b>							
туберкулез	14	6,44±2,11	5,61±2,04	0,35±0,13	0,08±0,04	0,003±0,002	0,46±0,22

Примечание. n — число случаев; \*  $p<0,05$  по сравнению с группой больных хронической пневмонией, <sup>x</sup> показатели абсолютного содержания клеток в БАЛЖ от здоровых лиц [5].

Таблица 2

Эндопульмональная цитограмма больных при обострении хронических заболеваний органов дыхания ( $M \pm m$ )

Группа обследованных больных	n	Нейтрофилы, %	Альвеолярные макрофаги, %	Лимфоциты, %	Эозинофилы, %	Клетки эпителия, %
"Норма" <sup>x</sup>	9	0,8±0,39	2,4±1,3	5,8±1,2	0,5±0,1	0
Неспецифические заболевания легких						
Хронический бронхит	35	52,4±5,41 <sup>+++</sup>	21,1±3,47 <sup>+++</sup>	5,1±1,27	1,93±0,92	19,1±3,93
Хроническая пневмония	20	57,1±8,18 <sup>+++</sup>	15,0±4,71 <sup>+++</sup>	5,1±1,51	0,21±0,212	2,5±7,07
Специфические заболевания легких						
Инфильтративный туберкулез	11	54,1±12,4 <sup>+++</sup>	19,4±6,77 <sup>+++</sup>	2,5±1,41	0,5±0,33	32,0±13,6
Туберкулема	14	64,9±5,96 <sup>+++</sup>	20,9±4,86 <sup>+++</sup>	4,0±2,16	0,35±0,251	0,6±3,68
Фиброзно-кавернозный туберкулез	14	71,4±0,71 <sup>++++</sup>	13,6±3,21 <sup>+++</sup>	3,0±1,27	0,43±0,31	11,6±5,15

Примечание. n — число случаев; <sup>+++</sup> —  $p < 0,001$  по сравнению с "нормой", \* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой больных хроническим бронхитом, <sup>x</sup> — показатели эндопульмональной цитограммы БАЛЖ от здоровых лиц [5].

определялся общей численностью популяции этих клеток ( $r=0,85$ ,  $p < 0,01$ ). Между абсолютным содержанием Нф и активных аМф в БАЛЖ корреляционной зависимости не выявлено.

У небольшой части больных хронической пневмонией основную массу клеток — 40–99% в БАЛЖ представляли не фагоциты, а клетки бронхиального эпителия. В остальных случаях эпителиоциты были представлены от 1 до 20%. Содержание лимфоцитов в цитограмме большинства больных находилось в пределах нормы (см. табл. 1, 2). Численность лимфоцитов в БАЛЖ напрямую зависела от исходной метаболической активности аМф и их способности отвечать на дополнительный стимул. Между абсолютными показателями с-НСТ-теста и содержанием лимфоцитов в БАЛЖ выявлена положительная корреляция ( $r=0,82$ ;  $p < 0,01$ ). Почти у всех больных с обостре-

нием хронической пневмонии в БАЛЖ отсутствовали эозинофилы.

У больных туберкулезом легких получали меньше клеток, чем у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) (см. табл. 1). Накопление клеток в воздухоносных путях при обострении туберкулезного процесса в легких имело свои особенности, которые определялись стадией заболевания. Наибольшее количество клеток в БАЛЖ обнаруживалось при фиброзно-кавернозном туберкулезе, а наименьшее — при инфильтративном туберкулезе. Накопление клеток в дыхательных путях происходило за счет Нф (см. табл. 1, 2). Самый высокий процент этих клеток встречался в цитограмме больных фиброзно-кавернозным туберкулезом. При пересчете процентного содержания Нф в абсолютные показатели обнаружено, что в БАЛЖ больных туберкулезом

Таблица 3

Показатели НСТ-теста до и после стимуляции продигоизаном альвеолярных макрофагов больных при обострении хронических заболеваний органов дыхания ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	n	с-НСТ-тест, %	и-НСТ-тест, %	Индекс стимуляции
"Норма" <sup>x</sup>	14	19,6±1,4	—	—
Неспецифические заболевания легких				
Хронический бронхит	33	12,8±2,44	22,9±3,96 <sup>§</sup>	1,86±0,22
Хроническая пневмония	20	13,5±5,54	27,2±12,3	1,94±0,51
Специфические заболевания легких				
Инфильтративный туберкулез	11	12,0±2,99	21,5±5,65	1,67±0,18
Туберкулема	14	22,0±4,43	25,8±5,64	1,16±0,03*
Фиброзно-кавернозный туберкулез	14	21,8±5,17	37,3±7,93	2,01±0,58

Примечание. n — число случаев; <sup>§</sup> —  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующим показателем с-НСТ-теста, \* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой больных хроническим бронхитом, <sup>x</sup> — показатели НСТ-теста для аМф, полученных из БАЛЖ здоровых лиц [8].

присутствовало втрое и вдвое меньше лейкоцитов, чем у больных хроническим бронхитом и хронической пневмонией соответственно (см. табл.1). Самое высокое содержание Нф выявлялось при фиброзно-кавернозном туберкулезе, а наименьшее — при инфильтративном туберкулезе.

Второй по численности популяцией клеток, обнаруживаемой в БАЛЖ больных туберкулезом, были аМф (см. табл. 1, 2). Больше всего аМф находили у больных с туберкулемами и инфильтративным туберкулезом. Наименьшее количество аМф встречалось в цитогамме больных фиброзно-кавернозном туберкулезом. Пересчет относительных показателей численности аМф в абсолютные цифры показал, что при туберкулезе в БАЛЖ присутствовало в 2 раза меньше этих клеток, чем при ХНЗЛ (см. табл.1). Самое низкое содержание аМф в смывах находили у лиц с инфильтративным туберкулезом. У больных туберкулезом от 8 до 42% аМф восстанавливали НСТ. При инфильтративном туберкулезе активность популяции аМф была самой низкой (см. табл.3). У больных с туберкулемами и фиброзно-кавернозным туберкулезом показатели с-НСТ-теста оказались самыми высокими и почти вдвое выше, чем у больных ХНЗЛ. Чувствительность аМф к продигозану сохранялась не у всех больных. При инфильтративном туберкулезе популяция аМф отвечала на продигозан увеличением числа НСТ-позитивных клеток в 1,6 раза, а при туберкулезе она оставалась рефракторной. Самой высокой реактивностью обладали аМф при фиброзно-кавернозном туберкулезе: показатели и-НСТ-теста варьировали от 16 до 68%, а в среднем активность популяции этих клеток возрастала почти вдвое (см. табл. 3). Между исходной ак-

тивностью аМф и их способностью отвечать на дополнительную стимуляцию был обнаружен высокий уровень корреляции (инфильтративный:  $r=0,94$ ;  $p<0,01$ ; туберкулема:  $r=0,99$ ;  $p<0,01$ ; фиброзно-кавернозный:  $r=0,77$ ;  $p<0,01$ ). При этом зависимость показателей функционального состояния аМф от их абсолютного содержания в БАЛЖ обнаруживалась только у больных инфильтративным туберкулезом: чем больше аМф присутствовало в смыве, тем ниже были показатели с-НСТ-теста ( $r=0,85$ ;  $p<0,01$ ). Связь между показателями активности аМф и абсолютным содержанием Нф в БАЛЖ также находили не при всех формах туберкулеза, а только при фиброзно-кавернозной форме ( $r=0,97$ ;  $p<0,01$ ). Чем больше количество активных аМф присутствовало в воздухоносных путях этих больных, тем больше лейкоцитов было там.

Процент лимфоцитов и эозинофилов в БАЛЖ больных различными формами туберкулеза не превышал нормы (см. табл.2). Корреляционных связей между функциональной активностью аМф и абсолютной численностью лимфоцитов или эозинофилов не выявлено.

Результаты наших исследований показали, что у больных при обострении туберкулезного процесса, особенно на более ранних стадиях его развития, из легких вымывалось существенно меньше клеток, чем у больных с обострением ХНЗЛ. Однако прогрессирующее течение туберкулезного процесса являлось благоприятным фоном для развития нагноений, вызванных неспецифическим эндобронхитом. В БАЛЖ больных фиброзно-кавернозным туберкулезом присутствовало значительно большее количество лейкоцитов. Особенности клеточных реакций в легких

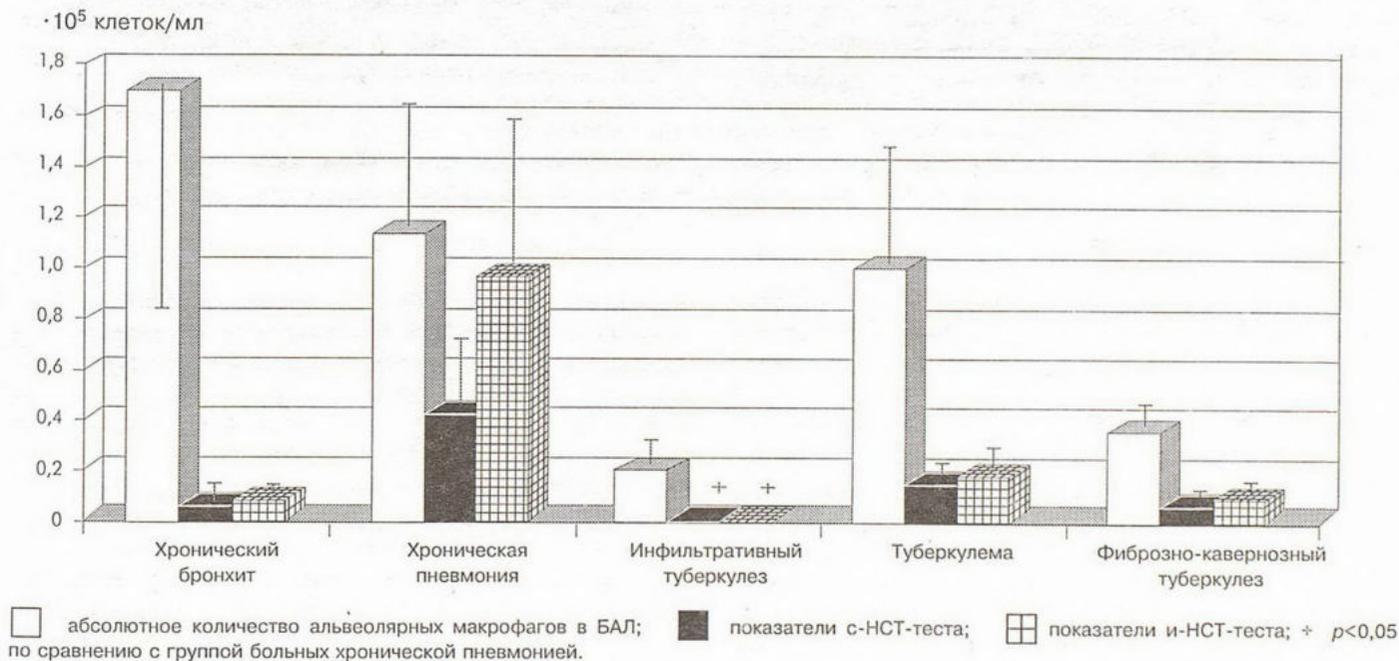


Рис. Абсолютное количество альвеолярных макрофагов, восстанавливающих НСТ, при обострении хронических заболеваний органов дыхания.

больных ХЗЛ могут определяться функциональной активностью макрофагов. При неспецифическом поражении паренхимы легких в альвеолах в активном состоянии находилась третья часть аМф, а после дополнительной стимуляции активизировалась почти вся популяция клеток. При обострении туберкулезного процесса активность популяции аМф и ее способность отвечать на продигозан была значительно меньше. Особо следует отметить, что реактивность популяции аМф определялась исходным состоянием этих клеток как у больных с обострением хронического неспецифического процесса в легких, так и специфического. Между функциональным состоянием популяции аМф и численностью различных типов лейкоцитов в БАЛЖ выявлены корреляционные взаимосвязи. От способности аМф продуцировать реактивные метаболиты кислорода напрямую зависело накопление Нф в дыхательных путях больных хроническим бронхитом и фиброзно-кавернозным туберкулезом. Известно, что аМф под влиянием микробных стимулов синтезируют разнообразные хемоаттрактанты для Нф, среди которых встречаются специфичные интерлейкин-8 и неспецифичные (лейкотриен В<sub>4</sub>, с5а-фрагмент комплемента, тромбоцитарный активизирующий фактор) [12]. При этом образование интерлейкина-8 может усиливаться активацией эндогенных механизмов синтеза радикалов кислорода [13]. У больных с обострением ХЗЛ между показателями функциональной активности аМф и численностью лимфоцитов имелась положительная взаимосвязь, тогда как у больных туберкулезом ее обнаружить не удавалось. При развитии неспецифических инфекционных процессов в легких активные аМф секретируют медиаторы, стимулирующие пролиферацию клеток бронхоассоциированной лимфоидной ткани и их поступление в дыхательные пути [11]. Показано, что супероксидный анион-радикал макрофагов способен усиливать митогениндуцированную пролиферацию В-лимфоцитов [1].

Таким образом, проведенное цитологическое исследование БАЛЖ больных с обострением хронических неспецифических и специфических заболеваний легких выявило определенную зависимость местных клеточных реакций от функционального состояния макрофагов, присутствующих в дыхательных путях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вольский Н.Н., Кашлакова Н.В., Козлов В.А. Цитология 1988; 7: 898.
2. Чучалин А.Г. (ред.) Иммунокоррекция в пульмонологии. М.: Медицина; 1989.
3. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина; 1991.
4. Непомнящих Г.И. Патологическая анатомия и ультраструктура бронхов. Новосибирск: Наука; 1977.
5. Полосухин В.В. Патологическая анатомия воспалительных заболеваний легких. Новосибирск; 1997.
6. Романова Л.К., Овчаренко С.И., Младковская Т.Б. и др. Особенности клеточных реакций в легких во время обострения бронхиальной астмы. Пульмонология 1992; 1: 20–26.
7. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. М.; 1986.
8. Чернушенко Е.Ф., Гавриленко Т.И. Функциональное состояние фагоцитирующих клеток бронхоальвеолярного смыва при заболеваниях легких. В кн.: Моделирование и клиническая характеристика фагоцитарных реакций. Горький; 1989. 228–237.
9. Шишкина Л.Н., Маянский Д.Н., Богомолова М.В. Реакция легочных макрофагов крыс на стимуляцию зимозаном. Бюл. экпер. биол. 1985; 10: 454–457.
10. Chang J.C., Wysocki A., Tchouwong K.M. et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis and its components on macrophages and the release of matrix metalloproteinases. Thorax 1996; 51 (3): 306–311.
11. Driscoll K.E. Macrophage inflammatory proteins: biology and role in pulmonary inflammation. Exp. Lung Res. 1994; 20 (6): 473–490.
12. Wilkinson J.R.W., Howell C.S., Lee T.H. Effects of monocyte and macrophage-derived products on granulocyte function in asthma. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1989; 90: 64–69.
13. Wozniak A., Betts W.H., Murphy G.A. et al. Interleukin-8 primes human neutrophils for enhanced superoxide anion production. Immunology 1993; 79: 608–615.

Поступила 29.05.2000

Л.М.Огородова\*, О.С.Кобякова\*, Ф.И.Петровский\*, Ф.И.Абазова\*\*,  
Ю.А.Петровская\*, А.В.Сальников\*

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К СТАНДАРТНОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ)

\*Сибирский медицинский университет, Томск,  
\*\*ГлаксоСмитКляйн, Московское представительство

SOME ASPECTS OF THERAPY-RESISTANCE IN PATIENTS  
WITH ATOPIC MODERATE-TO-SEVERE ASTHMA

L.M.Ogorodova, O.S.Kobyakova, F.I.Petrovsky, F.I.Abazova, Yu.A.Petrovskaya, A.V.Salnikov

### Summary

The aim was to study some reasons of therapy-resistance in patients with moderate-to-severe atopic bronchial asthma. Thirty-five moderate-to-severe atopic bronchial asthma patients were treated with inhaled "Flixotide" (GlaxoWellcome) 1000 mcg daily and "Serevent" (GlaxoWellcome) 100 mcg daily for three months. Changes in clinical and functional features and IL-4, IL-5, TNF- $\alpha$  levels in serum were studied. Most of patients (80%) have achieved goals of asthma therapy (E.Bateman's criteria, 1999) after 12 weeks of the therapy. Seven patients demonstrated a therapy-resistance in our study. They have not got positive changes in clinical and functional features and IL-4, IL-5, TNF- $\alpha$  sera levels. So, one of the reasons of the therapy-resistance in the patients tested is thought to be the cytokines imbalance.

### Резюме

Цель исследования — верификация терапевтической резистентности с позиций цитокинового дисбаланса путем оценки динамики клинико-функциональных показателей и уровней цитокинов у пациентов со среднетяжелой БА с различным типом ответа на адекватную базисную терапию данного заболевания. У 35 больных atopической БА средней степени тяжести проводилась оценка динамики клинико-функциональных показателей и уровней провоспалительных цитокинов на фоне 24-недельного курса стандартной базисной терапии (подход *step down*). Часть пациентов (7 человек) продемонстрировали резистентность к проводимой терапии. В этой подгруппе больных отсутствовала положительная динамика со стороны клинико-функциональных показателей и уровней провоспалительных цитокинов к моменту завершения настоящего исследования. БА в группе неконтролируемых пациентов расценена как терапевтически резистентная, согласно критериям рабочей группы ERS. Одной из причин формирования вторичной резистентности в данном случае является цитокиновый дисбаланс.

В настоящее время исключительно актуальной представляется проблема резистентности пациентов к стандартной базисной терапии [1–3]. Значимость ее доказывает существование документа рабочей группы Европейского респираторного общества "Difficult/therapy-resistant asthma", в рамках которого проводится анализ причин резистентности к терапии данного заболевания [1]. Сегодня известно значительное число гетерогенных по своей природе факторов, в той или иной степени снижающих эффективность программной противовоспалительной терапии у больных БА [2]. Особый интерес представляют так называемые эндогенные причины, находящиеся вне социально-экономической сферы и ком-

плаентности. В последние годы в зарубежной литературе активно обсуждаются вопросы снижения чувствительности к стероидам, следствием чего является отсутствие адекватного ответа на стандартные дозы ингаляционных кортикостероидов (ИКС). В данном случае речь идет о вторичной (частичной) резистентности, вызванной неадекватным ведением пациента или индивидуально высокими темпами прогрессирования воспаления у данного больного, связанного в том числе и с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов [4,5].

Цель работы: верификация терапевтической резистентности с позиций цитокинового дисбаланса путем оценки динамики клинико-функциональных по-

казателей и уровней цитокинов у пациентов со среднетяжелой БА с различным типом ответа на адекватную базисную терапию данного заболевания.

В исследовании участвовали 35 больных atopической БА средней степени тяжести, находившихся на стационарном лечении в аллергологическом отделении ОКБ Томска в 2000 г. Средний возраст пациентов составил  $34 \pm 2,7$  года (17 мужчин и 18 женщин; возраст больных от 17 до 60 лет). Больные среднетяжелой БА выбраны как наиболее показательные в плане оценки динамики клинических симптомов и уровней цитокинов на фоне базисной терапии данного заболевания. Кроме того, в дальнейшем планируется использование полученных результатов для разработки программ вторичной профилактики астмы, которые направлены в первую очередь на больных среднетяжелой БА. Все пациенты дали согласие на участие в исследовании.

Диагноз "бронхиальная астма" устанавливался на основании наличия следующих критериев: характерный анамнез, типичные клинические симптомы заболевания, обратимость бронхиальной обструкции в тесте с бронхолитиком  $>15\%$ . Атопический статус пациентов оценивался по результатам аллергологического обследования (присутствие атопического анамнеза, положительные результаты кожных аллергопроб (КАП) к наиболее распространенным аэроаллергенам, уровень общего IgE  $>100$  МЕ/мл). Степень тяжести заболевания устанавливали ретроспективно (по данным анамнеза), согласно критериям проекта GINA [6]. Из амбулаторных карт выявлено, что у всех участников исследования на предыдущих этапах наблюдения имелись указания на наличие чувствительности к стероидам (прирост ОФВ<sub>1</sub> более  $15\%$  по окончании 10-дневного курса преднизолона в дозе 30 мг *per os*).

Все пациенты, вошедшие в исследование, находились на диспансерном учете в Томском региональном "Астма-центре" на протяжении как минимум одного года. По нашей оценке только один пациент представленной группы до включения в исследование получал базисную терапию астмы в достаточном объеме, а причиной обострения у него послужила респираторно-вирусная инфекция. У остальных пациентов (24 человека, 96%) антиастматическая терапия характеризовалась как неадекватная и нерегулярная. Более того, 14 (56%) больных ранее не применяли средств базисной противовоспалительной терапии по различным, главным образом экономическим, причинам.

На момент начала исследования у всех пациентов зарегистрировано обострение БА, критериями которого служили:

- возрастание потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах более чем на 4 ингаляции за предшествующие 24 ч (по сравнению с обычными дозами);
- увеличение частоты симптомов астмы, сочетающиеся со снижением пиковой скорости выхода

(ПСВ), измеренной в утренние часы, более чем на 20% от индивидуальной нормы на протяжении 3 сут и более.

Пациентам, включенным в исследование, проводилась ежедневная пикфлоуметрия в течение всего наблюдения. Определялась суточная вариабельность ПСВ, а также среднесуточная лабильность бронхов. Все больные вели дневники наблюдения, в которых регистрировали выраженность симптомов астмы (кашель, хрипы, одышка, ночные приступы удушья, пропуск работы в связи с астмой) следующим образом: 0 — отсутствие симптомов, 1 — незначительные, 2 — умеренные, 3 — сильные; также отражался режим лечения больного в виде указания базисного препарата и потребности в симптоматической терапии.

Обследование пациентов, проводившееся перед началом, на этапе "12 недель" и по окончании исследования, включало:

- мониторинг клинических симптомов, пикфлоуметрию (весь период наблюдения);
- исходную оценку функции внешнего дыхания (ФВД): анализ кривой поток-объем и показателей спирометрии по стандартной методике (*Master Lab Pro*, "Erich Jaeger").

Измерение уровней общего IgE ("Veda-Lab", Франция), ИЛ-5 ("Cytelisa", США), ИЛ-4 и TNF- $\alpha$  (*ProCon*, Санкт-Петербург, Россия) в сыворотке крови было проведено исходно и на этапе "12 недель" с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов в соответствии с рекомендациями производителей.

Статистическая обработка проводилась с помощью IBM PC, программы "Statistica" версия 5. Данные представлены в виде  $X \pm SE$ , где  $X$  — среднее арифметическое,  $SE$  — стандартная ошибка среднего. Достоверность различий исследуемых показателей в процессе лечения оценивали при помощи  $U$ -критерия Манна-Уитни. Наличие связи между изучаемыми признаками оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена.

В качестве препарата базисной терапии назначался ингаляционный кортикостероид флутиказона пропионат ("Фликсотид", "ГлаксоСмитКляйн") в дозе 750 мкг в сутки в сочетании с пролонгированным бронходилататором — серевент ("ГлаксоСмитКляйн") 100 мкг в сутки (подход *step down* для среднетяжелой БА). Препараты любезно предоставлены для проведения данного исследования компанией "ГлаксоСмитКляйн". Симптоматическая терапия  $\beta_2$ -агонистами короткого действия (сальбутамол, вентолин, вентодиски) применялась в режиме по требованию. Все пациенты были обучены в "Астма-школе", обладали навыками пользования пикфлоуметром и ингаляторами.

Курс лечения начинался после исходного обследования на 3–5-й день обострения БА и продолжался 24 нед. В момент включения в исследование никто

Сравнительная клиническая характеристика пациентов подгрупп А и В

Клиническая характеристика	Исходные показатели	12 нед		24 нед		Критерии <i>E. Bateman</i>
		А (n=28)	В (n=7)	А (n=28)	В (n=7)	
Приступы удушья (число) *	4,1±1,2	0,4±0,1 <sup>*.1</sup>	4,3±2,2	0,2±0,0 <sup>*.2</sup>	4,3±1,5	<1
Ночные симптомы (число) *	0,9±0,2	0,05±0,0 <sup>*.1</sup>	0,8±0,3	0,04±0,0 <sup>*.2</sup>	0,7±0,2	<0,05
Потребность в β <sub>2</sub> -агонистах (число) *	3,6±0,4	0,2±0,0 <sup>*.1</sup>	3,9±0,5	0,1±0,0 <sup>*.2</sup>	3,7±0,4	<2
ПСВ, %	70,1±2,3	90,8±6,6 <sup>*.1</sup>	78,9±4,7	94,3±2,9 <sup>*.2</sup>	82,3±7,0	>80
Вариабельность ПСВ, %	36,9±7,6	14,3±0,7 <sup>*.1</sup>	44,0±4,9	8,3±1,7 <sup>*.2</sup>	41,7±5,5	<20

Примечание. \* — средняя оценка по шкале симптомов за сутки.

\* —  $p < 0,05$  для обеих групп на всех этапах по сравнению с исходными показателями;

<sup>1</sup> —  $p < 0,05$  для подгруппы А по сравнению с подгруппой В через 12 нед терапии;

<sup>2</sup> —  $p < 0,05$  для подгруппы А по сравнению с подгруппой В на момент окончания исследования.

Пациенты подгруппы А на момент завершения исследования соответствовали также и другим критериям *E. Bateman*: нормальная переносимость физической нагрузки, отсутствие обращений за неотложной помощью и побочные эффекты препаратов.

из пациентов не получал препаратов теофиллина и пролонгированных бронхолитиков.

Группу контроля составили 30 человек в возрасте от 17 до 54 лет (средний возраст 35,5±1,5 года). Это — добровольцы, не страдающие БА, другими атопическими заболеваниями, гельминтозами (по 10 человек в каждой возрастной группе). Критериями включения в группу контроля также служили отсутствие острых и обострения хронических заболеваний в течение 3 мес, предшествующих процедуре обследования.

По окончании 12 нед лечения обнаружили определенные различия ответа на стандартную терапию в изучаемой группе исходно однородных пациентов. По мере продолжения исследования эти отличия все более усиливались. Так, у 28 (80%) пациентов отмечена "адекватная" реакция на проводимую терапию (подгруппа А). Напротив, динамика симптомов у 7 других пациентов характеризовалась отсутствием значимого ответа на терапию (подгруппа В). Все пациенты, составившие подгруппу А, достигли стандарта "хорошо контролируемая" астма по критериям *E. Bateman* [7] через 12 нед исследования.

Принципиально иной ответ на проводимую терапию наблюдался у пациентов, относящихся к подгруппе В. Так, по окончании 12-недельного, а затем и 24-недельного курса терапии отсутствовали не только достоверное снижение клинических симптомов, вариабельности ПСВ, но и тенденция к их редукции. На этих этапах исследования зафиксированы статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) по вышеуказанным показателям у пациентов подгрупп А и В (табл.1).

В этой связи интерес представлял ретроспективный анализ клинической картины, выраженности атопии, динамики уровней провоспалительных цитокинов на фоне терапии у пациентов подгрупп А и В. Как уже отмечалось, больные БА, принимавшие участие в настоящем исследовании, представляли выборку, однородную по патогенетическому варианту, степени тяжести и периоду данного заболевания. Однако при более глубоком аллергологическом обследовании удалось установить, что пациенты подгруппы В имели более высокий индекс атопии, а именно:

- поливалентный характер сенсибилизации (различные сочетания 3 или 4 неинфекционных аллерге-

Таблица 2

Исходные значения показателей, характеризующих аллергическое воспаление, у больных БА

Клинические группы	Маркеры аллергического воспаления			
	общий IgE, МЕ/мл	ИЛ-5, пкг/мл	ИЛ-4, пкг/мл	TNF-α, пкг/мл
Подгруппа А (n=28)	259,7±24,9 <sup>**,*</sup>	124,4±19,7*	192,2±36,2*	166,0±27,2*
Подгруппа В (n=7)	472,5±67,3*	94,0±14,3*	155,0±21,6*	149,8±14,9*
Контрольная группа (n=30)	47,2±3,7	28,0±6,3	19,0±1,7	35,7±17,8

Примечание. \*\* —  $p < 0,05$  для пациентов подгруппы А по сравнению с подгруппой В; \* —  $p < 0,05$  для всех групп по сравнению с исходными значениями.

нов с обязательным наличием эпидермальной сенсибилизации, сопровождающейся выраженными клиническими проявлениями);

- системность atopических реакций (наряду с БА у всех пациентов диагностирован круглогодичный аллергический ринит, atopический дерматит, в половине случаев — поллиноз, крапивница);
- достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокий уровень общего IgE по сравнению с таковым у пациентов подгруппы А;
- наследственная отягощенность относительно аллергических заболеваний по материнской линии.

При оценке исходных клинико-функциональных параметров единственное выявленное отличие — более выраженная суточная вариабельность ПСВ ( $>40\%$ ) у пациентов подгруппы В. У больных БА, составивших подгруппу А, вышеназванный показатель составил  $32,4 \pm 3,9\%$ .

Значения показателей, характеризующих аллергическое воспаление, на момент начала исследования представлены в табл.2. Так, достоверных различий уровней маркеров аллергического воспаления у пациентов подгрупп А и В не зафиксировано. Исключение составляет общий IgE, значения которого достоверно выше у неконтролируемых пациентов (подгруппа В). В свою очередь, содержание всех изучаемых показателей у больных БА выше аналогичных в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

Динамика содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-4, TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови на фоне стандартной базисной терапии БА у пациентов подгрупп А и В представлена на рис.1, 2, 3. Уровень сывороточного ИЛ-5 претерпел значительные изменения к окончанию 12 нед терапии как у пациентов подгруппы А, так и подгруппы В. Однако эти изменения носили диаметрально противоположный характер: в первом случае зарегистрировано достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня указанного цитокина, во втором — статистически значимое повышение (см. рис.1).

Динамика значений ИЛ-4 в сыворотке крови у пациентов, страдающих БА, на фоне стандартной базисной терапии представлена на рис.2. Закономерность, выявленная для ИЛ-5, справедлива и в случае ИЛ-4. Так, у пациентов подгруппы В имело место достоверное повышение содержания данного цитокина в сыворотке крови в процессе лечения, тогда как в группе контролируемых больных БА зафиксирована тенденция к снижению уровня данного показателя, хотя отличия недостоверны ( $p < 0,08$ ).

Относительно уровня TNF- $\alpha$  можно отметить достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение по окончании этапа "12 недель" у пациентов подгруппы А и отсутствие статистически значимых изменений данного показателя у неконтролируемых больных.

Итак, в процессе проведения настоящего исследования обнаружен различный ответ на адекватную базисную терапию БА в группе исходно однородных

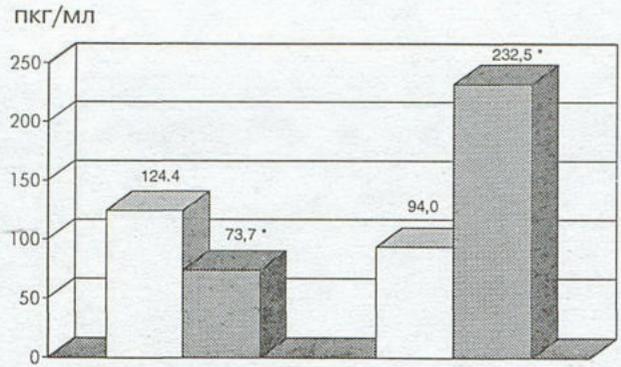


Рис.1 Динамика уровня сывороточного ИЛ-5 на фоне лечения у больных БА.

Здесь и на рис.2, 3 по оси абсцисс — подгруппы (А и В) больных; светлые столбцы — исход, темные — 12 недель лечения; \* —  $p < 0,05$  через 12 нед терапии по сравнению с исходом.

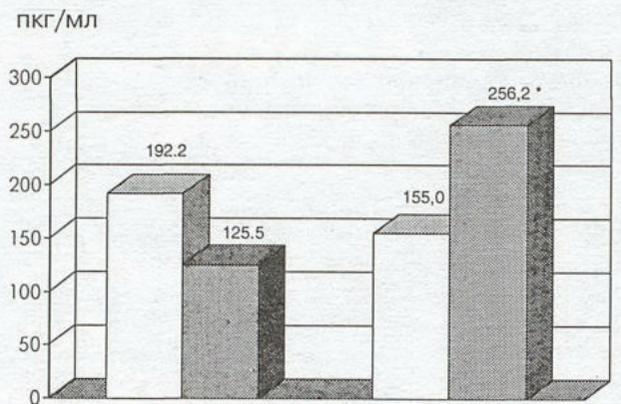


Рис.2. Динамика сывороточного ИЛ-4 у больных БА на фоне лечения.

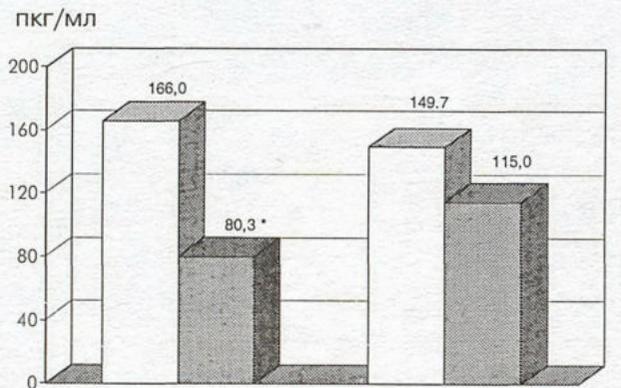


Рис.3. Динамика уровня сывороточного TNF- $\alpha$  на фоне лечения у больных БА.

пациентов. Так, у большинства (80%) участников исследования достигнут контроль симптомов данного заболевания (по E.Bateman) уже на этапе "12 недель". Однако у части пациентов имело место отсутствие эффекта от предложенной программной терапии. Таким образом, мы столкнулись с проблемой резистентной к терапии (*difficult/therapy-resistant*) астмы, критериями которой, по данным рабо-

чей группы Европейского респираторного общества, являются неконтролируемость симптомов БА в течение года, 6 мес которого — на фоне регулярного лечения высокими дозами ИКС (1500 мкг по бекламетазону) [1]. Удельный вес резистентных к терапии пациентов по результатам нашей работы составил 20%, что не позволяет игнорировать данную проблему, так как число таких больных в популяции астматиков достаточно велико и именно данная категория пациентов требует максимального внимания со стороны врача [8]. Особенность выполненного нами исследования состоит в том, что нам удалось устранить так называемые экзогенные факторы неконтролируемости БА путем обеспечения пациентов базисными препаратами, контролем уровня комплаентности. Таким образом, причину резистентности к терапии БА следует искать среди эндогенных факторов, к которым относится цитокиновый дисбаланс — отсутствие редукции уровней провоспалительных цитокинов на фоне адекватной программной терапии, что считается основой для формирования невосприимчивости к стероидной терапии [2,3]. В этом случае речь идет о вторичной резистентности (частичной, в ряде случаев обратимой), принципиально отличающейся от первичной, обусловленной генетическим дефектом (мутация последовательности, кодирующей гормонсвязывающий домен кортикостероидного рецептора) [5]. Доказательством вторичного характера стероидной резистентности у наших пациентов являются анамнестические указания на положительные результаты преднизолонового теста, что укладывается в концепцию постепенного формирования данного типа невосприимчивости к стероидам, вследствие неправильного лечения. Среди наиболее значимых эндогенных механизмов вторичной резистентности обсуждается нарушение связывания стероидных рецепторов с ДНК; снижение их аффинности, вызванное повышенной экспрессией ИЛ-2, ИЛ-4, TNF- $\alpha$ ; уменьшение числа доступных рецепторов из-за конкуренции с провоспалительными факторами, а также с цАМФ-связывающим белком, количество которого увеличивается под действием  $\beta_2$ -агонистов [5].

Подтверждением современной концепции, касающейся вклада гиперпродукции провоспалительных цитокинов в развитие терапевтической резистентности, обусловленной снижением чувствительности к стероидам, служат полученные нами результаты. Так, у пациентов с разными вариантами ответа на предложенную базисную терапию наряду с различной динамикой клинико-функциональных показателей зарегистрирован диаметрально противоположный характер изменений уровней изучаемых цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, TNF- $\alpha$ ). Другими словами, у неконтролируемых больных (подгруппа В) присутствовала тенденция к росту содержания указанных цитокинов в сыворотке крови на фоне лечения. Следовательно, у данной категории больных доказано наличие цитокинового дисбаланса, что, вероятно, и обуславливает

невозможность достижения контроля симптомов БА.

Необходимо обратить внимание и на ряд клинико-функциональных отличий у пациентов подгруппы В. Выявленный более высокий индекс атопии у этих больных сегодня является единственным доказанным предиктором формирования тяжелых, терапевтически резистентных форм заболевания [9,10]. Кроме того, значительная вариабельность ПСВ (более 40%) также является одним из критериев сложной БА [11].

В связи с вышесказанным особенно остро обозначается проблема ведения больных, резистентных к адекватной базисной терапии БА. В настоящее время активно обсуждаются возможности нового комбинированного препарата — серетиды ("ГлаксоСмит-Кляйн"), уже доказавшего свою высокую клиническую эффективность в целом ряде исследований [12,13]. В группе больных, страдающих резистентной к терапии БА, использование серетиды может быть альтернативой системным стероидам в достижении целей терапии, и как следствие, преодолении стероидной резистентности, которая (как отмечалось выше) является обратимой. Однако высказанное предположение требует дальнейшего изучения.

## Выводы

1. Часть пациентов (7 участников исследования) продемонстрировали резистентность к проводимой терапии. В этой подгруппе больных отсутствовала положительная динамика со стороны клинико-функциональных показателей и уровней провоспалительных цитокинов к моменту завершения настоящего исследования.
2. Резистентность к стероидной терапии у пациентов подгруппы В расценена как вторичная, поскольку сформировалась на фоне неправильного ведения данных больных.
3. При более глубоком аллергологическом обследовании выявлены отличия резистентных к терапии пациентов в виде более высокого индекса атопии.
4. Одной из причин вторичной резистентности к программной базисной терапии является цитокиновый дисбаланс.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Difficult/therapy-resistant asthma. ERS Task Force on difficult/therapy-resistant asthma. Eur. Respir. J. 1999; 13: 1198.
2. Leung D.Y., Spahn J.D., Szeffler S.J. Immunologic basis and management of steroid-resistant asthma. Allergy Asthma Proc. 1999; 20: 9-14.
3. Leung D.Y., Szeffler S.J. Diagnosis and management of steroid-resistant asthma. Clin. in Chest Med. 1997; 18 (3): 611-625.
4. Leung D.Y., de Castro M., Szeffler S.J., Chrousos G.P. Mechanisms of glucocorticoid-resistant asthma. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1998; 840: 735-746.
5. Corrigan C.J., Brown P.H., Barnes N.C. et al. Glucocorticoid resistance in chronic asthma: Glucocorticoid pharmacokinetics, glucocorticoid receptor characteristics, and inhibition of peripheral blood T-cell proliferation by glucocorticoids in vitro. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 144: 1016.

6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. No. 95-3659. National Institutes of Health. Geneva; 1995: 1-176.
7. *Bateman E.* Simplifying asthma treatment. Berlin; 1999.
8. *Chung K.F.* Management of difficult asthma. Br. J. Hosp. Med. 1994; 51: 80-81.
9. *Огородова Л.М., Кобякова О.С., Фрейдин М.Б. и др.* Роль интерлейкина-5 в патогенезе бронхиальной астмы. Аллергология 1999; 4: 32-36.
10. *Warner I.O., Pohunek P., Marguet C. et al.* Epidemiology and genetics of asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105 (2): 1-17.
11. *Barnes P.J.* Difficult asthma. Eur. Respir. J. 1998; 12 (5): 1209-1218.
12. *Jenkins C., Woolcock A.J., Saarelainen P. et al.* Seretide™ (salmeterol 50 mcg/fluticasone propionate 250mcg bid) compared with budesonide (800 mcg) bid. Respir. Med. 2000; 94 (7): 715-723.
13. *Kavuru M., Melamed J., Gross G. et al.* Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomised, double blind placebo controlled trial. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 1108-1116.

Поступила 17.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 615.357.45.053.2.032.23

*Н.А.Геппе, Н.А.Селиверстова, А.Б.Малахов, М.Н.Лисицын,  
М.Н.Снегоцкая, В.С.Мальшев*

### ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ (ПУЛЬМИКОРТ) ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

INHALED CORTICOSTEROIDS (PULMICORT) FOR NEBULIZED THERAPY OF CHILDREN

*N.A.Geppe, N.A.Seliverstova, A.B.Malakhov, M.N.Lisitsin,  
M.N.Snegotskaya, V.S.Malyshev*

#### Summary

This work assessed possibilities of using the inhaled nebulized corticosteroid budesonide (Pulmicort) in bronchial asthma exacerbation children. The study involved 92 children with moderate to severe bronchial asthma aged 1.5 to 14 years and one child with stenosing laryngotracheitis. Clinical data, spirometry and bronchophonography results were analyzed.

Seventy eight (84.8%) children improved their condition in 1 or 2 days after inhalations of bronchodilator (berodual in doses according to the patients' age). Insufficient bronchodilating effect was in 14 (15.2%) children. The children were divided into 2 groups: 8 of them were treated with systemic corticosteroids 2 mg/kg and 6 ones were given Pulmicort suspension via nebulizer 0.5-1 mg twice a day during 2-5 days. The children's condition became stable in both of the groups in 2 days. The children received systemic steroids improved more slowly than those given Pulmicort.

So, nebulized Pulmicort suspension demonstrates its high efficiency especially in infants and pre-school children. The nebulized therapy allows achieving the result faster than systemic steroids do. Any adverse effects of Pulmicort were noted.

#### Резюме

В работе изучалась возможность применения ингаляционного кортикостероида будесонида (пульмикорт) в суспензии для небулайзера при обострении бронхиальной астмы у детей. Проводилось обследование 92 детей со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой в возрасте от 1,5 до 14 лет и 1 ребенка 6 лет со стенозирующим ларинготрахеитом. Оценивались клинические данные, проводились спирографическое исследование, бронхофонография.

У 78 (84,8%) детей наблюдалось улучшение состояния в 1-е или 2-е сутки после ингаляций бронхоспазмолитика (беродуал в возрастной дозировке). Недостаточный эффект от бронхоспазмолитической терапии был у 14 (15,2%) детей. Дети были разделены на 2 группы: 8 детям были включены в лечение системные глюкокортикостероиды в дозе 2 мг/кг, 6 детей получали суспензию пульмикорта через небулайзер в дозе 0,5-1 мг 2 раза в день в течение 2-5 дней. В обеих группах состояние детей на 2-й день лечения стабилизировалось. При назначении системных стероидов улучшение было более медленным, чем при назначении пульмикорта.

Использование суспензии пульмикорта через небулайзер показало высокую эффективность ингаляционного кортикостероида, особенно у детей раннего и дошкольного возраста. Эффективность при использовании небулайзерной терапии достигается в более короткие сроки, чем при применении системных стероидов. При использовании пульмикорта не отмечено побочных явлений.

Раннее начало лечения больных бронхиальной астмой с применением противовоспалительных препаратов способствует уменьшению тяжести заболевания, снижает риск развития тяжелых обострений. Ингаляционные кортикостероиды занимают ведущее место в лечении тяжелой бронхиальной астмы, а также используются при неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов при бронхиальной астме средней тяжести [4]. Под воздействием ингаляционных кортикостероидов отмечается обратное развитие воспаления в слизистой оболочке бронхов, сопровождающееся уменьшением гиперреактивности, урежением приступов бронхиальной астмы. Широкое использование ингаляционных кортикостероидов при бронхиальной астме у детей связано с возможностью быстрой доставки препаратов в дыхательные пути, высокой местной активностью, уменьшением системных побочных эффектов [2,4].

В связи со сложностями в координации дыхания, возникающими у детей, особенно раннего и дошкольного возраста при ингаляции из дозирующего аэрозольного ингалятора, в педиатрической практике особое значение придается ингаляции лекарственных препаратов с помощью небулайзера. К преимуществам небулайзерной терапии относятся отсутствие необходимости координации вдоха и ингаляции, простота и удобство выполнения, получение аэрозоля с оптимальными размерами частиц, создание высокой концентрации лекарственного вещества в дыхательных путях за короткий период времени. У детей небулайзерная терапия занимает особое место в связи с легкостью выполнения, высокой эффективностью, возможностью применения с первых месяцев жизни [1,4].

Первые работы, проведенные в 80-х годах по доставке глюкокортикостероидов с помощью небулайзера [19,24], оказались неудачными. Использовался беклометазон дипропионат и в связи с его низкой растворимостью не удалось получить достаточно высокой концентрации препарата для адекватного терапевтического эффекта.

В 1987 г. *Godfrey* и соавт. [14] впервые сообщили об эффективности применения небулизированного будесонида у детей с тяжелой стероидозависимой бронхиальной астмой. В отличие от других глюкокортикостероидов жидкая суспензия будесонида вследствие ее более высокой водной растворимости оказалась пригодной для небулайзерной терапии в терапевтических концентрациях.

Будесонид является ингаляционным глюкокортикостероидом с высоким местным противовоспалительным действием. Для небулайзера будесонид вы-

пускается под торговым названием "Пульмикорт-суспензия" в пластиковых контейнерах. В каждой емкости содержится 2 мл суспензии, в 1 мл суспензии доза будесонида может составлять 0,125, 0,25, 0,5 мг.

Будесонид подвергается биотрансформации в печени на метаболиты с низкой глюкокортикостероидной активностью. Глюкокортикостероидная активность главных метаболитов 6В-гидроксибудесонида и 16а-гидроксипреднизолона составляет менее 1%.

Многочисленные исследования были проведены для изучения эффективности и безопасности суспензии пульмикорта, уточнения дозы и кратности приема. В США [7,23], Франции [10,15], Швеции [25] проводились исследования небулизированного будесонида у детей со среднетяжелой и тяжелой астмой в возрасте от 6 мес до 8 лет с целью контроля за течением заболевания. Суспензия будесонида применялась в дозах 0,25, 0,5 и 1,0 мг дважды в день. Во всех исследованиях на фоне терапии отмечено уменьшение дневных и ночных симптомов астмы, снижение потребности в бронходилататорах, улучшение функциональных показателей легких. Все дозы будесонида были эффективными (рис.1). Доза 0,5 мг в день оказалась достаточной для получения эффекта у большинства больных, однако в тяжелых случаях может возникнуть необходимость применения более высоких доз.

Наблюдение за детьми, получавшими в течение 7–11 лет лечение будесонидом через дозированный аэрозольный ингалятор [6], показало, что пульмикорт не оказывает неблагоприятного влияния на рост детей с бронхиальной астмой.

Не выявлено изменений в базальном уровне кортизола или стимулированного АКГГ по сравнению с плацебо [7,10,18,23].

Большинство авторов предлагают применять ингаляции суспензии будесонида 2 раза в день. Эффективность ингаляции у детей при однократном применении была показана в работах *Scott* и соавт. [22], *Georgitis* и соавт. [12], *Kemp* и соавт. [18]. В течение 12 нед дети в возрасте от 6 мес до 8 лет получали ингаляции суспензии будесонида через небулайзер в дозах 0,25, 0,5 или 1,0 мг 1 раз в день. По мнению авторов, однократное применение будесонида облегчает лечение, улучшает комплайнс. Независимо от дозы отмечено уменьшение симптомов астмы в ночное и дневное время, снижение частоты применения бронходилататоров. Однако при определении функциональных показателей легких изменения FEV<sub>1</sub> и утреннего PEF после лечения были незначительными [12]. Однократное назначение суспензии будесонида может быть эффективным в основном у детей с нетя-

желой бронхиальной астмой, при недостаточном эффекте бронходилататоров и нестероидных противовоспалительных препаратов [18], а также у маленьких детей, у которых использование дозирующих ингаляторов вызывает трудности [12].

Системное действие и фармакокинетика суспензии будесонида оценивались в работах *Agertoft* и соавт. [5] и *Pedersen* и соавт. [21]. У дошкольников в сравнении со взрослыми происходит значительно меньшее попадание препарата в легкие, что, вероятно, связано с меньшими размерами зева и гортани у детей. В систему кровообращения у детей попадает примерно 6% от назначенной дозы будесонида, что примерно в 2 раза меньше, чем у взрослых. Клиренс будесонида на 1 кг массы тела у детей в 1,5 раза выше в сравнении со взрослыми. Низкий уровень будесонида, определяемый в кровотоке, в сочетании с высоким клиренсом на 1 кг массы тела и коротким периодом полувыведения у детей позволяет использовать одинаковые дозы будесонида через небулайзер у детей дошкольного возраста и взрослых без повышения риска развития нежелательных побочных явлений [5].

У больных тяжелой бронхиальной астмой дозы оральных стероидов могут быть уменьшены или отменены на фоне ингаляций суспензии будесонида [17,20].

Работы, посвященные применению суспензии пульмикорта для небулайзера при обострении бронхиальной астмы, в настоящее время немногочисленны.

Сравнительное исследование у детей 7–13 лет с обострением тяжелой астмы показало, что применение через небулайзер будесонида в дозе 2 мг в день соответствует по эффективности оральному преднизолону в дозе 2 мг/кг [8]. *Geelhoed* и *Macdonal* [11] показали, что эффективность 2 мг будесонида через небулайзер соответствует приему внутрь сиропа дексаметазона в дозе 0,6 мг/кг. Полученные результаты позволяют рассматривать лечение с применением суспензии будесонида как альтернативу системным глюкокортикостероидам.

Комбинация бронхоспазмолитика тербуталина и суспензии будесонида у детей первых 18 мес жизни с обструктивным синдромом была более эффективна, чем монотерапия тербуталином или комбинация тербуталина и орального преднизолона [9].

Высокая эффективность суспензии пульмикорта получена у 20 детей в возрасте от 4 мес до 5 лет со среднетяжелыми и тяжелыми проявлениями стенозирующего ларинготрахеита [16], которые получали небулизированный будесонид дважды по 1 мг через 30 мин. Через 2 ч отмечалось достоверно значимое улучшение в этой группе детей в сравнении с группой, получавшей плацебо. Хороший эффект получен также при использовании 2 мг будесонида каждые 12 ч [13].

Целью нашей работы было изучение возможности применения суспензии будесонида (пульмикорт) во время обострения бронхиальной астмы у детей.

Под наблюдением находились 92 ребенка со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой в возрасте от 1,5 до 14 лет и 1 ребенок 6 лет со стенозирующим ларинготрахеитом. У всех больных диагностировано обострение заболевания, которое было связано с респираторной инфекцией (44,5%), прекращением базисной терапии без показаний (23,9%), аллергенами (15,2%), другими триггерами (16,7%). Состояние расценивалось как среднетяжелое в соответствии с критериями тяжести обострений бронхиальной астмы у детей [1]. Выраженность клинических симптомов бронхиальной астмы оценивали по 4-балльной шкале с учетом одышки, кашля, дистанционных хрипов, физикальных изменений в легких (см. табл.). Максимальное число баллов за сутки 8.

Наряду с клинической оценкой у детей проводились исследования функции внешнего дыхания. У детей старше 5 лет спирография проводилась на спирографе "Pulmonett" с компьютером "Godomatis". Кроме того, всем больным проводилась бронхофонография [3]. В основе бронхофонографии лежит ана-

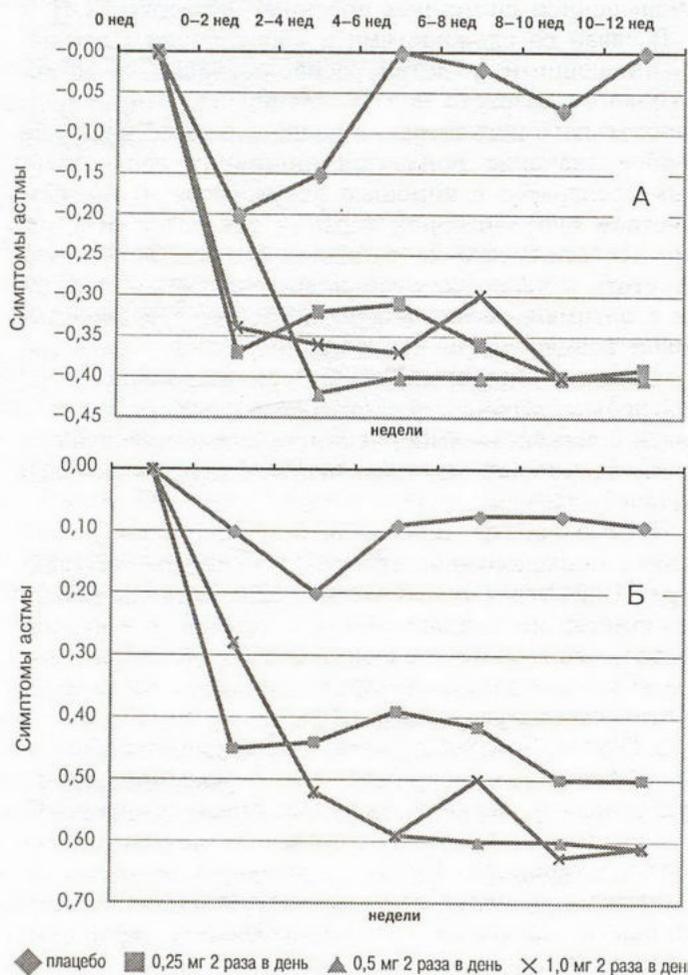


Рис. 1. Динамика симптомов астмы на фоне лечения суспензией будесонида для небулайзера. А — ночные симптомы, Б — дневные симптомы.

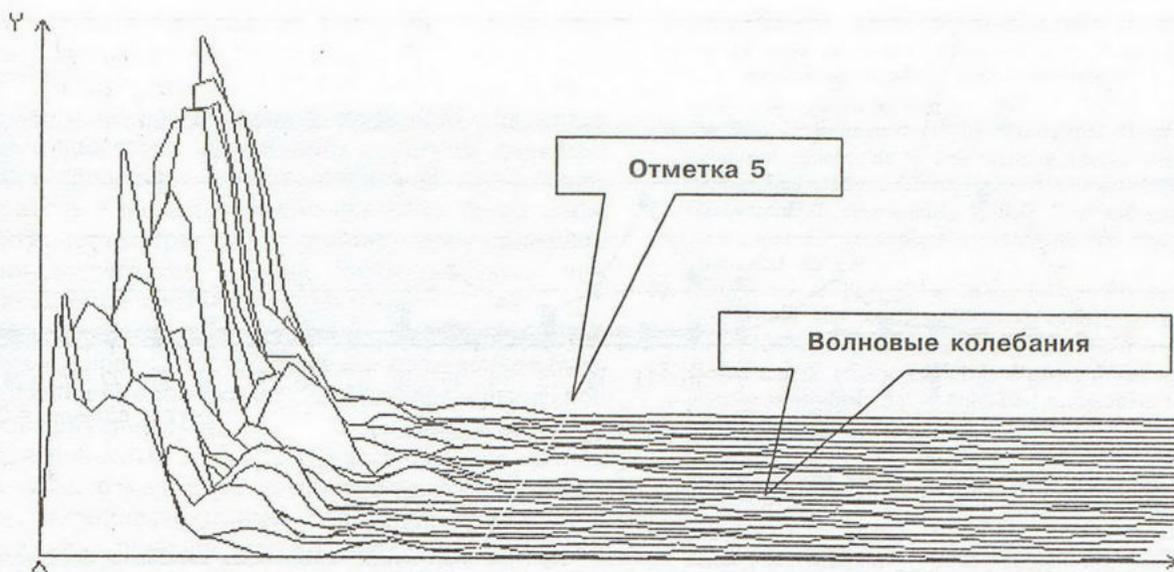


Рис.2. Бронхофонограмма при обструктивных изменениях бронхолегочной системы.

лиз частотно-амплитудных характеристик спектра дыхательных шумов. Регистрация дыхательных шумов осуществляется с помощью датчика, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе воспринимаемых частот, включая те частоты, которые не выявляются при аускультации. Звуковой сигнал трансформируется в дискретную форму, обрабатывается процессором и отображается на экране персонального компьютера.

Обструктивные изменения бронхолегочной системы сопровождаются возникновением специфического акустического феномена: появлением диагностически достоверных признаков (волновые колебания) на относительно высоких частотах (выше 5 кГц) (рис.2).

Обработка полученных данных проведена по специальной программе *Pattern Analyzer* [3]. Комплекс дает возможность графически представить дыхательные шумы, анализировать полученные в 3-мерном измерении бронхофонограммы, проводить их послыйный анализ, выявлять характерную часть акустического паттерна. Простота и неинвазивность бронхофонографии, исследование при спокойном дыхании ребенка позволяют применять данную методику с первых месяцев жизни [3]. У всех детей при бронхофонографии регистрировались высокочастотные звуковые колебания в диапазоне 5,2 кГц и более, что в совокупности с клинической картиной свидетельствовало о наличии бронхообструктивного синдрома.

Ингаляции проводились через небулайзер "Пари Юниор Бой" и "Пульмо-Эйд". В качестве бронхоспазмолитика использовался беродуал: у детей до 6 лет в дозе 0,5 мл (10 капель), у детей старше 6 лет 0,5–1 мл (10–20 капель) на ингаляцию.

Дети получали в 1-й день ингаляции бронхоспазмолитика (беродуал в возрастной дозе) каждые

4–6 ч. У 65 (70,7%) детей состояние существенно улучшилось: исчезли одышка, хрипы в легких, однако сохранялись изменения на спирограмме и бронхофонограмме в виде умеренной бронхообструкции. У 13 (14,1%) детей на 2-й день сохранялись симптомы (2–4 балла по шкале). Бронхоспазмолитическая терапия через небулайзер была продолжена, и в течение 2-х суток состояние больных существенно улучшилось.

У 14 (15,2%) детей эффект от бронхоспазмолитической терапии был недостаточным, сохранялись выраженные симптомы бронхиальной обструкции. Эти дети были разделены на 2 группы.

8 детям (1-я группа) были включены в лечение системные глюкокортикостероиды в дозе 2 мг/кг (5 детей получали преднизолон парентерально, 3 ребенка *per os*). 6 детей (2-я группа) получали суспензию пульмикорта через небулайзер в дозе 0,5–1 мг 2 ра-

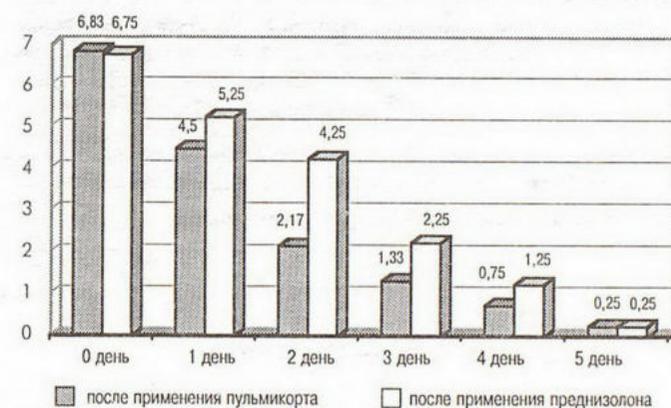


Рис.3. Динамика симптомов (в баллах) на фоне лечения пульмикортом и преднизолоном.

Достоверность различий  $p < 0,05$  в 1-й и 2-й группах: в конце 1-го дня по сравнению с исходными данными, в 1-й и 2-й день, во 2-й и 3-й день.



Рис.4. Бронхофонография до и после ингаляций беродуала и пульмикорта у больного А., 4 лет.

за в день в течение 2–5 дней. В обеих группах состояние детей на 2-й день лечения стабилизировалось. Во 2-й группе после 2–3 ингаляций суспензии пульмикорта отмечено значительное статистически достоверное улучшение клинических показателей (рис.3). При назначении системных стероидов улучшение было более медленным: 5,25 в 1-й день и 4,25 во 2-й день терапии. Во второй день при сравнении эффективности пульмикорта и преднизолона разница была статистически достоверна ( $p < 0,05$ ). К 5-му дню практически у всех детей в обеих группах симптомы были минимальными.

Наблюдалось также значительное улучшение функции внешнего дыхания с нормализацией показателей спирографии и бронхофонографии. После купирования обострения больные переводились на базисную терапию ингаляционными нестероидными противовоспалительными препаратами или ингаляционными кортикостероидами.

Клинические примеры: больной А., 4 лет, со среднетяжелой бронхиальной астмой. Болен в течение 1 года. Вначале приступы купировались пероральным приемом эуфиллина. В дальнейшем отмечалось нарастание тяжести приступов, и в период обострений больной неоднократно госпитализировался. В больнице получал внутривенно преднизолон, эуфиллин. Последнее обострение развилось на фоне респираторной вирусной инфекции. Обострение расценено как среднетяжелое. При бронхофонографии выражены признаки бронхиальной обструкции (рис.4).

При поступлении использовались ингаляции беродуала в возрастной дозе через небулайзер с положительным эффектом и уменьшением признаков бронхиальной обструкции, что было подтверждено данными бронхофонографии. Однако эффект был непродолжительным, состояние больного вновь начало ухудшаться. С 3-го дня пребывания в стационаре к лечению добавлены ингаляции суспензии пульмикорта через небулайзер в дозе 0,5 мг дважды в день. Уже после первой ингаляции пульмикорта физикальные показатели улучшились, в течение 2-го дня стабилизировались показатели бронхиальной проходимости. Данные бронхофонографии до и после лечения (см. рис.4).

К 3-му дню лечения состояние больного нормализовалось, выраженность дневных и ночных симптомов астмы снизилась с 7 до 0 баллов. Ингаляции пульмикорта продолжены в течение 5 дней, затем он был переведен на базисную терапию инталом.

Суспензия пульмикорта применялась также у больного 6 лет с повторными стенозирующими ларинготрахеитами. При первом эпизоде стенозирующего ларинготрахеита больной находился в больнице в течение 14 дней, ему проводилось внутривенное введение преднизолона, эуфиллина. Настоящее ухудшение с развитием стенозирующего ларинготрахеита возникло на фоне ОРВИ. В связи с быстро нарастающими симптомами внутримышечно вводился преднизолон, супрастин с кратковременным эффектом, состояние больного продолжало ухудшаться. Больному проведена ингаляция суспензии пульмикорта через небулайзер дважды в день по 1 мг с интервалом 30 мин с положительным эффектом. На следующий день ингаляция 1 мг пульмикорта однократно. Проявления стенозирующего ларинготрахеита были полностью купированы.

Таблица

Оценка (в баллах) клинических симптомов

Баллы	Дневные симптомы	Ночные симптомы
0	Отсутствуют	Отсутствуют
1	Кратковременные, быстро исчезают	Появляются при пробуждении, не вызывают раннего пробуждения
2	Кратковременные, повторяются в течение дня	Вызывают пробуждение среди ночи или раннее пробуждение
3	Большую часть дня не нарушают нормальной активности	Вызывают пробуждение 2 раза и более за ночь
4	Выражены большую часть дня, нарушают нормальную активность	Сильно нарушают сон

Использование суспензии пульмикорта через небулайзер показало высокую эффективность ингаляционного кортикостероида. Особенно важно применение этого метода лечения у маленьких пациентов в связи с простотой выполнения, коротким временем лечебной процедуры, а также возможностью снизить потребность в парентеральном введении препаратов. Эффективность при использовании небулайзерной терапии достигается в более короткие сроки, чем при назначении системных стероидов.

Предполагается, что ранний и быстрый эффект местных стероидов на дыхательные пути может быть в значительной мере связан с альфа-адренергической вазоконстрикцией [16].

Среди побочных эффектов будесонида, по данным литературы, отмечаются легкое раздражение горла, кашель, охриплость голоса, грибковая инфекция в полости рта, реакция кожных покровов [7,18,23]. Для того чтобы избежать побочных эффектов необходимо полоскать рот после каждой ингаляции или вымыть лицо ребенка после использования маски.

Побочных проявлений будесонида при назначении через небулайзер нами не отмечено.

Необходимо продолжение исследований для определения оптимальной дозы и режима введения суспензии пульмикорта при обострении астмы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Неотложная терапия бронхиальной астмы у детей / Баранов А.А., Геппе Н.А., Коростовцев Д.С. и др. М.: 1999.
2. Геппе Н.А., Карпушкина А.В., Большакова Т.Д. и др. Ингаляционные кортикостероидные препараты при бронхиальной астме у детей. Вестн. перинатол. и педиат. 1997; 4: 39-43.
3. Дементьева Г.М., Малышев В.С. Акустические характеристики дыхательных шумов у здоровых доношенных детей в течение раннего неонатального периода. Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов 1996; 4: 22-27.
4. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Национальная программа. М.: 1997.
5. Agertoft L., Andersen A., Weibull E. et al. Systemic availability and pharmacokinetics of nebulised budesonide in preschool children. Arch. Dis. Child. 1999; 80: 241-247.
6. Agertoft L., Pedersen S. Final height of asthmatic children treated for 7-11 years with inhaled budesonide. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (3): A 711.
7. Baker J.W., Mellon M., Wald J. et al. Multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. Pediatrics 1999; 103: 414-421.
8. Curtis P. Comparison of prednisolone and nebulized budesonide in acute asthma in children: a pilot study. Eur. Respir. J. 1995; 8 (suppl. 19): 470S.

9. Daughbjerg P., Brenoe E., Forchhammer H. et al. A comparison between nebulised terbutaline, nebulised corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. Acta Paediatr. 1993; 82: 547-551.
10. De Blic J., Delacourt C., Le Bourgeois M. et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. J. Allergy Clin. Immunol. 1996; 98: 14-20.
11. Geelhoed G.C., Macdonald W.B.G. Oral and inhaled steroids in croup: a randomized, placebo-controlled trial. Paediatr. Pulmonol. 1995a; 20: 355-361.
12. Georgitis J. A study of once-a-day budesonide nebulizing suspension (BNS) and placebo (PBO) in asthmatic children aged six months to eight years. Chest 1997; 112: 37S.
13. Godden C.W., Campbell M.J., Hussey M. et al. Double blind placebo controlled trial of nebulised budesonide for croup. Arch. Dis. Child. 1997; 76: 155-158.
14. Godfrey S., Arital A., Rosier A. et al. Nebulized budesonide in severe infantile asthma. Lancet 1987; 2: 851-852.
15. Grimfeld A., Lesbros D., Ostinelli J. et al. Long term study of nebulized budesonide in young children with moderate to severe asthma. Eur. Respir. J. 1994, 7 (suppl. 18): 27S.
16. Husby S., Agertoft L., Mortensen S., Pedersen S. Treatment of croup with nebulised steroid (budesonide): a double blind, placebo controlled study. Arch. Dis. Child. 1993; 68: 352-355.
17. Illangovan P., Pedersen S., Godfrey J. et al. Treatment of severe steroid-dependent preschool asthma with nebulized budesonide suspension. Arch. Dis. Child. 1993; 68: 356-359.
18. Kemp J.S., Skoner D.P., Szeftel S.J. et al. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1999; 83: 231-239.
19. Maayan C., Itzhaki J., Bar-Gishay E. et al. The functional response of infants with persistent wheezing to nebulized beclomethasone dipropionate. Paediatr. Pulmonol. 1986; 2: 9-14.
20. Otulana B.A., Varma N., Bullock A. et al. High dose nebulized steroid in the treatment of chronic asthma. Respir. Med. 1992; 86: 105-108.
21. Pedersen S., Steffensen G., Ekman J. et al. Pharmacokinetics of budesonide in children with asthma. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1987; 31: 579-582.
22. Scott M., Ellis M., Cruz-Rivera M. et al. Improved asthma control with once-daily budesonide inhalation suspension (BIS; Pulmicort Respules) in children <4 and ≥4 years of age. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103 (№ 1, pt 2): S 130.
23. Shapiro G., Mendelson L., Kraemer M. J. et al. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. Ibid. 1998; 102: 789-796.
24. Webb M.S.C., Milner A.D., Hiller E.J. et al. Nebulized beclomethasone dipropionate suspension. Arch. Dis. Child. 1986; 61: 1108-1110.
25. Wennergren G., Nordvall S.L., Hedin G. et al. Nebulized budesonide for the treatment of moderate to severe asthma in infants and toddlers. Acta Paediatr. 1996; 85: 183-189.

Поступила 17.05.2000

*А.В. Безлепко***ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭРЕСПАЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ**

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва

**AN EXPERIENCE OF LONG-TERM USE OF ERESPAL IN CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS PATIENTS***A.V. Bezlepko***Summary**

An opened study of efficiency and safety of Erespal (fenspiride) long-term use in management of stable chronic obstructive bronchitis (COB) patients was conducted. The study group included COB patients without exacerbations of the disease during the previous 2 months; the forced expiratory volume for the 1st second (FEV<sub>1</sub>) constituted 35–70% of predictive values; the total lung capacity (TLC) was more than 80% of predictive values; p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> was from 65 to 80 mm Hg. It corresponded to moderate COB according to GOLD. The patients receiving any glucocorticosteroid therapy and having severe coexisting diseases as well as acute diseases or exacerbations of chronic diseases were not included in the investigation. Ambulatory Erespal therapy was conducted during 3 months in daily dose of 160 mg. Control examination was conducted in a hospital at the end of each month (M0–M3). The drug efficiency was evaluated using visual analog scales reflecting a severity of cough, dyspnea, sputum expectoration, blood gas content and lung function parameters, bronchoscopic features and cellular content of bronchial mucosa specimens. While finished the therapy (M3) the significant ( $p < 0,05$ ) improvement in clinical, laboratory and functional indices was revealed. The average increase in FEV<sub>1</sub> constituted 18,7%. Macrophages number in tracheobronchial mucosa cytogram significantly ( $p < 0,05$ ) increased. Cell ratio approached to the normal values in all the patients. Side effects (epigastric discomfort, nausea, and heartburn) were observed only in 2 patients with the history of duodenal ulcer; after drug correction the Erespal abolition wasn't required. So, the Erespal long-term use both as monotherapy and in combination with bronchodilating agents is an effective method for anti-inflammatory therapy of COB patients.

**Резюме**

Проведено исследование эффективности и безопасности длительного применения эреспала (фенспирида) при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) в период ремиссии заболевания. В группу исследования включены больные ХОБ, у которых предшествующие 2 мес не отмечалось обострения заболевания; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV<sub>1</sub>) составлял 35–70% от нормальных значений; общая емкость легких (RV) — более 80% от нормальных значений; p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> — от 65 до 80 мм рт.ст., что соответствовало среднетяжелой стадии хронической обструктивной болезни легких по GOLD. В исследование не включены больные, получавшие терапию глюкокортикостероидами (пероральными или ингаляционными) и имевшие тяжелые сопутствующие заболевания, а также лица с острыми или обострением хронических заболеваний. Лечение эреспалом проводилось амбулаторно в течение 3 мес в суточной дозе 160 мг. Контрольное обследование проводили в стационаре в конце каждого месяца лечения (M0–M3). Эффективность препарата оценивали по визуальным аналоговым шкалам выраженности кашля, одышки, наличия мокроты, а также показателям газового состава крови, функции внешнего дыхания, эндоскопической картине трахеобронхиального дерева и клеточному составу слизистой бронхов. К моменту окончания лечения (M3) выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) улучшение клинических, лабораторных и функциональных показателей. Средний прирост FEV<sub>1</sub> составил 18,7%. В цитограмме слизистой трахеобронхиального дерева значительно ( $p < 0,05$ ) увеличилось количество макрофагов. Соотношение клеточных элементов у всех пациентов приблизилось к показателям, соответствующим норме. Побочные эффекты (дискомфорт в эпигастрии, поташивание, изжога) наблюдались лишь у 2 пациентов, имеющих в анамнезе язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, и не требовали отмены препарата после медикаментозной коррекции. Таким образом, длительное применение эреспала как в виде монотерапии, так и в сочетании с бронхолитическими препаратами, является эффективным способом противовоспалительного лечения больных ХОБ.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет одну из центральных проблем в пульмонологии. Это обусловлено ее большой распространенностью, существенным влиянием на трудоспособность и смертность населения [1,9]. Актуальность данной проблемы подчеркивают результаты работы международных экспертов, которые обобщены в документе *Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*, принятом в сентябре 2000 г. на очередном конгрессе Европейского респираторного общества.

Несмотря на имеющиеся стандарты лечения ХОБЛ, эксперты обращают внимание на то, что в настоящее время не существует лекарства, способного повлиять на главную отличительную черту ХОБЛ: постепенную утрату легочных функций. Лекарства при ХОБЛ лишь облегчают симптоматику и/или уменьшают осложнения [1]. В связи с этим постоянно ведется работа, направленная на поиск новых лекарственных средств, способных воздействовать на воспалительный процесс, лежащий в основе ХОБЛ, и дающих минимальные побочные эффекты. Ведущее место в структуре ХОБЛ занимает хронический обструктивный бронхит (ХОБ) [2]. Рекомендуются к применению при ХОБ глюкокортикостероиды имеют ряд существенных недостатков, поскольку, ингибируя иммунитет, могут способствовать реактивации инфекции.

В настоящее время для лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей фирмой "Servier" предложен противовоспалительный препарат эреспал (фенспирид). По механизму своего действия он не относится ни к глюкокортикостероидным, ни к нестероидным противовоспалительным препаратам. Установлено, что фенспирид тормозит поступление кальция в клетку, который активирует фосфолипазу  $A_2$ . Таким образом активность фосфолипазы  $A_2$  снижается, в результате чего блокируется запуск циклооксигеназного и липооксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты, что в конечном итоге ведет к снижению синтеза простагландинов и лейкотриенов, ответственных за поддержание воспалительного процесса и бронхиальной гиперсекреции при ХОБ [6–8]. Учитывая механизм действия и тропность к слизистой респираторного тракта, эреспал используется для лечения воспалительных процессов дыхательных путей. Его эффективность и хорошая переносимость доказаны в ряде исследований [3,10].

Целью настоящего клинического исследования было изучение эффективности и безопасности длительного применения эреспала у больных ХОБ в период ремиссии заболевания.

Наблюдались 28 больных ХОБ (26 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 38 до 85 лет (средний возраст  $59,07 \pm 9,9$  года), из них 26 (92,9%) курящих и 2 (7,1%) прекративших курить в течение нескольких лет. 19 (67,9%) больных связывали развитие ХОБ с частыми простудными заболеваниями, 14

(50%) — с перенесенными острыми пневмониями. Профессиональные вредности в анамнезе имели 10 (35,7%) пациентов. Средняя длительность заболевания составила  $15,6 \pm 10,4$  года. Диагноз ХОБ основывался на общепринятых критериях: ежедневный кашель с мокротой в течение 3 мес или более в году на протяжении 2 лет и более; отсутствие в анамнезе типичных приступов удушья, атопии, подтвержденной кожными тестами, эозинофилии крови и мокроты; нормальные значения IgE; отсутствие других заболеваний, сопровождающихся кашлем и одышкой; суточная вариабельность  $ОФВ_1$  менее 10% [9].

В исследование включали больных, у которых в предшествующие 2 мес не отмечалось обострения заболевания;  $ОФВ_1$  ( $FEV_1$ ) составлял 35–70% от нормальных значений; общая емкость легких ( $RV$ ) — более 80% от нормальных значений;  $p_aO_2$  — от 65 до 80 мм рт.ст., что соответствовало среднетяжелой стадии ХОБЛ (по *GOLD*). Информированное согласие пациента было обязательным.

В исследование не включались больные, получавшие на момент начала работы глюкокортикостероиды (пероральные или ингаляционные), имеющие тяжелые сопутствующие заболевания, а также лица с острыми или обострением хронических заболеваний.

Исследование проводили в 2 этапа.

Первый этап включал 2 периода: период скринингового отбора больных и период активного лечения фенспиридом. Второй этап заключался в динамическом наблюдении за больными после завершения лечения.

Период скринингового отбора больных (1 нед) состоял из первичного (поликлинического) и окончательного (стационарного) обследования. После стационарного, 3–4-дневного обследования (этап  $M_0$ ) и включения в группу исследования больным назначали эреспал в дозе 160 мг в сутки. Лечение проводилось амбулаторно в течение 3 мес. Контрольное обследование осуществлялось в стационаре (3–4 дня) в конце каждого месяца ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ) лечения эреспалом. Второй этап (динамическое наблюдение) начинался после окончания лечения фенспиридом. На этом этапе больные проходили стационарное обследование (3–4 дня) через каждые 3 мес ( $M_6$ ,  $M_9$ ,  $M_{12}$ ). Динамическое наблюдение планировалось осуществлять в течение года.

Весь период обследования пациенты ежедневно вели дневник самоконтроля. Оценке подлежали: кашель, мокрота, одышка.

До включения в исследование 11 (39,3%) пациентов периодически применяли ипратропиум бромид в дозированном аэрозоле, максимально 8 доз в сутки, из них 3 (10,7%) — еще и эуфиллин. После назначения эреспала прием этих препаратов был продолжен.

В период каждого стационарного обследования изучались жалобы больного и осуществлялся общий осмотр. Кроме того, выполнялись общеклинические

анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с исследованием фибриногена, креатинина, глюкозы, общего белка, активности АСТ и АЛТ; исследовали газовый состав крови; определяли содержание иммуноглобулинов классов А, М, G, Е и циркулирующих иммунных комплексов. Обязательным также было исследование функции внешнего дыхания с применением бронходилатационного теста и выполнение фибробронхоскопии. Рентгенография органов грудной клетки выполнялась при первичном обследовании больных, в дальнейшем по показаниям.

Выраженность клинических симптомов (кашель и отхождение мокроты) оценивали с помощью следующих шкал:

- кашель: отсутствует — 0, редкий — 1, умеренный — 2, выраженный — 3, очень выраженный — 4;
- отхождение мокроты: отсутствует — 0, незначительное — 1, умеренное — 2, обильное — 3.

Выраженность одышки оценивали по шкале *G.Borg* [4] — от 0 до 10 (0 — нет одышки, 10 — максимальная одышка).

Общеклинические анализы крови и мочи выполняли по общепринятым методикам. Биохимическое исследование крови производилось на аппарате "Техникон". Иммуноглобулины определяли по методу Манчини; анализ газового состава крови проводили экспресс-методом на автоматическом анализаторе "Rapid lab-348", фирмы "Bauer". Исследование проводили в спокойном состоянии больного. Брали капиллярную кровь из пальца, артериальную интенсивным нагреванием пальца в горячей воде.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась путем анализа кривой поток — объем на компьютерном спироанализаторе "Pulmo-net-III" (Голландия). За 8 ч до начала исследования прекращалась терапия антихолинергическими препаратами, симпатомиметиками, метилксантинами короткого действия. На момент исследования ни один пациент не получал теофиллины и  $\beta_2$ -агонисты пролонгированного действия. Спирометрию анализировали по следующим показателям: форсированная жизненная емкость лег-

Таблица 2

**Показатели функции внешнего дыхания больных ХОБ на момент включения в исследование ( $M \pm \sigma$ )**

Показатели ФВД	Число больных
FVC	68,07±2,2
FEV <sub>1</sub>	60,78±3,1
$\Delta$ FEV <sub>1</sub>	6,4±3,8
FEV <sub>25</sub>	41,5±3,6
FEV <sub>50</sub>	47,64±4,1
FEV <sub>75</sub>	43,5±2,0
PEFR	67,5±3,9
RV	124,2±6,1
TLC	79,0±12,6

ких (FVC), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV<sub>1</sub>), форсированный среднеэспираторный поток (FEV<sub>25-75</sub>), пиковая остаточная скорость выдоха (PEFR), остаточный объем (RV) и общая емкость легких (TLC). Полученные результаты оценивали путем сопоставления полученных данных с должными величинами. Бронходилатационный тест проводили ингаляцией ипратропиума бромидом в дозе 80 мкг. Бронходилатационный ответ измеряли через 40 мин. Обратимость обструкции изучали по приросту FEV<sub>1</sub> к должным величинам ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>). Расчет производили по формуле [1]. Бронхиальную обструкцию считали обратимой при  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>  $\geq$  15%.

Состояние трахеобронхиального дерева оценивалось при помощи фибробронхоскопа "Olimpas BF-P20". Проведению эндоскопии предшествовала премедикация атропином (1 мл 0,1% раствора) и транквилизатором (реланиум, 1 мл), которые вводили внутримышечно. Исследование проводили в утренние часы натощак. Местную анестезию верхних дыхательных путей (носовых ходов, глотки, надгортанника, голосовых связок) осуществляли с помощью 10% раствора (спрея) лидокаина. Для анестезии трахеи и бронхов использовался 2% раствор лидокаина по общепринятой методике. После визуального осмотра бронхов фибробронхоскоп устанавливали в устье правого сегментарного бронха (N 4-5) и дробными дозами по 50 мл шприцем под давлением (для преодоления сопротивления узкого рабочего канала фиб-

Таблица 1

**Клинико-лабораторные показатели больных ХОБ на момент включения в исследование ( $M \pm \sigma$ )**

Клинико-лабораторные показатели	Число больных
Кашель, баллы	2,04±0,7
Мокрота, баллы	1,67±0,2
Одышка, баллы	4,6±1,8
Гемоглобин, %	144,8±8,4
Число эритроцитов, 10 <sup>9</sup> /л	5,3±0,7
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> , мм рт.ст.	64,4±6,1
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	39,6±10,2
Насыщение гемоглобина кислородом, мм рт.ст.	81,6±9,2

Таблица 3

**Клеточный состав слизистой бронхов больных ХОБ на момент включения в исследование ( $M \pm \sigma$ )**

Клеточный состав	Число больных
Макрофаги	15,64±11,9
Нейтрофилы	77,64±13,7
Лимфоциты	7,43±11,9

Таблица 4

## Динамика клинических показателей больных ХОБ в ходе лечения эреспалом

Клинический признак	Срок наблюдения	Выраженность признака, баллы	Количество больных с отсутствием признака, %
Кашель	До лечения	2,04±0,7	0
	Через 1 мес	1,13±0,4	46,4
	Через 2 мес	0,82±0,6	67,8
	Через 3 мес	0,68±0,3*	78,6
Мокрота	До лечения	1,67±0,2	0
	Через 1 мес	0,63±0,4	32,1
	Через 2 мес	0,37±0,2	57,1
	Через 3 мес	0,18±0,3*	82,1
Одышка	До лечения	14,6±1,8	0
	Через 1 мес	3,2±1,3	25,0
	Через 2 мес	2,6±1,7	39,3
	Через 3 мес	2,1±1,2*	46,4

Примечание. \*  $p < 0,05$  по сравнению с этапом "до лечения".

роскопа) вводили стерильный физиологический раствор с рН 7,2–7,4, нагретый до 37°C. Каждую порцию смыва аспирировали через биопсийный канал фибробронхоскопа в стерильный флакон. После сбора бронхоальвеолярного смыва (БАС) из той же зоны "защищенной щеткой" выполняли браш-биопсию слизистой дистального отдела бронха. БАС исследовали общеклиническим методом с изучением состояния секрета, наличия в нем белка, лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, показателей цитоза. БАС оценивали также по микробиологическим (культурально) и цитологическим показателям. Для цитологического исследования (после удаления слизи методом фильтрации) лаважную жидкость центрифугировали при комнатной температуре в течение 10 мин со скоростью 1500 об/мин на обычной центрифуге. Из осадка готовили мазки. Мазки браш-биопсии и лаважной жидкости высушивали на воздухе, затем фиксировали раствором Май-Грюнвальда и окрашивали в течение 4 мин краской Романовского-Гимзы. Микроскопию проводили под иммерсией (ув. 90×7×1,5), считали 500 клеток. При этом учитывали альвеолярные макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы и др. Клетки бронхиального эпителия в мазке БАС не учитывали в связи с их незначительным количеством.

Материалы исследования статистически обрабатывали с использованием критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Всего в исследование было включено 28 больных с ХОБ. Этап лечения завершили все пациенты. Второй этап — динамическое наблюдение завершили 18 (64,3%) человек, 9 (32,1%) продолжают второй этап исследования, 1 (12,5%) пациент умер (причина смерти — тромбоэмболия легочной артерии).

По клинико-лабораторным (табл.1) и функциональным (табл.2) показателям первичного обследо-

вания определили, что все больные отвечали критериям среднетяжелой стадии ХОБЛ (GOLD), и предъявляли жалобы на кашель со слизистой мокротой, одышку при физической нагрузке, выраженность которых отражена в табл.1. У 23 (82,1%) пациентов в легких выслушивались свистящие хрипы при форсированном выдохе, из них у 15 (53,6%) при спокойном дыхании.

При эндоскопическом исследовании только у 3 (10,7%) человек картина трахеобронхиального дерева была нормальной; у 25 (89,3%) больных выявлены признаки диффузного катарального эндобронхита. Секрет в бронхиальном дереве обнаружен у 16 (57,2%) больных: у 14 слизистого и у 2 слизистогнойного характера. Данные цитологического исследования лаважной жидкости и мазков слизистой бронхов свидетельствовали о наличии у всех больных признаков воспаления, что проявлялось в значительном преобладании нейтрофилов над макрофагами и лимфоцитами (табл.3).

Сопоставление результатов цитограмм БАС и браш-биопсии слизистой бронхов не выявило достоверного различия между ними ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о взаимозаменяемости методов.

К концу 1-го месяца приема эреспала практически все больные отмечали улучшение самочувствия, что проявлялось в уменьшении выраженности одышки, снижении частоты приступов кашля, а также в уменьшении количества отделяемой мокроты (табл.4), хотя статистически значимые положительные результаты были получены только к моменту окончания лечения.

К моменту окончания лечения лишь у 2 (7,1%) больных при аускультации выслушивались свистящие хрипы, выявляемые при форсированном выдохе.

Положительная динамика клинической картины коррелировала с данными лабораторных и функциональных показателей. При этом достоверно повыси-

мм рт.ст.

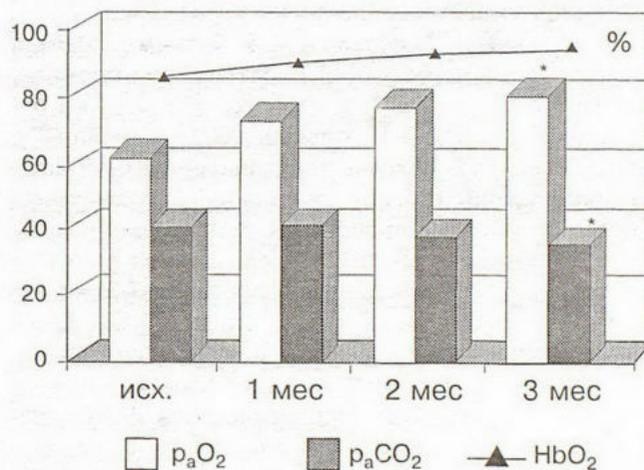


Рис.1. Показатели газового состава крови.

\*  $p < 0,05$  по сравнению с этапом "до лечения" — здесь и на рис.2,3.

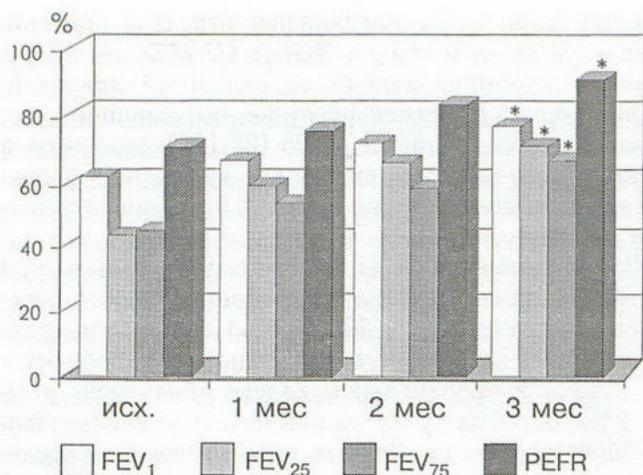


Рис.2. Показатели функции внешнего дыхания.

лось  $p_aO_2$  и снизилось  $p_aCO_2$ ; средние показатели насыщения  $HbO_2$  увеличились с 81,6 до 90,9%, хотя этот прирост оказался статистически не значимым (рис.1).

В результате проведенного лечения у больных ХОБ к моменту окончания лечения отмечено существенное уменьшение явлений бронхиальной обструкции, что выражалось в достоверном повышении таких прогностически благоприятных показателей ФВД, как FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>25</sub>, FEV<sub>75</sub>, PEFR и уменьшении RV (рис.2), а также в статистически достоверном приросте  $\Delta FEV_1$  с  $6,4 \pm 3,8$  до  $11,2 \pm 1,2$  ед. ( $p < 0,05$ ).

Одновременно с улучшением клинических, лабораторных и функциональных показателей у больных отмечена положительная динамика эндоскопической картины. К моменту окончания лечения эреспалом существенно изменился клеточный состав слизистой трахеобронхиального дерева (рис.3). В цитограмме значительно увеличилось количество макрофагов. Соотношение клеточных элементов практически у всех пациентов приблизилось к показателям, соответствующим норме, и только у 2 (7,1%) больных сохранялись умеренные признаки воспаления.

В ходе лечения эреспалом у 4 больных исчезла необходимость в применении ипратропиума бромидом. Остальные 7 пациентов снизили его дозу в 2–3 раза.

Только у 2 (10,5%) больных ХОБ, имевших в анамнезе язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки и хронический гастрит, отмечались диспептические явления, которые прошли после назначения антацидов и применения эреспала после приема пищи.

Таким образом, подводя итог проведенным исследованиям, необходимо отметить, что при ХОБ, даже в период ремиссии заболевания, выявляются признаки воспаления трахеобронхиального дерева, что подтверждается и данными цитологического исследования. Наличие персистирующего воспаления, вероятно, лежит в основе прогрессирующего течения ХОБ.

Несмотря на улучшение самочувствия больных уже к концу 1-го месяца лечения эреспалом, досто-

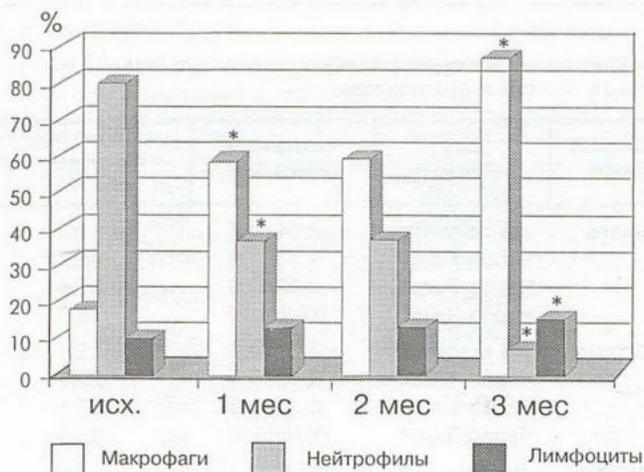


Рис.3. Показатели клеточного состава слизистой бронхов.

верно значимое улучшение объективных показателей отмечено только к 3-му месяцу лечения. Улучшение данных показателей сопровождалось купированием явлений воспаления трахеобронхиального дерева.

Исходя из этого, можно сделать вывод, что длительное, в течение 3 мес, применение эреспала как в виде монотерапии, так и в сочетании с бронхолитическими препаратами является эффективным способом лечения больных ХОБ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9-32.
2. Шмелев Е.И. Хронические обструктивные болезни легких и хроническая пневмония: терминологические и клинические аспекты. Там же 2000; 8 (12): 487-491.
3. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Effects of fenspiride (Pneumorel 80) sur la fonction respiratoire et la gazometrie de patients presentant une bronchopathie chronique obstructive stable. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (suppl. 2): 51-65.
4. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. Med. Sci. Sport Exerc. 1982; 14: 436-447.
5. Carre Ph., Pinelli E., Forgue M.F. et al. In vitro effects of fenspiride on the production of free oxygen radicals, prostaglandins and leucotrienes by guinea-pig alveolar macrophages. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (2): 79-85.
6. Pipy B., Pinelli E., Forgue M.F. et al. Fenspiride inhibits arachidonic acid metabolite production and cytosolic  $Ca^{2+}$  increase by inflammatory macrophages. Eur. Respir. J. 1992; 5: 237.
7. Pinelli E., Frisach M.F., Crambes O., Pipy B. Fenspiride inhibits the production of eicosanoids after stimulation of airways epithelial cells by histamine. Ibid. 1994; 7 (suppl. 18): 186S.
8. Pipy B., Quartulli F., Pinelli E. et al. Histamine H1 receptor mediated calcium increase and eicosanoid production in W126VA4 human lung epithelial cell line: effect of fenspiride. Ibid. 1995; 8 (suppl. 19): 43S.
9. Siafakas N.M. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. Ibid. 1995; 8: 1398-1420.
10. Tardif C., Ozenne G., Patron P. et al. Effect of fenspiride on exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease patients. Ibid. 1993; 6 (suppl. 17): 426S.

Поступила 19.04.01

*А.В.Караулов, Э.В.Климов*

## ИЗМЕНЕНИЯ ГУМОРАЛЬНЫХ И СЕКРЕТОРНЫХ ФАКТОРОВ ЗАЩИТЫ ПРИ ИММУНОТЕРАПИИ ЧАСТО И ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

ММА им. И.М.Сеченова, санаторий им. Орджоникидзе, Сочи

CHANGES OF HUMORAL AND SECRETORY DEFENDING FACTORS AGAINST IMMUNOTHERAPY OF CHILDREN BEING FREQUENTLY ILL

*A.V.Karaulov, E.V.Klimov*

### Summary

Clinical and immunological efficiency of immunotherapy with thymus and bone marrow peptides, Ribomunyl, IRS 19 and their combination was assessed in 370 children being frequently ill in the near (12 months) and remote periods. In contradistinction to the thymus and bone marrow peptides a long-term positive influence of Ribomunyl alone and in combination with IRS 19 on the synthesis of IgA, SIgA and saliva lyzosome was shown, especially in the children with recurrent respiratory infections. A necessity of the immunologic monitoring in children frequently being ill was marked not only for systemic immunity but also for local (mucous) one.

### Резюме

У 370 часто болеющих детей проведена оценка клинико-иммунологической эффективности иммуно-терапии тимогеном, миелопидом и их комбинацией, а также рибомунилом, ИРС19 и их комбинацией в ближайшей (12 мес) и отдаленной (36 мес) перспективе. В отличие от тимусного и костномозгового пептидов показано долгосрочное позитивное влияние рибомунила и его комбинации с ИРС19 на синтез IgA, SIgA и лизоцима слюны, особенно у детей дошкольного возраста, имеющих очаги хронических инфекций носоглотки. Отмечена необходимость иммунологического мониторинга не только системных, но и секреторных факторов иммунитета у часто болеющих детей.

К часто и длительно болеющим традиционно относят детей, заболеваемость которых респираторными инфекциями превышает 5–6 раз в год и, как правило, сопровождается транзиторными, корригируемыми отклонениями в защитных системах организма. К предрасполагающим медико-биологическим факторам, приводящим к частым эпизодам заболеваний у детей, относят возраст матери, токсикозы во время беременности, недоношенность, гнойно-септические заболевания в периоде новорожденности, аномалии конституции и перинатальное поражение ЦНС [4,5].

Первичная вирусная инфекция, являющаяся ведущим этиологическим фактором рецидивирующих респираторных инфекций (РРИ), нарушает местную иммунную защиту, что проявляется не только в повреждении поверхности слизистой оболочки, разрушении мерцательных эпителиальных клеток, увеличении продукции слизи и изменении ее реологических свойств, появлении рецепторов на поверхности эпителиальных клеток, которые благоприятствуют проникновению бактерий, но и в снижении фагоцитарной активности макрофагов и лейкоцитов и гуморальных факторов защиты. Поэтому вирусная инфек-

ция часто осложняется бактериальной инфекцией, которая у детей раннего возраста проявляется в виде ринофарингитов рецидивирующего течения благодаря иммунологической незрелости, сочетающейся с гипертрофией лимфоидной ткани. Иммунная реакция детей значительно различается в зависимости от возраста; на первых этапах развития отмечается преобладание гуморальных факторов с постепенным формированием системы местного иммунитета. Учитывая закономерности становления системы защиты ребенка, наличие критических периодов в ее развитии, следует особенно осторожно подходить к назначению и оценке иммунотропных препаратов, чтобы не нарушить естественный ход иммунных реакций, приняв за патологию их физиологические изменения [1].

Часто болеющие дети (ЧБД) — это чрезвычайно гетерогенная по составу группа и у них не всегда удается выявить патогномичные изменения со стороны основных показателей иммунной системы и решающую роль имеют показатели местного иммунитета. Определение динамики этих показателей может быть решающим фактором в определении тактики иммунотерапии, которая достаточно эффективно

уже используется в педиатрии [2,4]. Ранее нами была обоснована необходимость комбинированного применения ряда иммуномодуляторов и показана их клиническая эффективность у ЧБД [3].

В этой работе определена клинико-иммунологическая эффективность лечения с использованием иммуномодуляторов с учетом их влияния на показатели гуморальных и секреторных факторов иммунной системы ЧБТ.

Под нашим наблюдением находилось 370 часто и длительно болеющих детей разных возрастных групп (1-я группа 3–6 лет, 2-я группа 7–11 лет) и 4 нозологических подгрупп (с очагами хронической инфекции — подгруппа А, с обструктивным синдромом без отягощенной — подгруппа Б и с отягощенной атопической наследственностью — подгруппа В, с последствиями перинатального поражения ЦНС — подгруппа Г), леченных различными иммуностропными лекарственными средствами как в ближайшей (3–12 мес), так и отдаленной (36 мес) перспективе. Для исследования отбирались дети, частота РРИ у которых превышала 6 раз в год. В качестве контроля наблюдались 76 ЧБД от 3 до 11 лет, которым для профилактики РРИ назначали мультивитаминные препараты в течение 3 мес в осенне-зимне-весенний период.

В качестве иммунотерапевтических средств были использованы:

- тимоген — из расчета 100 мкг внутримышечно, 1 раз в сутки, на курс 10 инъекций, через день;
- миелопид — из расчета 3 мкг в сутки, на курс 6 инъекций;
- комбинация инъекций тимогена и миелопида;
- рибомунил (комплекс бактериальных рибосом *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и мембранных протеогликанов *Klebsiella pneumoniae*) — курс лечения 6 мес;
- ИРС19 (бактериальный лизат 19 наиболее распространенных возбудителей респираторных инфекций для интраназального применения) — по 1 ингаляции в обе ноздри 2 раза в сутки в течение 2 мес;
- комбинация рибомунилы и ИРС19.

Клинический статус включал в себя определение частоты респираторных заболеваний и число эпизодов антибиотикотерапии (АБТ) за контрольный период. Оценка гуморальных и секреторных показателей иммунной системы включала определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов методом иммунотурбидиметрии (*Boehringer Mannheim-Hitachi 911*) с помощью набора реагентов *Tina-Quant IgA, IgG, IgM*; уровень SIgA и лизоцима — методом РИД в модификации Е.В.Чернохвостовой с помощью моноспецифических сывороток к секреторному компоненту и тяжелым цепям молекулы IgA.

Отдаленные результаты иммунотерапии оценивались на основании анкетирования родителей ЧБД и

контрольного иммунологического обследования через 36 мес от начала лечения. Анкетирование включало оценку клинического эффекта проведенного лечения по итогам каждого календарного года от начала лечения (количество респираторных инфекций за год и частота применения АБТ).

Как было указано, в исследовании принимали участие дети, заболеваемость которых РРИ была не менее 6 раз в год. Под влиянием иммунотерапии тимогеном у ЧБД обеих возрастных групп уменьшилась частота и длительность респираторной заболеваемости, более отчетливо у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, причем данный результат был сопоставим с эффектом мультивитаминных препаратов, которые принимали ЧБД контрольной группы. В то же время инъекции тимогена обусловили снижение эпизодов АБТ только у дошкольников в отличие от ЧБД школьного возраста и контрольной группы. Лучшие результаты по снижению частоты АБТ были зарегистрированы у ЧБД с очагами хронической инфекции, среди которых число детей, получавших антибиотики менее 4 раз за контрольный период, было в 2,5 раза больше (83%), чем у детей в данной подгруппе, пролеченных мультивитаминами (28%).

Под воздействием иммунотерапии миелопидом был получен удовлетворительный клинический эффект, прогрессирующий по мере роста детского организма — наилучшие результаты у детей 7–11 лет. ЧБД с очагами хронической инфекции обеих возрастных групп меньше болели респираторными заболеваниями и у них реже применялась АБТ, что значительно превысило результаты лечения в контрольной группе. Только у дошкольников с последствиями перинатального поражения ЦНС, получавших мультивитамины, был зарегистрирован сопоставимый результат по частоте заболеваемости РРИ и числу эпизодов АБТ с результатами лечения миелопидом.

Клинический эффект комбинированной терапии тимогеном и миелопидом проявлялся в уменьшении частоты и длительности респираторной заболеваемости и снижении эпизодов АБТ у ЧБД обеих возрастных групп, особенно с очагами хронической инфекции, и существенно превышал результаты терапии ЧБД контрольной группы, принимавших мультивитамины (рис.1,2).

Монотерапия рибомунилом привела к снижению частоты и длительности респираторной заболеваемости чуть в большей степени у ЧБД дошкольного возраста. В нозологических подгруппах у всех ЧБД с очагами хронической инфекции (у 67% детей с обструктивным синдромом с отягощенной и у 75% с не отягощенной атопической наследственностью) частота РРИ не превысила 4 эпизодов за весь период наблюдения, значительно превосходя эффективность лечения в контрольной группе (29, 27 и 28% соответственно). В отличие от высоких результатов иммунотерапии тимогеном и миелопидом, а также их

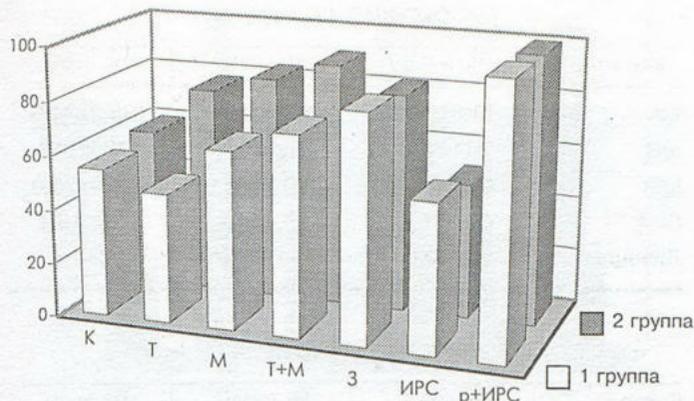


Рис.1. Количество ЧБД, частота РРИ у которых не превысила 4 раз в год (%).

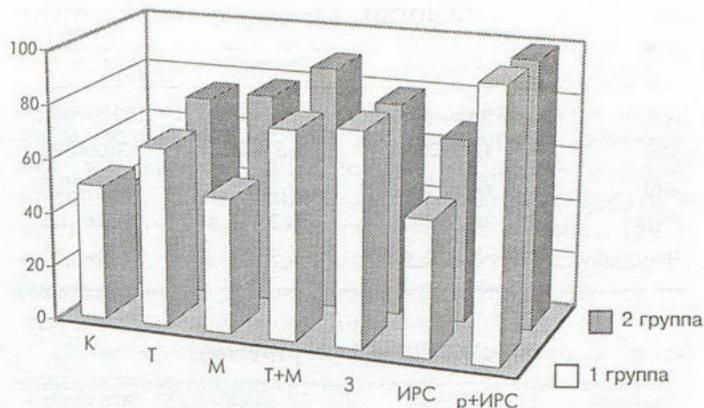


Рис.2. Количество ЧБД, число эпизодов антибиотикотерапии у которых не превысила 4 раз в год (%).

комбинации у ЧБД с последствиями перинатального поражения ЦНС эффективность лечения рибомунилом была менее выразительной, особенно при сравнении с результатами группы контроля (75 и 74% соответственно). У ЧБД школьного возраста лучшие результаты были зафиксированы в подгруппах с обструктивным синдромом с отягощенной и неотягощенной атопической наследственностью — 80 и 75% соответственно. Снижение эпизодов АБТ было зарегистрировано в обеих возрастных группах с очагами хронической инфекции, причем данный результат существенно превышал таковой в контрольной группе, в которой лишь у 25% детей частота применения АБТ не превысила 4 раз за весь период мониторинга.

Клинический эффект иммунотерапии ИРС19 выразался в уменьшении частоты РРИ у ЧБД обеих возрастных групп, что было сопоставимо с результатами лечения детей контрольной группы, принимавших мультивитаминные препараты. В то же время у всех обследованных детей дошкольного возраста с очагами хронической инфекции частота РРИ была менее 4 эпизодов за весь период наблюдения, тогда как в группе контроля аналогичный результат был зафиксирован лишь у каждого третьего пациента.

Комбинированная иммунотерапия рибомунилом и ИРС19 привела к значительному уменьшению частоты и длительности респираторной заболеваемости и снижению эпизодов АБТ во всех возрастных группах и нозологических подгруппах, особенно у ЧБД с очагами хронической инфекции и с обструктивным синдромом с отягощенной и не отягощенной атопической наследственностью, существенно превысив результаты лечения детей контрольной группы, принимавших мультивитаминные препараты.

Иммунологический эффект терапии тимогеном был достаточно стереотипен у ЧБД обеих возрастных групп, однако ни в одной подгруппе не было отмечено его позитивного воздействия на исследуемые показатели.

Напротив, под влиянием инъекций миелопида был зафиксирован прирост синтеза сывороточного IgA у детей школьного возраста (до 6 мес), особенно у ЧБД с очагами хронической инфекции, у которых увеличение данного показателя наблюдалось на протяжении всего мониторинга ( $p < 0,05$ ).

Комбинированная иммунотерапия тимогеном и миелопидом не оказала существенного воздействия на уровни секреторных факторов защиты, в то же время значения сывороточного IgA имели выраженную тенденцию к росту у дошкольников, однако за счет заметной вариации данного показателя в группе достоверного превышения исходного значения отмечено не было.

В отличие от тимусного и костномозгового пептидов и их комбинации монотерапия рибомунилом оказала несколько отсроченное пролонгированное влияние как на синтез сывороточного, так и секреторного IgA (см. таблицу). Кроме этого, у ЧБД школьного возраста были отмечены повышенные значения IgG при сравнении с результатами до лечения на 6–9-м месяце наблюдения ( $p < 0,05$ ). В

Таблица

Влияние иммунотерапии тимусным и костномозговым пептидами и бактериальными иммуномодуляторами на исследуемые показатели (достоверные изменения при сравнении с результатами до лечения,  $p < 0,05$ , выделены чертой)

КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (1-я группа)			
Показатель	М0 (n=48)	М6 (n=40)	М12 (n=40)
IgA	100,4±57,7	114,5±81,7	149,3±119,2
IgG	1254±251	1218±216	1237±232
IgM	83,0±52,1	73,1±31,1	85,6±39,3
SIgA	30,8±12,9	38,2±13,6	40,6±11,8
Лизоцим	3,5±1,2	5,3±4,0	5,4±3,9

**ТИМОГЕН (1-я группа)**

Показатель	МО (n=52)	М6 (n=50)	М12 (n=45)
IgA	98,0±56,6	130,7±80,1	132,3±85,1
IgG	1208±212	1233±263	1302±283
IgM	72,4±31,7	69,2±28,3	80,2±35,9
SIgA	34,6±11,8	36,7±12,8	39,7±11,6
Лизоцим	3,8±1,4	4,7±2,7	5,8±2,8

**МИЕЛОПИД (2-я группа)**

Показатель	МО (n=22)	М6 (n=20)	М12 (n=19)
IgA	72,0±15,6	<u>173,5±39,8</u>	186,8±71,3
IgG	1446±181	1442±174	1459±186
IgM	68,6±13,5	71,7±9,5	76,9±9,2
SIgA	45,0±7,8	49,8±14,6	46,9±15,0
Лизоцим	3,9±2,0	6,7±2,9	6,0±1,9

**ТИМОГЕН + МИЕЛОПИД (1-я группа)**

Показатель	МО (n=33)	М6 (n=20)	М12 (n=30)
IgA	80,5±49,2	153,2±22,0	170,9±23,3
IgG	959±279	1269±262	1336±243
IgM	82,3±65,6	107,9±74,1	116,6±54,4
SIgA	37,8±16,9	47,6±31,4	57,1±24,3
Лизоцим	3,9±2,8	6,0±2,8	7,0±1,4

младшей возрастной группе на протяжении всего мониторинга, начиная с 6-го месяца, наблюдался существенный прирост продукции SIgA, а в группе школьников увеличение содержания секреторных IgA и лизоцима было зафиксировано только на 6-м месяце мониторинга ( $p<0,05$ ). Указанные изменения многократно превышали таковые, полученные у детей контрольной группы.

Эндонозальное орошение слизистой носа ИРС19 привело к достоверному приросту SIgA только у дошкольников к 6-му месяцу исследований, причем наиболее отчетливая динамика данного показателя отмечалась в подгруппах с очагами хронической инфекции и с обструктивным синдромом без отягощенной атопической наследственности ( $p<0,05$ ). В отличие от пациентов, принимавших рибомунил, иммунотерапия ИРС19 ни как не повлияла на содержание сывороточных иммуноглобулинов, преимущественно воздействуя на неспецифическое звено иммунитета, активизируя поглотительную способность нейтрофилов в течение всего периода наблюдений.

Проведенное комбинированное лечение рибомунилом и ИРС19 лучшим образом повлияло на показатели гуморального и местного иммунитета. ЧБД до-

**РИБОМУНИЛ (2-я группа)**

Показатель	МО (n=22)	М6 (n=21)	М12 (n=20)
IgA	71,8±36,6	<u>211,0±46,6</u>	<u>198,2±34,6</u>
IgG	911±118	<u>1621±120</u>	1780±516
IgM	44,1±12,6	<u>160,1±98,6</u>	140,8±71,0
SIgA	34,1±8,1	<u>59,1±4,1</u>	54,8±16,1
Лизоцим	2,0±0,9	<u>4,6±0,5</u>	3,1±2,0

**ИРС19 (1-я группа)**

Показатель	МО (n=20)	М6 (n=16)	М12 (n=11)
IgA	68,9±18,3	71,1±19,1	78,8±19,9
IgG	1055±200	1300±118	1500±316
IgM	55,7±18,8	99,8±15,6	90,8±45,4
SIgA	24,1±3,8	<u>44,1±5,8</u>	46,8±13,4
Лизоцим	3,8±2,4	4,4±1,9	5,4±3,0

**РИБОМУНИЛ + ИРС19 (1-я группа)**

Показатель	МО (n=16)	М6 (n=14)	М12 (n=13)
IgA	60,0±14,0	<u>159,1±40,4</u>	<u>159,9±38,8</u>
IgG	1120±172	1600±229	1120±39
IgM	78,0±16,0	78,4±44,1	74,6±40,1
SIgA	20,1±3,4	<u>40,5±6,1</u>	<u>40,4±3,8</u>
Лизоцим	3,4±1,3	6,8±1,4	6,1±2,0

школьного возраста в части долговременного прироста SIgA в течение всего мониторинга ( $p<0,05$ ), в то время как у детей школьного возраста динамика данного показателя выглядела "скромнее" — только к 6-му месяцу исследований было отмечено достоверное превышение уровня SIgA по сравнению с результатом до лечения. Вместе с тем у школьников было обозначено увеличение концентрации лизоцима (слюна) в промежутке с 6-го по 9-й месяцы наблюдения ( $p<0,05$ ).

Анализ отдаленных результатов (катамнез 36 мес) продемонстрировал высокую клиническую эффективность комбинированной иммунотерапии как тимусным и костномозговым пептидами, так и бактериальными иммуномодуляторами, что проявилось в уменьшении частоты и длительности респираторной заболеваемости и снижении необходимости АБТ, особенно у детей школьного возраста (рис.3). Существенное снижение рецидивов респираторных инфекций было отмечено при монотерапии рибомунилом у детей с обструктивным синдромом с отягощенной и не отягощенной атопической наследственностью, а также с очагами хронической инфекции. Наиболее высокие в катамнезе приросты иммунологических пара-

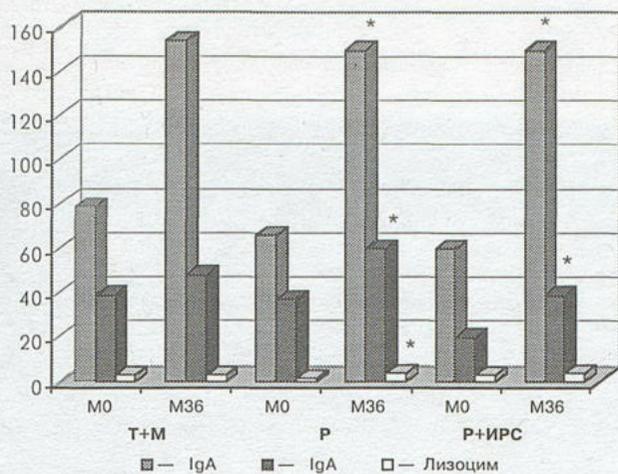


Рис.3. Динамика исследуемых показателей под влиянием иммунотерапии тимусным и костномозговым пептидами и бактериальными иммуномодуляторами у ЧБД 1-й группы в катмнезе. \*  $p < 0,05$ .

метров были зафиксированы у детей дошкольного возраста под влиянием монотерапии рибомунилом и его комбинации с ИРС19, а также у школьников, получавших сочетание тимогена и миелопида.

В отличие от тимогена монотерапия миелопидом оказала достаточно продолжительное влияние на синтез сывороточного IgA у детей с очагами хронической инфекции. Вероятно, стимуляция антителообразования под влиянием миелопида происходит за счет появления дополнительного количества клеток, синтезирующих иммуноглобулины, т.е. "включения" в работу резервных клеток, присутствующих в популяции зрелых антителопродуцентов. Кроме этого, данный эффект в наибольшей степени проявлялся при наличии существенного исходного снижения количества иммуноглобулинов, тем более у ЧБД с очагами хронической инфекции исходный уровень IgA был ниже возрастных референтных значений.

Результаты иммунотерапии рибомунилом и ИРС19 в отдельности и при их комбинированном использовании имели целенаправленный характер, отличающийся мощностью воздействия, местом приложения иммуномодулятора и в определенной степени возрастом пациентов. Монотерапия рибомунилом привела к увеличению продукции сывороточного IgA у школьников и SIgA у детей дошкольного возраста на протяжении всего периода наблюдений. В отличие от пациентов, принимавших рибомунил, ИРС19 не повлиял на содержание сывороточных иммуноглобулинов, преимущественно воздействуя на неспецифическое звено иммунитета, в течение всего периода исследования. Эти наблюдения указывают на его безопасность в применении. Четкий механизм действия, сравнительно непродолжительный эффект препарата позволяют его использовать повторно и в комбинации с другими препаратами. Вместе с тем главное, чего мы добиваемся, — клиническая эффективность и снижение частоты применения антибио-

тиков убедительно показаны при его использовании у ЧБД.

Ассоциация рибосом и мембранных фракций (рибомунил) обладает мощным вакцинирующим действием, что выражается в поликлональной В-клеточной активации, способности очищенных рибосом проникать в специфические Т-лимфоциты памяти и значительном усилении синтеза секреторного IgA в слизистой верхних дыхательных путей. Эффект от использования рибомунила достаточно выражен, но при его длительном полноценном приеме.

Интересные результаты были получены у детей дошкольного возраста, получавших комбинацию рибомунила и ИРС19, у которых регистрировали приросты сывороточного IgA, SIgA и лизоцима (слюна) на протяжении всего периода наблюдений (М6-36). Нужна ли такая комбинация и при какой степени иммунологической недостаточности? *Y. Lebranchu* и соавт. (1989) обнаружили наилучшие результаты терапии рибомунилом ЧБД с исходно низкими значениями сывороточного IgA по сравнению с возрастной нормой, равным двум среднеквадратичным отклонениям. *R. Clavel* и соавт. (2000) указывают, что использование бактериального лизата ИРС19 приводит к прямому терапевтическому эффекту, связанному со стимуляцией местного иммунного ответа в виде усиления активности фагоцитоза, повышения секреции лизоцима и секреторных иммуноглобулинов. Наши достаточно уникальные наблюдения убедительно свидетельствуют о возможности их комбинированного применения.

Необходимо заметить, что определение в секретах IgA и лизоцима является необходимым условием комплексного обследования иммунной системы у ЧБД, тем более что большинство исследователей отмечают у данной категории больных снижение указанных показателей. *L. Lepore* и соавт. в дополнение к этому полагают, что ответ SIgA является более чувствительным к инфекции, чем система иммунитета в целом. Немаловажную роль, особенно у детей раннего возраста, играет метод сбора содержимого секрета для анализа, дефекты которого могут существенно изменить результаты исследований.

Полученные нами данные подтверждают значительную роль секреторных компонентов слизистой верхних дыхательных путей в элиминации различных патогенов. При наличии дефицита данных показателей, вероятно, не обеспечивается полноценная защита от микроорганизмов, что и приводит к высокой заболеваемости данной категории больных.

## Выводы

1. Важным условием полноценного диагностического процесса у часто болеющих детей является определение не только системных, но местных факторов защиты, основой которого является идентификация секреторного IgA.

2. Монотерапия ИРС19 и миелопидом оказывает позитивное влияние на синтез сывороточного IgA на протяжении 6 мес преимущественно у детей с очагами хронической инфекции дошкольного возраста.
3. Монотерапия рибомунилом обладает долгосрочным позитивным влиянием на синтез сывороточного и секреторного IgA и лизоцима, особенно у детей 3–7 лет, сохраняющимся на протяжении всего периода исследования, прямым образом влияя на качество иммунного ответа у часто болеющих детей.
4. Комбинированная иммунотерапия рибомунилом и ИРС19 приводит к максимальным клинико-иммунологическим результатам, когда 2 равноклассных по механизму действия препарата оказывают вы-

раженное влияние на основные специфические и неспецифические показатели "глобального" иммунитета и систему местных факторов защиты слизистой оболочки респираторного тракта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Караулов А.В., Земсков А.М., Земсков В.М. Клиническая иммунология. Учебник для мед. вузов. М.; 1999.
2. Кириллов В.И. Клиническая практика и перспективы иммунокорректирующей терапии. Практикующий врач 1998;12; 9–12.
3. Иммунокорректирующая терапия часто и длительно болеющих детей / Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Заплатников А.Л. и др. М.; 1998.
4. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста (Руководство для врачей). М.: Медицина, 1996.

Поступила 27.04.01

*А.И.Синопальников, И.Л.Клячкина*

## БЕРОТЕК Н — НОВАЯ ФОРМА БЕСФРЕОНОВОГО ДОЗИРОВАННОГО АЭРОЗОЛЬНОГО ИНГАЛЯТОРА

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

В настоящее время в лечении хронических обструктивных заболеваний легких используется значительный арсенал лекарственных средств — бронхолитики, кромоны, глюкокортикоиды и антилейкотриеновые препараты (рис.1). При этом пути их введения могут быть различными (рис.2). Очевидно, что наилучшим путем введения лекарственных средств у этой категории больных является ингаляционный. При доставке лекарственного средства непосредственно в дыхательные пути достигаются быстрота наступления эффекта, существенная минимизация эффективной дозы по сравнению с приемом препарата внутрь (в 20 раз и более), значительное снижение частоты и выраженности системных нежелательных явлений (что особенно актуально при приеме  $\beta_2$ -агонистов и кортикостероидов), возможность применения плохо растворимых препаратов, не всасывающихся в желудочно-кишечном тракте (например, кромонов), и,



Рис.1. Лекарственные средства, применяемые при лечении бронхиальной астмы



Рис.2. Пути введения лекарственных средств при бронхообструктивных заболеваниях.

## Преимущества и недостатки различных типов аэрозольгенераторов \*

Преимущества	Недостатки
<b>Дозированный аэрозольный ингалятор</b>	
Портативность	Необходимость четкой координации медленного вдоха и актуации ингалятора
Быстрая техника ингаляции	Cold freon effect
Не требуется заправка лекарственного средства в процессе использования	Сложности при проведении высокодозной бронхолитической терапии (купирование тяжелого астматического приступа, обострения ХОБЛ)
Низкая стоимость	Депозиция части ингалируемого препарата на слизистой ротоглотки
<b>Дозированные аэрозольные ингаляторы + спейсеры</b>	
Не требуется координации медленного вдоха и актуации ДАИ, что дает возможность применять их у детей и пожилых больных	Громоздкость ряда устройств (для улучшения качества ингаляции желательно использовать спейсер объемом не менее 750 мл)
Уменьшается орофарингеальная депозиция препарата (на 80%)	Возможность поломки клапанов
Увеличивается объем так называемой респираторной фракции препарата (до 20%)	
Уменьшается раздражающее действие холодной струи аэрозоля ( <i>cold freon effect</i> )	
Низкая стоимость	
<b>Дозированные пудросодержащие ингаляторы</b>	
Не требуется координации вдоха и актуации ингалятора	Для генерации аэрозоля требуется высокий инспираторный поток (>30 л/мин)
Отсутствует пропеллент	Депозиция части препарата на слизистой ротоглотки
Увеличивается объем так называемой респираторной фракции препарата до 32% (в сравнении с 15–20% при использовании ДАИ)	Сложности при проведении высокодозной бронхолитической терапии (купирование тяжелого астматического приступа, обострения ХОБЛ)
	Необходимость знакомства с устройством и принципом действия ингалятора
	Высокая стоимость
<b>Небулайзеры</b>	
Отсутствие необходимости координации движений и вдоха	Недостаточно портативные, громоздкие, шумные
Возможность проведения высокодозной бронхолитической терапии при тяжелом астматическом приступе и обострении ХОБЛ	Необходим постоянный источник питания
Генерация относительно однородного высокодисперсного аэрозоля	Требуется специальное обучение пациента или родственников работе с прибором
Возможность включения в контур подачи кислорода или ИВЛ	Значительная продолжительность ингаляции (3–5 мин)
Отсутствие пропеллента и лактозы	Возможность микробной контаминации аппаратуры
	Высокая стоимость

Примечание. \* По С.Н.Авдееву, А.Г.Чучалину. Симпатомиметики при тяжелом обострении бронхиальной астмы. РМЖ 2000; 8: 166–173 (с изменениями).

наконец, использование в качестве средства доставки лекарства портативных дозированных ингаляторов, что улучшает качество жизни больных бронхиальной астмой (БА). Приоритетность ингаляционного пути введения подтверждается и в современных национальных и международных согласительных рекомендациях

по ведению больных БА и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [1–4].

Ингаляционная терапия болезней органов дыхания известна с глубокой древности, но только с середины 50-х годов XX века с изобретением дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) становится

наиболее распространенным и доступным направлением лечения [5].

В настоящее время в терапии БА и ХОБЛ, помимо ДАИ, используются дозированные пудросодержащие или порошковые ингаляторы (ДПИ) и небулайзеры. Каждый из упомянутых типов аэрозольгенераторов имеет свои очевидные преимущества, но не свободен и от недостатков [6]. Применительно к ДАИ последние в определенной степени могут быть устранены или минимизированы использованием пространственных насадок — спейсеров и кондукторов (табл.1).

Несмотря на определенные недостатки и неудобства, ДАИ быстро приобрели широкую популярность и стали незаменимым средством ингаляционной терапии больных с бронхообструктивными заболеваниями.

Сегодня к их помощи эпизодически или регулярно прибегают более 70% всех больных БА и ХОБЛ, использующих ингаляционный путь введения лекарственных средств [7].

Основная проблема, связанная с широким и повсеместным использованием в клинической практике ДАИ, возникла в середине 80-х годов XX столетия, когда мировое сообщество, всерьез обеспокоенное истощением озонового слоя Земли, пришло к пониманию необходимости отказа от дальнейшего использования фреонов или хлорфторуглеродов (ХФУ), в том числе и в медицинских целях (рис.3). Именно с этого времени начинаются согласованные действия фармацевтических компаний по разработке альтернативных фреонам пропеллентов, которые завершили со-

Таблица 2

**Хлорфторуглероды и озоновый слой Земли: хронология событий**

Год	События
1931	Создание первого фреона (ХФУ <sup>1</sup> ) и использование его в качестве хладагента (компания "General Motors Corporation") [20]
1931–1956	Дальнейшее расширение сфер применения ХФУ
1956	Создание первого ДАИ <sup>2</sup> "Medihaler™" компанией "Ricer Laboratories" (в качестве пропеллента выбран фреон) [5]
1974	Теория уникальной стабильности ХФУ в нижних слоях атмосферы (F.S.Rowland, M.Molina) [21]
1974	Теория связи широкого использования ХФУ и истощения озона стратосферы (R.Stolarski и R.Cicerone) [22]
1985	Британская антарктическая экспедиция обнаружила "озоновую дыру" над Южным полюсом — истощение слоя озона на высоте 15–30 км от поверхности Земли [8]
Март 1985	Венская конвенция по защите озонового слоя Земли, подписанная 20 странами и комиссией Европейского сообщества
1987	В мире произведено более 1 000 000 т ХФУ, в том числе 8000 т в форме пропеллентов ДАИ
Сентябрь 1987	"Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer", регламентирующий прекращение использования фреонов, подписан более чем 100 странами [23]
1989	Создание консорциума IPAC (The International Aerosol Consortium) по разработке нехлорсодержащих пропеллентов с участием фармацевтических компаний "Boeringer Ingelheim", "AstraZeneca" и "GlaxoSmithKline" и т.д. [11]
Май 1990, декабрь 1990	Создание комиссий по оценке токсичности ГФУ <sup>3</sup> -34а и ГФУ <sup>3</sup> -227 в качестве пропеллентов ДАИ — IPACT I и IPACT II (International Pharmaceutical Aerosol Consortium for Toxicology Testing)
1993	Создание рабочей группы TEAP (Technology and Economic Assessment Panel), регламентирующей ограничение областей применения ХФУ: признание неотъемлемой роли ("essential use") ДАИ в лечении ХОБЛ и астмы, т.е. сохранение возможности применения ДАИ-ХФУ <sup>4</sup> до лицензирования ДАИ, содержащих ГФУ
1995	СРМР (Комитет по патентным медицинским продуктам Европейского союза): "...ГФУ-134а и ГФУ-227 представляют собой приемлемую альтернативу ХФУ, используемым в настоящее время в медицинских целях, включая и дозированные аэрозольные ингаляторы для лечения астмы"
1996	Лицензирован первый безфреоновый ингалятор "Aeromir3M"
Июль 1999	ДАИ, содержащие ГФУ, одобрены и внедрены в клиническую практику в 40 странах
2000	Полный переход на ДАИ-ГФУ <sup>5</sup> в развитых странах

<sup>1</sup> ХФУ- хлорфторуглероды, фреоны.

<sup>2</sup> ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор.

<sup>3</sup> ГФУ — гидрофторуглероды.

<sup>4</sup> ДАИ-ХФУ — дозированный аэрозольный ингалятор, содержащий хлорфторуглероды.

<sup>5</sup> ДАИ-ГФУ — дозированные аэрозольные ингаляторы, содержащие гидрофторуглероды.

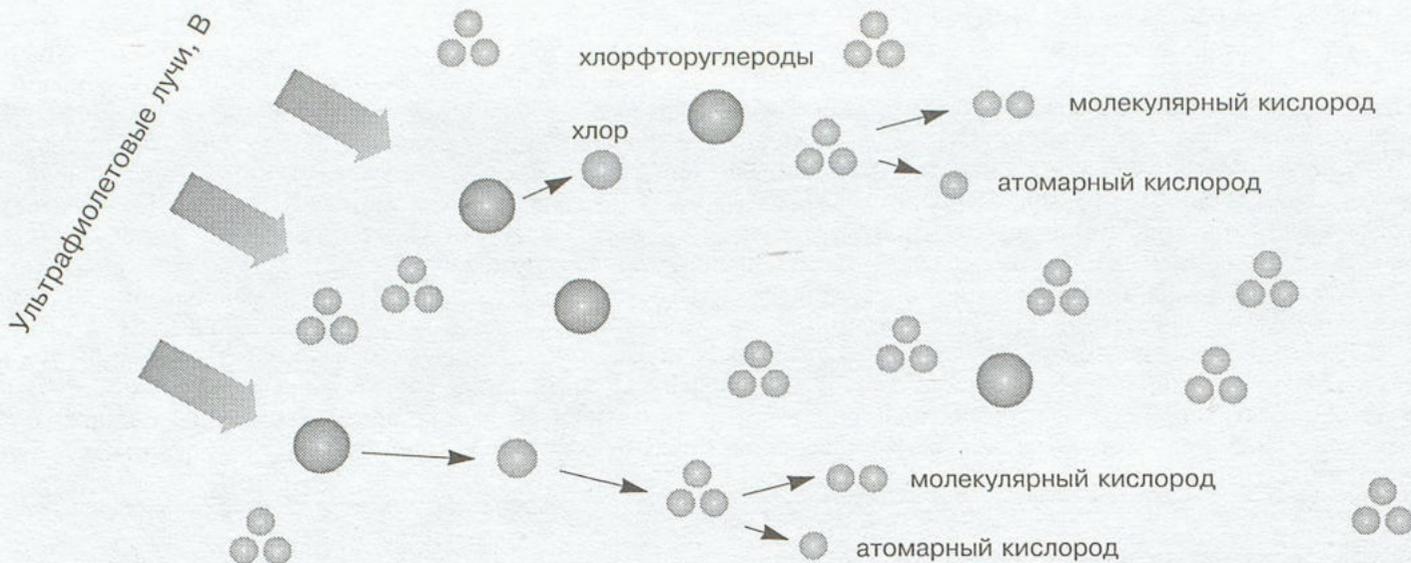


Рис.3. Принципиальная схема разрушения озона атмосферы под воздействием хлорфторуглеродов. Фреоны под воздействием солнечной радиации разрушаются с высвобождением хлора. Хлор "выбивает" один атом кислорода из молекулы озона, что приводит к образованию монооксида хлора, который, в свою очередь, взаимодействует с атомом кислорода, результатом чего является образование молекулы кислорода и атомарного хлора.

зданием гидрофторуглеродов (ГФУ) — ГФУ-134а и ГФУ-227, обладающих всеми необходимыми характеристиками для их использования в дозированных аэрозольных ингаляторах и не оказывающих (ввиду отсутствия атомов хлора в их молекулах) разрушающего действия на озон стратосферы (табл.2) [8,9].

Среди фармацевтических компаний, перешедших на производство бесфреоновых ингаляторов, была и компания "Boehringer Ingelheim" (Австрия). Первым препаратом этой фирмы в форме ДАИ-ГФУ стал фенотерол гидробромид ("Беротек Н") [10]. В связи с заменой пропеллента с ХФУ на ГФУ потребовалось провести изменения в конструкции ингалятора для сохранения характеристик генерируемого аэрозоля и заменить материалы, из которых были выполнены отдельные детали ингалятора [11]. Значительные изменения пришлось внести также и в формулу аэрозоля — были введены новые сурфактант и растворители, используемые для стабилизации раствора, создания определенного давления внутри канистры и генерации аэрозоля; неизменным остался только сам лекарственный препарат. Не подвергся изменениям также внешний вид ингалятора, чтобы не вводить в заблуждение больных, привыкших к его применению в форме ДАИ-ХФУ. Канистра Беротека Н содержит 200 ингаляционных доз фенотерола гидробромида по 100 мкг каждая.

В доклинических исследованиях была установлена хорошая переносимость дозированных аэрозолей с новым пропеллентом ГФУ 134а (ДАИ-ГФУ). На стадии клинических испытаний необходимо было провести сравнение эффективности и безопасности фенотерола гидробромида в форме ДАИ-ГФУ с ранее использовавшимися аэрозолями фенотерола гидробро-

мида с фреоном в качестве пропеллента (ДАИ-ХФУ). С этой целью было проведено большое число сравнительных контролируемых исследований во Франции, Германии и Южной Африке [12–14,16–18].

Так, в частности, во Франции было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности фенотерола в форме ДАИ-ГФУ 134а и ДАИ-ХФУ у взрослых больных БА [12]. Критериями включения в исследование являлись: а) диагноз БА с наличием обратимой бронхиальной обструкции (увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1 > 15\%$  по сравнению с исходным уровнем после последовательной ингаляции двух доз фенотерола гидробромида, 100 мкг); б) исходные значения  $ОФВ_1$  40–80% от должных; в) возраст 18–65 лет; г) некурящие или курившие в прошлом ( $\leq 10$  пачек/лет); д) больные, не принимающие или принимающие системные глюкокортикоиды в дозе  $\leq 10$  мг/сут (в пересчете на преднизолон).

Всего в исследование было включено 290 больных, рандомизированных в соотношении 2:1 на 2 группы: первая группа — больные, принимавшие фенотерол гидробромид в форме ДАИ-ГФУ 134а по 100 мкг 4 раза в сутки (197 человек), и вторая группа — больные, принимавшие фенотерол гидробромид в форме ДАИ-ХФУ по 100 мкг 4 раза в сутки (93 человека). Помимо этого, для купирования возникающих астматических приступов/эпизодов респираторного дискомфорта больные использовали ингаляции сальбутамола (100 мкг) в форме ДАИ-ХФУ. Длительность лечебного периода составила 12 нед; ему предшествовал так называемый вводный или "run-in"-период, в ходе которого включенные в исследование пациенты

принимали фенотерол в форме ДАИ-ХФУ "по требованию". В процессе исследования ежедневно осуществляли запись пиковой скорости выдоха (ПСВ), а также регистрировали возможные нежелательные явления терапии. В 1-й, на 43-й и 85-й дни исследования всем больным проводилось спирометрическое исследование с оценкой значений  $ОФВ_1$  и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до и спустя 5 и 30 мин после ингаляции двух доз фенотерола по 100 мкг. В начале "run-in"-периода и по окончании лечебного периода осуществляли регистрацию ЭКГ.

Результаты проведенного исследования свидетельствовали, что фенотерол гидробромида в обеих формах — ДАИ-ГФУ 134а и ДАИ-ХФУ — сопоставимо эффективен. В сравниваемых группах средние значения  $ОФВ_1$  (до ингаляции  $\beta_2$ -агониста) оставались стабильными на протяжении всего исследования. Ингаляции двух доз фенотерола в обеих группах сопровождались отчетливым бронхолитическим эффектом с достоверным увеличением  $ОФВ_1$  через 5 мин после ингаляции, достигавшим максимума на 30 мин. Подобная динамика бронхиальной проходимости оказалась одинаково выраженной при проведении бронхолитической пробы в 1-й, на 45-й и 85-й "тестовые" дни.

Если во время "run-in"-периода динамика ПСВ практически отсутствовала, то в процессе лечения констатировали достоверное возрастание как утренних, так и вечерних значений этого показателя.

Сравнимой оказалась и частота нежелательных явлений при использовании ДАИ-ГФУ 134а и ДАИ-ХФУ (рис.4).

J.Vermeulen и соавт. [13] провели сравнительное исследование эффективности и безопасности фенотерола гидробромида в форме ДАИ-ГФУ и ДАИ-ХФУ у 224 детей, больных БА (в возрасте от 6 до 15 лет), рандомизированных на 2 группы (149 и 75 человек соответственно). Результаты этого исследования оказались очень близкими к таковым, полученным у взрослых [12], что свидетельствовало о тождественности фенотерола гидробромида в форме ДАИ с разными пропеллентами как у детей, так и у взрослых больных БА.

Таблица 3  
Частота развития мышечного тремора (в %) при приеме высоких доз фенотерола, число больных\*

Градация тремора	ДАИ-ХФУ (n=36)	ДАИ-ГФУ (=36)
Слабый	22 (59)	16 (44)
Умеренный	6 (16)	4 (11)
Сильный	0	0

Примечание. \* Адаптировано из: V.Leclerk и соавт. [14].

При ведении больных БА и ХОБЛ нередко возникает необходимость применения высоких доз фенотерола для купирования приступов/обострения заболеваний.

Для оценки дозозависимого кумулятивного эффекта фенотерола гидробромида и сравнения его выраженности при использовании ДАИ-ГФУ и ДАИ-ХФУ было предпринято двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование [14]. 37 больным БА назначались ингаляции Беротека 100 и Беротека Н (2 тестовых дня с интервалом не менее 48 ч) в возрастающих дозах от 100 до 800 мкг (суммарно 1600 мкг) с определением  $ОФВ_1$  и ФЖЕЛ до и через 5 мин после каждой ингаляции и в течение 3 ч после последней ингаляции (в общей сложности продолжительность исследования в каждый тестовый день составляла 360 мин) (рис.5). Параллельно оценивали респираторные и нереспираторные нежелательные явления высокодозной терапии бронхолитиком, в том числе и выраженность мышечного тремора.

Как свидетельствовали результаты исследования, при приеме фенотерола в возрастающей дозировке независимо от пропеллента (ДАИ-ГФУ или ДАИ-ХФУ) отмечалось достоверное увеличение  $ОФВ_1$  и

Как свидетельствовали результаты исследования, при приеме фенотерола в возрастающей дозировке независимо от пропеллента (ДАИ-ГФУ или ДАИ-ХФУ) отмечалось достоверное увеличение  $ОФВ_1$  и

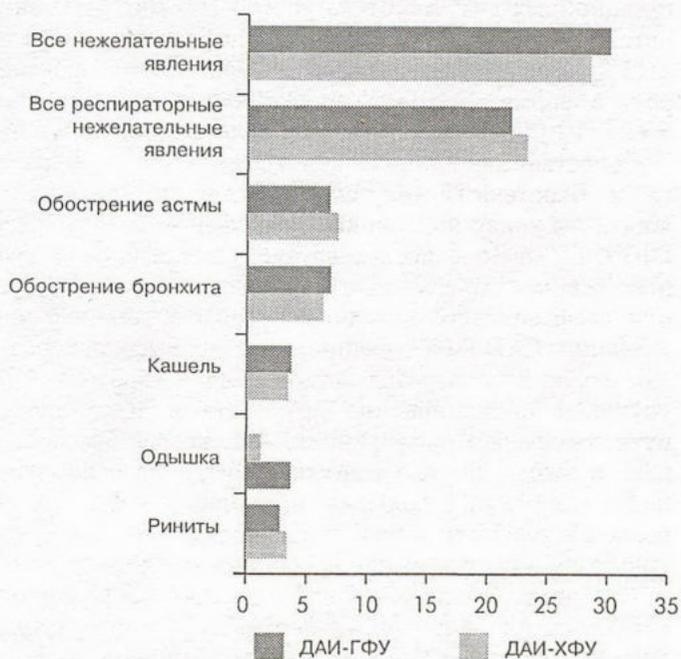


Рис.4. Частота нежелательных явлений (в %) при приеме фенотерола в форме ДАИ-ГФУ и ДАИ-ХФУ больными бронхиальной астмой. (Адаптировано из: J.Goldberg и соавт. [12]).

Таблица 4

Переход с Беротека на Беротек Н (самооценка больных)

Оценка	Характер струи аэрозоля	Вкусовые качества	Эффективность	Переносимость
Лучше	66,0%	67,9%	41,9%	37,0%
Также	31,4%	27,1%	53,7%	62,3%
Хуже	2,6%	4,9%	4,3%	0,7%

Примечание. Адаптировано из: "Anwendungsbeobachtung" [14].

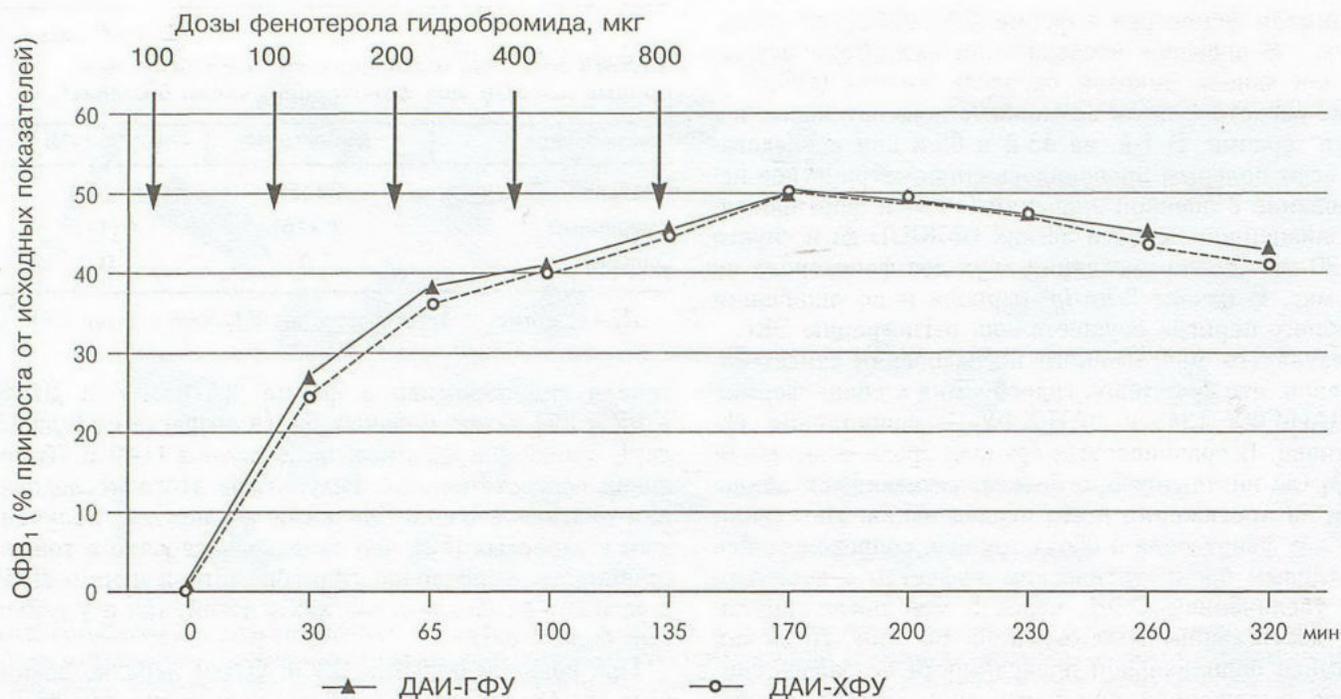


Рис.5. Сравнительный бронхолитический эффект фенотерола при его приеме в возрастающих дозах в форме ДАИ-ГФУ и ДАИ-ХФУ (адаптировано из: V. Leclerk и соавт. [15]).

ФЖЕЛ по сравнению с исходным уровнем. При ингаляции столь высоких доз бронхолитика практически отсутствовали нежелательные респираторные явления. Среди нереспираторных нежелательных явлений у 6 больных отмечались короткие эпизоды желудочковой экстрасистолии (независимо от пропеллента), прекращавшиеся до окончания исследования. На фоне высокодозной терапии фенотеролом появление мышечного тремора отмечали 28 больных при приеме ДАИ-ХФУ (75%) и 20 больных при приеме ДАИ-ГФУ (55%) (табл.3).

Нередко больные при переходе на бесфреоновые ингаляторы обращали внимание на особые вкусовые ощущения при применении ДАИ-ГФУ 134а. Дело в том, что в состав стабилизатора новой формулы аэрозоля входят небольшие количества этанола и цитратов, которые придают препарату легкий лимонный привкус [15]. В этой связи некоторые пациенты с негативизмом встречали рекомендации лечащих врачей о переходе на бесфреоновые ингаляторы, что могло создать дополнительную проблему снижения compliance.

Для решения этого вопроса фармацевтическая компания "Boehringer Ingelheim" провела исследование "Anwendungsbeobachtung" (дословный перевод "Применение — наблюдение"), в рамках которого 2916 больным с хронической бронхиальной обструкцией вместо фенотерола в форме ДАИ-ХФУ "Беротек" (200 мкг в одной ингаляционной дозе) выдавался "Беротек Н" (100 мкг в одной ингаляционной дозе). В процессе исследования больные заполняли ан-

кеты с оценкой удовлетворенности ингаляцией уменьшенной вдвое дозой фенотерола, ее эффективности, а также характером струи ДАИ-ГФУ и вкусовыми качествами аэрозоля (табл.4) [16].

При анализе анкет было установлено, что 90% больных были вполне удовлетворены приемом 2 ингаляционных доз "Беротека Н" (по 100 мкг) взамен 2 ингаляционных доз "Беротека" (по 200 мкг). Только 3 (1%) больных отказались от применения фенотерола в форме ДАИ-ГФУ до окончания исследования и еще 10 (4%) пациентов — после его завершения.

Сопоставимая клиническая эффективность "Беротека" и "Беротека Н" (на первый взгляд, несколько неожиданная ввиду половинной дозы фенотерола в ДАИ-ГФУ), по мнению исследователей, могла быть объяснена особым характером струи аэрозоля при применении бесфреонового ингалятора. Дело в том, что при актуации ДАИ-ГФУ генерируется не высокоскоростная струя, а образуется легкое облако аэрозоля. Это улучшает проникновение препарата в дыхательные пути, уменьшает орофарингеальную депозицию препарата и возможность развития ирритантного бронхоспазма (впрочем, у больных, привыкших к ощущению большой скорости струи аэрозоля, данное свойство нового ингалятора может восприниматься негативно).

Принимая во внимание все издержки проведенного исследования "Anwendungsbeobachtung" (неконтролируемое, открытое, нерандомизированное, а значит, допускающее возможное психологическое воздействие лечащего врача на пациента), тем не менее весьма важным представляется его итог — возможность

## Переход с ДАИ-ХФУ на ДАИ-ГФУ (Беротек Н) (n=942)

Ранее используемые бронхолитики	"Беротек" — 610 больных "Беротек 100" — 260 больных Другие — 356 больных
Различия между "старыми" ДАИ и Беротеком Н	Отметили 790 больных В том числе "по запаху" — 360 больных "по вкусу" — 681 больной "по упаковке" — 182 больных
Время, необходимое для "привыкания" к новому ингалятору	"не потребовалось" — 564 больных "один день" — 196 больных "несколько дней" — 145 больных "не смогли привыкнуть" — 17 больных
Количество ингаляций при переходе на Беротек Н	"снизилось" — 341 больной "не изменилось" — 517 больных "увеличилось" — 62 больных

"безболезненного" перехода с ДАИ-ХФУ на ДАИ-ГФУ абсолютным большинством больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Компания "Boehringer Ingelheim" провела аналогичное исследование и в России. Всем пациентам с хронической бронхиальной обструкцией, которым назначался "Беротек Н", было предложено ответить на вопросы формализованной анкеты, что позволило бы судить о реакции больных при переходе с привычных ДАИ на новый ингалятор. Результаты обработки 942 анкет представлены в табл.5.

Отмеченная в исследовании "Anwendungsbeobachtung" сопоставимая эффективность 100 мкг фенотерола гидробромида в форме ДАИ-ГФУ по сравнению с 200 мкг бронхолитика в форме ДАИ-ХФУ была продемонстрирована также в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях E.D.Bateman и соавт. [17] и J.R.Joubert и соавт. [18].

При проведении этих и ряда других сравнительных исследований эффективности и переносимости ДАИ-ГФУ и ДАИ-ХФУ были отмечены некоторые особенности новых ингаляторов [19].

Прежде всего ГФУ не обладают охлаждающим действием, и поэтому температура любой дозы препарата, в том числе и первой, будет соответствовать температуре хранения ингалятора. Отсюда исключается и возможность развития *cold freon effect*, провоцирующего приступы кашля или бронхоспазм у некоторых больных, принимавших ДАИ-ХФУ.

Лекарственное средство в канистре нового ингалятора представляет собой раствор, а не суспензию. Поэтому не требуется тщательно встряхивать ингалятор перед употреблением, нет необходимости держать его вверх дном. Впрочем, при встряхивании ДАИ-ГФУ привычный звук, указывающий на наличие препарата в баллончике, почти не слышен, что

может создавать определенные неудобства больным в определении оставшегося количества доз.

Для ДАИ-ГФУ характерно также отсутствие феномена "loss of dose", т.е. уменьшения дозы лекарственного средства в первой ингаляции после перерыва 6 ч и более.

Важным обстоятельством является и тот факт, что ингалируемая доза при использовании нового ингалятора не зависит от окружающей температуры, тогда как при использовании старого, т.е. фреонсодержащего ингалятора, по мере снижения температуры воздуха снижается и ингалируемая доза препарата, а при температуре воздуха  $-20^{\circ}\text{C}$  во вдыхаемом аэрозоле присутствует практически один пропеллент.

И наконец, еще одно отличие: при применении ДАИ-ХФУ в баллончике всегда оставалось определенное количество неиспользованных доз препарата (-20 доз) — так называемый "tail-off-эффект", а ДАИ-ГФУ лишены этого недостатка.

В июле 1999 г. ДАИ, содержащие ГФУ, были одобрены и внедрены по меньшей мере в 40 странах мира. В нашей стране с 21.08.97 прекращена регистрация фреонсодержащих ДАИ, а в 2000 г. зарегистрирован фенотерол гидробромида в форме ДАИ-ГФУ-134а под торговым названием "Беротек Н".

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Национальный Институт Сердце, Легкие и Кровь. Издание № 95-3659. Январь 1995. Русская версия под редакцией акад. А.Г.Чучалина. Пульмонология 1996; Прил.
2. The British guidelines on asthma management. Thorax 1998; 52: suppl. 1.
3. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России. (Формулярная система). Пульмонология 1999; Прил.
4. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М.; 1999.

5. Huchon G. Metered dose inhalers: past and present: advantages and limitations. Eur. Respir. Rev. 1997; 41: 26–28.
6. Цой А.Н. Преимущества и недостатки приспособлений для индивидуальной ингаляционной терапии. Пульмонология 1997; 3: 71–74.
7. Огородова Л.М. Системы ингаляционной доставки препаратов в дыхательные пути. Там же 1999; 1: 84–87.
8. Matthys H. CFCs and their effect on the ozone layer: the Montreal protocol and consequences for physicians. Eur. Respir. Rev. 1997; 7: 29–31.
9. Boulet L.P. The ozone layer and metered dose inhalers. Can. Respir. J. 1998; 5: 176–179.
10. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a major health and socioeconomic burden; one of the top five causes of disability and death in industrial societies. Personal communication: <http://www.boehringer-ingenelheim.com>.
11. Ensuring patient care. The role of the HFC MDI. 2nd ed. Washington, D. C.: IPAC; 1999.
12. Goldberg J., Schmidt P., Freund E. et al. 12-week safety and efficacy study of fenoterol hydrobromide MDI formulated with HFA 134a or CFC in patients with asthma. Personal communication: <http://www.boehringer-ingenelheim.com>.
13. Vermeulen J., Boshof L., Lowe L.S. et al. Fenoterol delivered via HFA metered dose inhaler (MDI) is as safe and effective as CFC delivery in the long-term treatment of children with asthma. Eur. Respir. J. 1999; 14 (suppl. 30): 180S, abstr. P1267.
14. Leclerk V., Thebault J.J., Iacono P. et al. Dose-response to fenoterol MDI with non-CFC propellant HFA 134a is equivalent to CFC-MDI in patients with asthma. Personal communication: <http://www.boehringer-ingenelheim.com>.
15. Huchon G., Hofbaner P., Cannizaro G. et al. Comparison of the safety of drug delivery via HFA- and CFC-metered dose inhalers in CAO. Eur. Respir. J. 2000; 15: 663–669.
16. "Anwendungsbeobachtung". Personal communication: <http://www.boehringer-ingenelheim.com>.
17. Bateman E.D., Joubert L.R., Le Roux A.M. et al. Therapeutic equivalence of MDI formulation study in patients with asthma. Eur. Respir. J. 1997; 10 (suppl. 25): 240S, abstr. P1542.
18. Joubert J.R., Bateman E.D., Le Roux A.M. et al. Therapeutic equivalence of MDI formulations of fenoterol with HFA or CFC propellants: a dose confirmation study in patients with asthma. Personal communication: <http://www.boehringer-ingenelheim.com>.
19. June D. Achieving the change: challenges and successes in the formulation of CFC-free MDIs. Eur. Respir. Rev. 1997; 7 (41): 32–34.
20. Zoidis J.D. Your metered-dose inhaler will be changing. RT Magazine 1998; 11: 27–35.
21. Molina M.J., Rowland F.S. Stratospheric sink for chlorofluoromethanes, chlorine atom-catalyzed destruction of ozone. Nature 1974; 249: 810–817.
22. Stolarski R.S., Cicerone R.J. Stratospheric chlorine: a possible sink for ozone. Can. J. Chem. 1974; 52: 1610–1624.
23. Montreal protocol on substances that deplete the ozone layer (Sept. 16, 1987. 26: ILM 1541). Montreal; 1987.

Поступила 19.04.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616-092:612.017.1-008.64]+616.89-008.441.33+613.8

К.И.Волкова, А.Н.Кокосов

## СПИД, НАРКОМАНИЯ И МАТЕРИНСТВО

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ

Одной из глобальных проблем медицины в XXI веке является значительное увеличение частоты ВИЧ-инфекций и СПИДа [3,80,87]. В 1996–1997 гг. отмечен взрывной рост заболеваемости ВИЧ/СПИДа главным образом (66%) за счет "инъекционных" наркоманов молодого возраста [24,25]. Кроме того, эскалацию ВИЧ/СПИДа вызвало увеличение до 30–50% количества ВИЧ-инфицированных женщин [7,12,25], особенно наркоманок, и родившихся (до 80%) ВИЧ-инфицированных детей [1,24,36,49].

I. По данным Объединенной программы ООН по СПИДУ (UNAIDS) и ВОЗ (1997, 1998), темпы роста ВИЧ/СПИДа в мире не имеют тенденции к снижению [7,24], что убедительно подтверждается данными, отраженными в табл.1.

Из табл.1 видно, что за период 1996–1998 гг. в мире число инфицированных вирусом иммунодефицита (ВИЧ) увеличилось с 22,6 до 33 млн, а к 2000 г. ожидается 40 млн инфицированных. Количество больных СПИДом за этот же период возросло с 6,4 до 13 млн человек, с увеличением к 2000 г. до

18 млн. Если ранее новый случай ВИЧ-инфекции возникал каждые 15–20 с [80], то в 1998 г. он появлялся уже каждые 5 с. Ежедневно в 1996 г. в мире инфицировалось ВИЧ 8500 человек, а в 1998 г. — уже 16 000 случаев каждый день (см. табл.1).

Около половины случаев ВИЧ-инфекции приходится на женщин. Возраст большинства вновь инфицированных — моложе 25 лет. В 1996 г. зарегистрировано 3,1 млн новых случаев ВИЧ-инфекции, из них 2,7 млн приходится на взрослых, 400 000 — на детей. От СПИДа в 1996 г. умерли 1,5 млн, из них 1,1 млн взрослые и 350 000 дети [7,24]. При этом к 2000 г., по прогнозам ВОЗ (1994) [3,80], количество больных СПИДом — последняя стадия ВИЧ-инфекции — возрастет с 13 млн (в настоящее время) до 18 млн, а общее число инфицированных составит 40 млн человек. При этом родится 5–10 млн детей, инфицированных ВИЧ [3]. По данным D.Vlohov (1997), около 10 тыс. случаев заражения происходит каждый день [82].

Таблица 1

Заболееваемость ВИЧ-инфекцией и СПИДом в мире с 1996–1998 гг. по данным ООН по СПИДУ (UNAIDS) и ВОЗ (1997, 1998) и в России

Заболееваемость	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	Прогноз к 2000 г.
<b>В мире</b>					
Число больных СПИДом, млн человек	6,4	8,4	13	–	18
Инфицированные ВИЧ, млн человек	22,6	>30	33	–	40
Ежедневное появление новых:					
ВИЧ-инфицированных	8500	10 000	16 000	–	–
заболевших СПИДом	–	–	8000	–	–
Новый случай ВИЧ-инфекции возникает каждые, с	15–20	–	5	–	–
<b>В России</b>					
Число ВИЧ-инфицированных	3327	5073	8800	>10 000	} 100 000
Число больных СПИДом	251	–	–	2315	

В России со второй половины 1996 г. началась эпидемия СПИДа (см. табл.1), взрывной рост числа ВИЧ-инфицированных произошел в основном (66%) за счет “инъекционных” наркоманов [25]. По данным М.И.Наркевича [16], в России в 1996 г. было зарегистрировано 1433 новых случаев ВИЧ-инфекции, за 3 мес 1997 г. — 736; из них 642 у наркоманов. Всего в период с 1987 по 1997 г. (за 10 лет) среди граждан России зарегистрировано 3327 ВИЧ-инфицированных, из них 1657 наркоманов, а у 251 пациента диагностирован СПИД.

Из табл.1 видно, что эпидемия ВИЧ/СПИДа в России с 1996 г. по январь 1999 г. продолжала прогрессировать: на июль 1997 г. выявлено уже 5073 случая ВИЧ/СПИДа [16], в 1998 г. — 8800, а к началу 1999 г. число ВИЧ-инфицированных составило более 10 000 (см. табл.1). В настоящее время 75% всех людей с ВИЧ/СПИДом в России являются наркоманами [16]. В.В.Покровский [21] указывает, что к 2000 г. количество лиц с ВИЧ/СПИДом в России может возрасти до 100 000. Уже к 1999 г. ВИЧ-инфекция станет довольно распространенным заболеванием в России с показателем пораженности 300–400 зараженных на 100 000 населения. В начале следующего десятилетия около 1% взрослого населения России будет поражено ВИЧ [22].

Важно отметить, что во всем мире наблюдается значительное омоложение контингента людей с ВИЧ/СПИДом [6,24]. Все большее число детей рождается от ВИЧ-инфицированных матерей; идет активное вовлечение бездомных детей в проституцию и наркоманию, а это прямой путь к заражению СПИДом и ранней смерти. Поэтому в 1997 г. Всемирный день борьбы со СПИДом, проводимый по

традиции 1 декабря, был посвящен проблемам наркомании у детей и подростков [6,24].

### Наркомания — проблемы и перспективы

Масштабы распространения “белой смерти” — наркомании во многих странах мира столь велики, что во второй половине XX века она стала одной из самых острых, глобальных социальных проблем современности [15,64]. По данным ООН, в мире насчитывается 50 млн наркоманов [15]. В 1996–1997 гг. крайне резкое увеличение количества ВИЧ-инфицированных в России и во всем мире было обусловлено в основном (66%) наркоманией молодежи, особенно за счет “внутривенных” наркоманов [24,25]. М.И.Наркевич (1997) сообщил, что в России наркомания вызвала 10-кратный рост ВИЧ/СПИД-инфекции, при этом 75% инфицированных ВИЧ/СПИДом являются наркоманами [16].

Особенность и трагизм эпидемии наркомании 1996–1997 гг. заключается в том, что последняя неуклонно “омолаживается” и наблюдается у подростков уже с 12–14 лет. Преобладающий возраст наркоманов 15–25 лет, из них 30% составляют женщины. Продолжительность жизни от начала злоупотребления опиатами — 4 года 7 мес. Увеличилось количество “криминала” и проституции среди молодежи. 50% наркоманов, злоупотребляющих опиатами, жизнь заканчивают самоубийством. Таким образом, наркомания становится национальной трагедией страны [24].

История развития наркомании и ее распространенность в мире также нашла отражение в литературе [31]. Впервые эпидемия наркомании в Европе была отмечена в 60-х годах. Распространению наркомании в 80-х годах способствовало появление новых синтетических наркостиков и их сильнодействующих психотропных аналогов. Появились такие синтетические галлюциногены, как ЛСД (препарат лизергиновой кислоты) и фенциклидин; были созданы сильные психостимуляторы группы амфетамина (метаквалон и секобарбитал); широко распространилось употребление всевозможных синтетических транквилизаторов — группы бензодиазепина (лоразепам, оксазепам, алпрозалам и др.) [31]. Из наркотиков оставались в употреблении опий, героин, морфин, кокаин, гашиш (марихуана). В список наркотиков, действующих на территории бывшего СССР, был недавно добавлен эфедрон — продукт обработки эфедрина, который был “изобретен” самими наркоманами. Эфедрон оказался очень сильным и опасным психостимулятором, к которому быстро формируется трудноизлечимое пристрастие [31].

В начале 80-х годов число наркоманов в мире, по материалам ООН из 146 стран, составило 47,2 млн человек [15]. Распространенность наркомании в мире очень неравномерна [31], что отражено в табл.2. Подавляющее большинство наркоманов находится в Америке — 39,8 млн человек (84,3% от общего их числа в мире). На Европу приходится только 766,8

Таблица 2

**Распространенность наркомании в мире в начале 80-х годов XX века**  
(по данным И.Г.Уракова и Л.Д.Мирошниченко [31])

Континенты и страны	Число злоупотребляющих наркотиками		Преобладающие наркотики (% от общей численности в мире)
	абс.	%	
Америка	39,8 млн	84,3	Кокаин (100%), галлюциногены (99,3%), амфетамины (91,5%)
Европа	766,8 тыс.	1,6	Героин (12,7%), каннабис (1,2%)
Юго-Восточная Азия, Япония	4 млн	8,3	Опий-сырец (99,9%), героин (22,6%), каннабис (13,2%), амфетамины (7,9%)
Африка	842,4 тыс.	1,7	Каннабис, гашиш, марихуана
Австралия	50 тыс.	—	Героин, каннабис

тыс., или 1,6%. В Юго-Восточной Азии их численность около 4 млн, или 8,3%. В странах восточного Средиземноморья наркоманов больше, чем в Европе: 1,1 млн, или 2,4%. Во всей Африке — 842,4 тыс., или 1,7%. В Австралии — более 50 тыс. наркоманов на 15 млн населения [31] (см. табл.2).

Вместе с тем отмечается некоторая тенденция к увеличению употребления наркотических средств молодежью в возрасте 14–24 лет, а также рост преступности, обусловленной употреблением наркотиков [56].

### ВИЧ-инфекция у наркоманов

С развитием эпидемии ВИЧ/СПИДа резко увеличился рост инфицированных наркоманов в Европе, России, США в 1996–1997 гг.

По данным семинара Евробюро ВОЗ (1997) [7], в Западной Европе эпидемия ВИЧ-инфекции среди наркоманов началась в середине 80-х годов, в 1993 г. были инфицированы 20–30% наркоманов, а в некоторых странах, например в Испании, 60–70%. В Польше 1-й ВИЧ-инфицированный наркоман был зарегистрирован в Варшаве в 1988 г., в 1990 г. их количество возросло уже до 40%, а в 1997 г. — до 66,9%. В Катовицком воеводстве из 4 млн населения 79,5% наркоманов были инфицированы ВИЧ [7].

В России на июль 1997 г. выявлено 5073 случая ВИЧ/СПИДа. Не контролируемый рост эпидемии начался с лета 1996 года, когда ВИЧ проник в среду “внутривенных” наркоманов. В 1997 г. уже 75% все людей с ВИЧ/СПИДом в России являются наркоманами [16].

Важно отметить, что с первых лет эпидемии СПИДа была выявлена прямая связь между внутри-

венным употреблением наркотиков и распространением ВИЧ/СПИДа [25,29,35]. Рост заболеваемости в этой группе наркоманов происходит катастрофически быстро. Быстрые темпы роста поражения ВИЧ-инфекцией и заболеваемости СПИДом в Европе и США свидетельствуют о том, что наркоманы являются наиболее восприимчивым контингентом и потенциальным резервуаром этой инфекции [11,29].

Пандемии-близнецы — наркомания и ВИЧ/СПИД значительно отражаются на здоровье людей во всем мире [64]. По данным ВОЗ, к декабрю 1996 г. в мире насчитывалось около 29 млн ВИЧ-инфицированных взрослых и детей и около 8 млн больных СПИДом [64]. Доля наркомании в поражении ВИЧ составляет в среднем во всем мире только 10%, но число стран, где распространено внутривенное введение наркотиков, увеличилось с 1989 по 1996 г. с 80 до 127. За этот же период увеличилось также и число стран, сообщающих о распространении ВИЧ среди “инъекционных” наркоманов, с 59 до 84 [64].

Распространенность в мире “инъекционных” наркоманов, зараженных ВИЧ/СПИДом, отражена в работах А.Г.Рахмановой и Н.А.Чайки [24,35] и Евробюро ВОЗ [7]. В Европе в 1989 г. было зарегистрировано 3000 наркоманов, больных СПИДом, из них наибольшее число в Италии и Испании. Считается, что каждый третий наркоман, вводящий себе наркотики внутривенно, инфицирован ВИЧ [35]. Гомосексуалисты-наркоманы заражены еще в большей степени: антитела к ВИЧ обнаруживаются у них в 60–80% случаев [35]. Наркомания у женщин привела к тому, что в Италии 55,4% больных СПИДом детей инфицировались от собственных матерей, вводящих наркотики внутривенно [35]. J.Silberner [78] указывает, что в США более 200 тыс. из 1 млн инфицированных СПИДом вводят наркотики внутривенно.

Распределение “инъекционных” наркоманов, зараженных ВИЧ/СПИДом, в мире, по материалам ООН по СПИДу (UNAIDS) и ВОЗ (1997), представлено в табл.3 [7,24,35].

Из таблицы видно, что в США на долю наркоманов приходится 50% ВИЧ-инфицированных, из них 3/4 африканцы и латиноамериканцы. В Латинской Америке на наркоманов приходится в среднем 19% ВИЧ-инфицированных, однако в Аргентине, Чили их доля значительно выше — 30%, а в Бразилии в некоторых зонах страны “вклад” наркоманов в эпидемию ВИЧ/СПИДа достигает 60% [24]. В Китае в провинции Юнань 70% зарегистрированных ВИЧ-инфицированных составляют наркоманы [24] (см. табл.3). В Европе 20–30% наркоманов были ВИЧ/СПИД-инфицированы [7]. Во Франции на долю наркоманов с внутривенным введением наркотиков приходится 18–20% от общего числа больных СПИДом, в ФРГ — 26%, в Швейцарии — 35%, в Польше — 40–67%, в Испании — 60–70%, в Италии — 68–76% [35] (см. табл.3).

Следовательно, “инъекционные” наркоманы внесли существенный вклад в эпидемию ВИЧ/СПИДа, что отражено в табл.3. Но надо заметить, что в ряде стран Европы на долю наркоманов приходится незначительная часть случаев СПИДа (Греция, Бельгия, Швеция — 3%, Канада и Великобритания — по 4%, Нидерланды — 8%, Португалия — 9%). [35].

В России ВИЧ-инфекцию у наркоманов впервые начали регистрировать в 1995 г., с резким возрастанием числа зараженных в 1997 г. [22,27]. Так, в Калининграде в 1997 г. из 1128 ВИЧ-инфицированных 68 % были потребители наркотиков. В Саратове в 1997 г. зарегистрировано 162 ВИЧ-инфицированных, из них 85% составляли наркоманы [7]. В Санкт-Петербурге с 1996 г. отмечен рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией у наркоманов [27], которых 300 000. В 1998 г. Санкт-Петербург стал “столицей” наркомании в России. В.В.Покровский (1997) указывает, что в настоящее время в России 600–700 тыс. человек наркоманов, вводящих наркотики внутривенно [22]. По данным М.И.Наркевича (1997), как указывалось выше, в России на июль 1997 г. выявлено 5073 случая ВИЧ/СПИДа. При этом 75% всех людей с ВИЧ/СПИДом в России являются наркоманами [16]. Таким образом, СПИД в России скоро станет национальной трагедией, обусловленной главным образом числом наркоманов, вводящих наркотики внутривенно [22].

Особенностью “шприцевых” наркоманов является групповое употребление наркотиков, часто изготов-

ленных кустарным способом в домашних условиях и вводимых общим шприцем и иглой без их стерилизации, с соблюдением лишь очередности введения наркотиков, а также большое число случайных половых контактов. Все это способствует увеличению ВИЧ-инфекции [11,23,29]. Основным путем заражения является использование общего шприца при инъекционном введении наркотиков (80% всех случаев заражения); при этом лица в возрасте от 15 до 30 лет составляют более 70% всех инфицированных [27].

### Клиническая картина и осложнения наркомании у ВИЧ/СПИД-инфицированных

Наркотик возбуждает, тонизирует, вызывает повышенную сексуальную активность — особое состояние, к которому стремятся многие. В таком состоянии человек не думает о том, что его могут заразить ВИЧ, вирусом гепатита В и С, венерической болезнью, и уж тем более о том, что он сам может заразить других. Сексуальные контакты в таком состоянии нередко имеют групповой характер [24]. Однако вспышки эмоциональной, физической и сексуальной активности очень скоро истощают силы наркомана и наступает полное изнеможение, импотенция. Этому способствует частое (в 80%) поражение печени; вирусный гепатит С встречается у наркоманов в 30–35%, а гепатит В — в 10% всех случаев [25,27].

За последние годы (1997–1998) проблема ВИЧ/СПИДа и туберкулеза в мире приобретает все большее значение [18,32,43,62].

К концу 1997 г. в мире, по данным экспертов ВОЗ, было инфицировано ВИЧ более 30 млн человек [87]. При этом выявлено учащение связи туберкулеза и ВИЧ-инфекции и обусловленное этим возрастание заболеваемости туберкулезом в Европе и во всем мире [44,74,80]. По данным М.И.Наркевича и соавт. [18], у “инъекционных” наркоманов среди заболеваний, развившихся на фоне ВИЧ-инфекции, преобладает туберкулез: в Испании он составляет 42%, в Португалии — 51%, в России — 57,4%; при этом удельный вес туберкулеза у больных СПИДом вырос в 1998 г. по сравнению с 1992 г. в 3,5 раза [18]. J.E.Malkin и соавт. [62] выявили, что симптоматика и исход заболевания туберкулезом были значительно тяжелее при одновременном инфицировании ВИЧ [4,5]. При этом подчеркивается достаточная эффективность 6-месячной интенсивной терапии туберкулеза у инфицированных ВИЧ [62].

### Диагностика СПИДа

В настоящее время главными критериями в постановке диагноза ВИЧ/СПИДа, кроме клинико-рентгенологических данных, признаны: 1) определение числа CD4<sup>+</sup> — Т-лимфоцитов и 2) “вирусная нагрузка” [25,30].

Новыми являются сведения центров по контролю и предупреждению болезней США: у здоровых людей число CD4-клеток может достигать 1400 в 1 мм<sup>3</sup>;

Таблица 3

**Распространенность в мире “инъекционных” наркоманов, зараженных ВИЧ/СПИДом**  
(по данным Евробюро ВОЗ и ООН по СПИДУ [7,24,35])

Страны и континенты	Число “инъекционных” наркоманов, зараженных ВИЧ/СПИДом		Авторы цитирования
США	50% наркоманов	Инфицированных ВИЧ(+)	А.Г.Рахманова [24]
Латинская Америка	В среднем 19%	То же	То же
Аргентина, Чили	30%	“ ”	“ ”
Бразилия	До 60%	“ ”	“ ”
Китай	До 70%	“ ”	“ ”
Европа	20–30% наркоманов	ВИЧ/СПИД (+)	Евробюро ВОЗ, 1997 [7]
Франция	18–20% наркоманов	СПИД (+)	Н.А.Чайка [35], А.Г.Рахманова
ФРГ	26%	То же	То же
Швейцария	35%	“ ”	“ ”
Польша	40–67%	“ ”	“ ”
Испания	60–70%	“ ”	“ ”
Италия	68–76%	“ ”	“ ”

при ВИЧ-инфекции количество CD4-клеток снижается до 500 в 1 мл и более. При СПИДе число CD4-клеток — менее 200 в 1 мл, что является одним из клинических маркеров СПИДа.

Согласно новой классификации СДС, содержание CD4<sup>+</sup> — Т-лимфоцитов меньше 200 в 1 мкл крови признается диагностическим критерием СПИДа [25]. Новым маркером ВИЧ/СПИДа является также определение “вирусной нагрузки” — количество ВИЧ-1 РНК-копий/мл крови, впервые изученной в Лондоне в 1996 г.; в нашей стране внедрение этой методики в клинику начато в 1997 г. [30]. Установлено, что “вирусная нагрузка” у здоровых ВИЧ-носителей составляет от 500 до 5000 копий/мл, в этот период клинических симптомов еще нет, CD4 — в норме; при 10–30 тыс. копий/мл CD4 также в норме; при 30–100 тыс. копий в 1 мл имеет место ВИЧ-ассоциированный комплекс. И лишь при “вирусной нагрузке” — более 100 тыс. РНК-копий/мл выявляются клинические симптомы СПИДа при CD4 менее 200 клеток в 1 мл [30]. Более подробно обследование больных ВИЧ/СПИДом освещено в нашей обзорной статье в журнале “Пульмонология” [5].

#### Лечение СПИДа, ВИЧ-инфекции у наркоманов

Для лечения СПИДа и ВИЧ-инфекции в 1997 г. был внедрен новый перспективный метод, условно названный три-терапия [25,26,42,52,53], который определяется как путь к надежде [26]. По данным CAESAR, три-терапия, т.е. комбинация из 3 препаратов: криксиван, ретровир (AZT) и эпивир (ЗТС) — является самым эффективным современным методом лечения СПИДа и ВИЧ-инфекции [42]. Криксиван (индинавир) — новый препарат, мощный ингибитор протеазы, подавляющий ВИЧ, появление которого в 1995 г. стало “прорывом в медицине”, так как в принципе меняло стратегию лечения СПИДа. Отныне целью лечения криксиваном стало: 1) снижение концентрации вируса (ВИЧ) в крови и 2) достижение значительного восстановления иммунной системы посредством максимального подавления репликации (воспроизводства) вируса [42].

Оптимальная схема лечения СПИДа при три-терапии, по данным CAESAR [42], R.M.Gulick и соавт. [52], S.M.Hammer и соавт. [53], А.Г.Рахмановой [26], следующая. Криксиван назначают по 800 мг каждые 8 ч, всего 2,4 г/сут, начиная лечение при количестве лимфоцитов CD4 менее 300 клеток в 1 мм<sup>3</sup> [25]; переносимость препарата хорошая. Криксиван применяют как основу комбинированной терапии в сочетании с ретровиром (син. азидотимидин, зидовудин) и эпивиром (син. ЗТС, ламивудин) — антиретровирусными средствами, ингибиторами обратной транскриптазы. Указанные препараты, проникая в инфицированную ВИЧ клетку, блокируют синтез провирусной ДНК, замещая натуральные нуклеозиды во время ее синтеза [26]. Эти препараты использовались и ранее: эпивир по 150 мг 2 раза в день, азидо-

тимидин (ретровир) по 150 мг 4 раза в день [26,28].

В результате применения три-терапии (криксиван, ретровир, эпивир) при СПИДе выявлены снижение смертности на 30–40% [25], стойкое снижение концентрации ВИЧ-1 в крови (“вирусная нагрузка”), улучшение иммунной функции с увеличением числа CD4<sup>+</sup> — Т-лимфоцитов в пределах 100–500 в 1 мл [26,42,52,53] и уменьшение частоты прогрессирования болезни. Стоимость три-терапии высокая — более 1000 долларов ежемесячно, но она продлевает жизнь больных и резко снижает потенциальную опасность их для окружающих [26].

Вопросам профилактики ВИЧ-инфекций у наркоманов посвящены сообщения многих авторов [7,10,11,15,17,23,64]. Превентивная стратегия в проблеме ВИЧ/СПИД у наркоманов подробно изложена А.В.Козловым [10], глобальная перспектива профилактики ВИЧ среди “инъекционных” наркоманов — R.Needle, A.Ball [64].

На 8-й Международной конференции в Париже (23–27 марта 1997 г.) по уменьшению вреда от наркомании установлено, что в Италии применяется метадоновая терапия, в Швейцарии проведен опыт лечения наркоманов инъекциями героина, морфия и метадона, в Великобритании и Франции — реализуется программа обмена и распространения одноразовых стерильных шприцев, игл, презервативов; расширена практика “пероральной” метадоновой терапии, возможность приобретения наркоманами бупренорфина по рецептам [11]. Большая санитарно-просветительская работа проводится и в России. В Москве в 1998 г. создан хоспис для наркоманов с терминальными осложнениями ВИЧ/СПИДа. В книге Е.Г.Мартыничик [15] подробно освещены вопросы борьбы с наркоманией, проблемы и перспективы; при этом указывается, что борьба с наркоманией и ее лечение должны проводиться в трех направлениях: медицинском, социальном и юридическом. Наркоманию как социальную проблему можно решить лишь комплексом социальных мер. Ключевым участком борьбы с “белой смертью” является профилактика [15].

Новой медико-социальной проблемой явилось материнство у женщин, больных ВИЧ/СПИДом, развившейся на фоне расширения эпидемии наркомании в 1996–1997 гг. Важно отметить, что эскалацию ВИЧ/СПИДа вызвало увеличение до 30–50% числа ВИЧ-инфицированных женщин [7,12,25], особенно из числа наркоманок и родившихся (до 80%) инфицированных ВИЧ детей [1,14,24,36,49]. Поэтому ВОЗ были созданы новые программы — “ВИЧ и женщины” и “ВИЧ и дети” [54].

Известно, что первые случаи СПИДа у новорожденных от наркоманок были описаны в США в 1983 г. [71]. К 1987 г. описано уже более 400 случаев СПИДа у детей. Только в 1996 г. в мире 4000 детей в возрасте до 15 лет были инфицированы ВИЧ. Около 90% этих детей получили вирус от своих

ВИЧ-позитивных матерей как во время рождения, так и при грудном вскармливании [27].

К началу 1997 г. в мире зарегистрировано уже более 830 000 случаев ВИЧ/СПИДа у детей. Однако, по оценке экспертов ВОЗ, всего детей, зараженных ВИЧ, более 3 млн [24]. Каждый день 1000 детей заражается ВИЧ [27]. При этом с начала эпидемии более 2 млн ВИЧ-позитивных детей были рождены ВИЧ-позитивными матерями и сотни тысяч детей были заражены ВИЧ при переливании крови, а также половым путем и при употреблении наркотиков [27]. Более 70% детей, больных СПИДом, в США — это дети матерей-наркоманок, введивших наркотики внутривенно [1]. Более 9 млн детей потеряли своих матерей, умерших от СПИДа [27].

У детей СПИД — одна из 6 наиболее частых причин смерти, а в Африке она на первом месте [24]. В Европе не более 20% ВИЧ-позитивных детей доживают до 10-летнего возраста. В Замбии около 50% ВИЧ-позитивных детей умирают в возрасте до 2 лет [27]. Согласно прогнозу Программы ООН по ВИЧ/СПИДу (*UVAIDS*), к 2010 г. младенческая смертность увеличится до 75%, а смертность детей до 5 лет — до 100% [27]. Следовательно, в указанной ситуации рост числа женщин-наркоманок, их материнство и распространение ВИЧ/СПИДа, в их взаимосвязи, становятся все более актуальной социальной проблемой мирового значения [2,12,13].

### Инфицирование детей ВИЧ

Возбудителем ВИЧ-инфекции является ретровирус, известный в настоящее время в Европе, США как ВИЧ-1. У некоторых жителей Африки, пораженных СПИДом, выделили ВИЧ-2 [9,49]. Вирус СПИДа может быть выделен из различных жидкостей организма человека: крови, вагинальных выделений, грудного молока, спермы, слюны, слезной жидкости [30,60,68].

Установлено, что ВИЧ поражает  $CD4^+$  — Т-лимфоциты, нарушает функции В-лимфоцитов, клеток моноцитарно-макрофагального ряда. К другим нарушениям иммунной системы у детей с ВИЧ-инфекцией относятся: повышение уровня циркулирующего тимозина  $\alpha_1$ , снижение уровня циркулирующего тимулина и уменьшение секреции интерферона и интерлейкина-2, нарушается также активность Т-киллеров [49]. Потенциальными факторами, способствующими клиническим проявлениям ВИЧ-инфекции, являются генетическая предрасположенность, наличие сопутствующих заболеваний, вызванных мегаловирусом и вирусом Эпштейна-Барра, гипотрофия и др. [37,49].

Инфицирование детей происходит в основном тремя путями: внутриматочно — 80% (передается “вертикально” через плаценту и “горизонтально” через вагинальные пути); при переливании крови — 12% и через продукты крови (фактор VIII) — 5% [1]. Так как в большинстве случаев у детей имеется врожденная ВИЧ-инфекция, данный диагноз устанавлива-

ют в 50% случаев уже в возрасте до 1 года, в 82% — в возрасте до 3 лет [49,75].

Клинические проявления СПИДа у детей, инфицированных матерью, манифестируют уже на 1-м или 2-м году жизни [1,41,55,73]. Симптомы заболевания появляются у детей, как правило, в возрасте 4–6 мес [40]. При этом лимфаденопатия и гепатоспленомегалия проявляются у детей с ВИЧ-инфекцией сразу же после рождения, а в возрасте 0–1 мес у них нередко развиваются инфекционные заболевания [49].

У детей, инфицированных при гемотрансфузиях, период времени между переливаниями крови и установлением диагноза ВИЧ-инфекции составляет в среднем 19,5–24 мес [33,49], у детей грудного возраста — в среднем 8 мес [55].

Клинически к наиболее тяжелым проявлениям ВИЧ-инфекции у детей относится энцефалопатия [40,41,70]. Другим характерным проявлением ВИЧ-инфекции у детей является лимфоцитарно-интерстициальная пневмония; саркома Капоши встречается редко, лишь у 4% детей, инфицированных ВИЧ [49].

Изучение путей заражения ВИЧ детей показало, что 75–80% ВИЧ-инфицированных детей получили вирус “вертикально” — от матери к ребенку в процессе вынашивания беременности, родов или вскармливания грудью; до 15% были заражены при переливании крови, а 5% — во время лечения по поводу гемофилии и других нарушений свертывающей системы крови [1,24,49].

В литературе имеются сообщения о случаях передачи ВИЧ через материнское молоко и при кормлении ребенка грудью [19,20,45,50,55,88]. В.В.Покровский и К.Л.Сервецкий [19] указывают на случаи передачи ВИЧ от инфицированной женщины ребенку при грудном вскармливании [88] и рекомендуют предупредить возможность распространения ВИЧ через грудное молоко, проверяя на антитела к ВИЧ его доноров и кормилиц при грудном вскармливании. В.В.Покровский и соавт. [20] сообщили также о впервые обнаруженных случаях — инфицирования 7 женщин от зараженных ВИЧ детей при кормлении их грудью. Исследования показали, что ВИЧ может передаваться женщинам во время кормления грудью зараженного ребенка; при этом вероятность заражения повышается при наличии у матери поврежденных соска, а у ребенка — воспалительных процессов в полости рта [6,12,20,50]. Вероятность передачи ВИЧ матерям от их зараженных детей вполне реальна, так как при этом имеет место длительное соприкосновение слизистой рта ребенка и соска матери, который снабжен густой сетью кровеносных и лимфатических сосудов, причем в период беременности и лактации лимфатические пути значительно расширяются [20]. Кроме того, в литературе имеются единичные сообщения о возможности передачи вируса СПИД посредством укуса [1,77]. J.R.Shirley, S.A.Ross [77] описали случай нанесения укусов своим четверем здоровым братьям и сестрам ребенком 3

лет с внутриутробным инфицированием ВИЧ, вiremией ВИЧ и клиническими проявлениями пара-СПИДа. При обследовании через 6 и 12 мес сероконверсии не выявлено, клинически дети оставались здоровыми. В литературе описано более 30 случаев нанесения укусов здоровым людям больными СПИД, но лишь в одном из них наступила сероконверсия через 6 мес [77]. Следовательно, риск инфицирования СПИДом при укусах инфицированными детьми раннего возраста очень мал.

Заражение вирусом ВИЧ при трансфузиях крови [59,60,63,65,85] и при гемофилии [51,57] также нашло отражение в литературе.

*J.Ward* и соавт. [85], изучая историю развития заражения ВИЧ, вызванного переливанием крови доноров, обследовали 694 реципиента после переливания крови от 112 доноров, у которых в более позднем периоде развился СПИД, и от 31 донора, у которых в последующем периоде обнаружили ВИЧ (+). Авторами было установлено, что СПИД развился у 49% реципиентов крови от доноров, зараженных ВИЧ (95% доверительный интервал, 36–62%) в течение 7 лет от момента заражения. Степень риска будет выше в тех случаях, когда у донора СПИД развился вскоре после взятия у него крови [85].

*I.Kone* и соавт. [59] выявили заражение вирусом ВИЧ при трансфузии крови у детей 2–19 лет с различными заболеваниями. *P.E.Manconi* и соавт. [63], изучая инфицирование ВИЧ при многократных переливаниях крови, считают, что латентный период у лиц со СПИДом, развившимся вследствие переливания крови, может составить до 5 лет [63].

В связи с изложенным, дату 1 августа 1998 г. можно считать началом массового обследования доноров крови на ВИЧ в центрах переливания крови [59].

Заражение ВИЧ у больных гемофилией в связи с назначением гемопрепаратов также нашло отражение в нескольких публикациях [51,57]. Так, по данным *J.J.Goedert* и соавт. [51], проспективное изучение заражения ВИЧ-1 и развития СПИДа у лиц с гемофилией свидетельствует о том, что риск развития СПИДа имеет непосредственную связь с возрастом больных: в возрасте с 1 года до 17 лет наблюдалась низкая частота развития СПИДа при отсутствии анти-p24 [51].

СПИД у детей в России свою историю ведет с заражения детей в медицинских учреждениях Волгограда, Элисты и Ростова-на-Дону, по-видимому, за счет вливания зараженной крови и медицинских манипуляций нестерильными шприцами, что создало нозокомиальный очаг инфекции ВИЧ [20,24,34], который вскоре был ликвидирован.

СПИД у детей, как и у взрослых, проходит три стадии развития: 1) асимптоматическое носительство; 2) СПИД-родственный комплекс; 3) СПИД [1]. Особенность заключается в том, что латентный период у детей более короткий, а клиническая картина СПИДа более злокачественна и труднее поддается лечению [12,33].

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей представляет определенные трудности, так как в первые 14 нед в крови у детей находятся материнские антитела к ВИЧ. Как указывают *S.Blanche* [40], *V.Wahn* и соавт. [84], единственным достоверным и новым диагностическим критерием является прямое выявление ВИЧ. Перспективы для раннего выявления ВИЧ открываются с введением методики гибридизации ДНК-вируса в клиническую практику [40]. Гибридизация *in situ* с определением ДНК, специфичной для ВИЧ, позволила выявить последовательность ВИЧ-генома в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови. Она осуществлялась с помощью панели, на которой определялась вирусспецифическая РНК по методу *Харпер* и соавт. Это использовалось в качестве теста для выявления ВИЧ у новорожденных от матерей, инфицированных ВИЧ [84]. Полученные данные свидетельствуют о том, что определение РНК ВИЧ методом гибридизации является более чувствительным, чем определение антигенов ВИЧ [84]. Для лечения СПИДа и ВИЧ-инфекции в 1997 г. был внедрен новый метод три-терапии, описание которого изложено выше.

#### Особенности материнства у женщин, инфицированных ВИЧ/СПИДом

Известно, что 50% детей, рожденных от инфицированных ВИЧ матерей [71], а за последние годы, к 1997 г., — уже 75–80% детей [24,54,86], являются также инфицированными ВИЧ. Большинство детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, имели врожденный ВИЧ/СПИД. Это подтверждается тем, что ВИЧ переходит через плаценту и на 15-й неделе беременности (гестации) ВИЧ может быть выделен из амниотической жидкости и клеток плода, полученных путем амниоцентеза [13,40,66,71]. Как указывают многие авторы [24,36,46,54], ВИЧ-инфекция у детей в возрасте до 13 лет в 80% пре- или перинатального происхождения (т.е. развивается внутриутробно как врожденная ВИЧ-инфекция).

Основными путями инфицирования ВИЧ у детей являются: 1) трансплацентарная передача вируса от матери плоду (почти 80% всех известных случаев СПИДа у детей), которая подробно изучена *Л.Бэк* и *К.Ян* [2,83]; 2) инфицирование через продукты крови (в 10% случаев — реципиентов крови и в 5% — больных гемофилией) [38,61]. Важно отметить, что серопозитивность по антителам к ВИЧ у женщин варьирует от 0,01% (у женщин доноров) до 60% у женщин, употребляющих наркотики внутривенно.

Возможность трансмиссии ВИЧ от матери к ребенку достоверна. В заражении реальную опасность представляют только кровь, продукты крови, сперма [47,79], влагалищные выделения и грудное молоко. Основными путями передачи ВИЧ являются сексуальный, парентеральный, перинатальный [36,69]. Из возможных путей передачи вируса от матери к ребенку следует отметить трансплацентарный, в про-

цессе рождения плода, после рождения через грудное молоко и при тесном контакте матери и ребенка [20,36,48]. Опасность трансплацентарного пассажа ВИЧ составляет, по данным разных авторов, от 30 до 50% независимо от принадлежности женщин к различным группам риска. Риск повышается до 65% при клинических проявлениях инфекции ВИЧ. Практически важно знать, что всякая женщина при серопозитивности ВИЧ (+) является потенциальным переносчиком ВИЧ [40].

Кроме того, не исключена возможность, что беременность ускоряет проявления СПИДа [34,71]. На течение родов СПИД не влияет. Для уменьшения риска передачи ВИЧ в процессе родов новорожденным проводят кесарево сечение, поскольку контакт плода с кровью матери становится в этом случае минимальным [71].

У новорожденных различают два типа клинических проявлений инфекции, вызванной ВИЧ: 1-й характеризуется резкой задержкой развития и появлением пневмонии, вызванной пневмоцистой, в течение первых 6 мес жизни. При 2-м типе развитие ребенка в первые месяцы жизни нормальное и СПИД проявляется оппортунистическими инфекциями, чаще всего герпесом или цитомегаловирусом. Симптомы появляются к 15 мес. Большинство больных детей умирают к 36 мес [71]; 50% детей, рожденных от инфицированных ВИЧ матерей, умирают в течение 2 лет жизни [71,76]. Клиническими признаками СПИДа у новорожденных являются потеря массы тела, задержка физического развития, анемия, хроническая диарея, интерстициальная пневмония.

Диагностика носительства ВИЧ у новорожденных представляет значительные трудности. Наличие у ребенка антител к ВИЧ может быть следствием пассивного трансплацентарного переноса материнских антител, которые обычно исчезают к 14-й недели жизни [71]. Внутриутробная передача инфекции начинается обнаруживаться к 15-й неделе беременности [8]. Окончательный диагноз у новорожденных раннего периода может быть поставлен только в случае обнаружения ВИЧ в культуре клеток или при выполнении специфических ДНК-тестов на выявление генома вирусов в лимфоцитах ребенка. В более позднем возрасте наличие антител к ВИЧ, особенно в высоком титре, или выделение вируса из лимфоцитов периферической крови является основой диагноза [40,55,58,67,71,84].

#### **Лечение беременных ВИЧ-инфицированных женщин и новорожденных азидотимидином**

Для уменьшения перинатальной трансмиссии ВИЧ в начале 90-х годов было предложено использовать азидотимидин — АЗТ (син. зидовудин, ретровир). Путем специальных исследований установлено, что уровень перинатальной трансмиссии уменьшается при этом в 4 раза [24].

Длительный прием АЗТ полезен не только беременным ВИЧ-инфицированным женщинам, но и их детям [39,81]. Новорожденным рекомендуется получать его спустя 24 ч после рождения. ВИЧ-позитивным беременным женщинам наиболее рационально назначать АЗТ с 14-й недели беременности для предупреждения прогрессирования ВИЧ-инфекции и ее профилактики у новорожденного.

Схема лечения АЗТ: внутрь 100 мг 5 раз, начиная с 14–34 нед беременности и вплоть до родов; в период родов АЗТ назначается внутривенно в дозе 2 мг/кг массы тела в 1-й час, а затем по 1 мг/кг массы тела каждый час вплоть до родов; новорожденному показано назначение АЗТ внутрь в сиропе 2 мг/кг массы тела каждые 6 часов (в течение первых 6 нед жизни, начиная с 8–12 ч после рождения) [24]. При появлении резковыраженных нейтропении и анемии и значительном повышении уровня трансаминазы необходимо временно, до улучшения, отменить прием АЗТ [24].

Основные профилактические мероприятия при ВИЧ/СПИДе включают: мониторинг — ежемесячное обследование матерей и детей гинекологом, педиатром, инфекционистом [24]. В группах высокого риска возникновения СПИДа (наркоманы, проститутки, бисексуалы) серологические исследования на ВИЧ следует проводить каждые 6 мес [40]. Рекомендуется также серологический скрининг доноров и кормилиц грудью детей.

Женщинам, инфицированным ВИЧ, целесообразно прерывание беременности [49,55], запрещение кормления грудью [6,12,55], а в период родов — кесарево сечение [6,55]. ВОЗ рекомендует широко использовать презервативы, контрацептивы, разъяснительную работу [71]. Для стерилизации и дезинфекции медицинских инструментов предпочтительнее метод автоклавирования (121°C в течение 20 мин) или кипячение (100°C) [1,6]. Важно отметить, что ВИЧ неустойчив к воздействию различных факторов внешней среды: высоким температурам (при 56°C инактивируется в течение 20 мин), этиловому спирту, 0,2% гипохлориду натрия, ацетону, 50% эфиру [6].

По данным *J.Tricoire* и соавт. [81] *M.F.Rogers* и соавт. [72], А.Г.Рахмановой [24], риск внешнего инфицирования ВИЧ столь незначительный, что инфицированные дети могут жить нормальной жизнью в семье и коллективе при условии соблюдения элементарных правил личной гигиены [81]. При обычном домашнем контакте ребенок с ВИЧ (+) не опасен для окружающих [24,72]. Мировой опыт свидетельствует, что даже в результате многолетнего тесного контакта в быту ВИЧ-инфицированные дети не способны заразить вирусом СПИДа тех, кто за ними ухаживает [24].

Хочется верить, что решение проблем внутриутробного инфицирования ВИЧ позволит оградить еще не жившего на земле человека от этого страшного заболевания — СПИДа — “чумы XXI века”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брызгунов И.П. // Вопр. охр. мат.- 1989.- № 2.- С.48-51.
2. Бэк Л., Ян К. // Акуш и гин.- 1990.- № 12.- С.48-50.
3. ВОЗ. Сер. "СПИД" (11). Глобальная стратегия борьбы со СПИДом.- Женева, 1994.- С.18-19.
4. Волкова К.И. // Клин. мед.- 1992.- № 3-4.- С.64-66.
5. Волкова К.И., Кокосов А.Н. // Пульмонология.- 1997.- № 4.- С.86-91.
6. ВИЧ-инфекция у детей: (Метод. рекомендации) / Воротынцева А.Б., Тимина В.П., Учайкин В.Ф. и др.- М., 1990.
7. Громыко А.И. // Профилактика ВИЧ-инфекций у наркома- нов: Семинар Евробюро ВОЗ.- СПб, 1997.- С.7, 12-19.
8. Дмитриев В.И., Платонова Т.Н. // Вопр. охр. мат.- 1991.- № 9.- С.3-8.
9. Кессель И.П., Пуринь В.И. // Там же.- 1989.- № 10.- С.57-61.
10. Козлов А.П. // Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родств. пробл.- 1998.- Т.2, №1.- С.3-10.
11. Комитет экспертов ВОЗ по лекарственной зависимости: 28-й докл. Сер. техн. докл. № 836.- Женева; ВОЗ, 1994.- С.14, 42, 56-62.
12. Кузнецова И.И., Покровский В.В. // Мед. помощь.- 1993.- № 5.- С.15-19.
13. Кулаков В.И., Ванько Л.В., Сухих Г.Г. // Акуш. и гин.- 1989.- № 6.- С.7-9.
14. Лалаянц И.Э., Милованова Л.С. // Педиатрия.- 1989.- № 6.- С.96-101.
15. Мартынич Е.Г. (ред.) Борьба с наркоманией, проблемы и перспективы.- Кишинев: Штинца, 1990.- С.9, 59-72.
16. Наркевич М.И. // СПИД, секс, здоровье.- 1997.- № 2 (22).- С.31; № 3 (23).- С.27.
17. Наркевич М.И. // Предупреждение ВИЧ и других инфекци- онных заболеваний среди наркоманов: Тез. докл. Рос.-Америк. совещания.- СПб, 1997.- С.7.
18. Наркевич М.И., Фролова О.П., Кочетков Н.К. // Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родств. пробл.- 1998.- Т.2, № 1.- С.76-79.
19. Покровский В.В., Сервецкий К.Л. // Журн. микробиол.- 1988.- № 12.- С.59-62.
20. Покровский В.В., Ерамова И.Ю., Кузнецова И.И. и др. // Там же.- 1990.- № 3.- С.23-26; № 4.- С.17-23.
21. Покровский В.В. // Мед. помощь.- 1993.- № 5.- С.4-5, 20.
22. Покровский В.В. // СПИД, секс, здоровье.- 1997.- № 3 (23).- С.2.
23. Пятницкая И.Н. Наркомания: (Руководство для врачей).- М., 1994.- С.186-206.
24. Рахманова А.Г. (ред.) // СПИД, секс здоровье.- 1997.- № 1 (21).- С.24,27; № 2 (22).- С.26,30; № 3 (23).- С.1,3.
25. Рахманова А.Г. // Международный медико-биологический конгресс по СПИДу.- СПб, 1997.- №3079.
26. Рахманова А.Г. // Мир медицины.- 1997.- № 8.- С.47-48.
27. Рахманова А.Г., Волкова Г.В., Фролова О.П. и др. // Акту- альные вопросы ВИЧ-инфекции: Сб. материалов Междунаро- дной конф.- СПб, 1997.- С.111-112.
28. Рытик П.Г. // Клин. мед.- 1997.- № 1.- С.5-10.
29. Савченко И.Г., Покровский В.В. // Мед. помощь.- 1993.- № 5.- С.19-21.
30. Сизова Н.В., Новикова В.А., Маслов В.П. и др. // Междуна- родный медико-биологический конгресс по СПИДу.- СПб, 1997.- № 2047.
31. Ураков И.Г., Мирошниченко Л.Д. Современные тенденции в распро- страненности наркомании в мире: Обзор. информ.- М., 1989.- Вып. 1.- С.1-25, 38-44.
32. Фролова О.П., Дукарский Б.Г., Приймак А.А. и др. // Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родств. пробл.- 1998.- Т.2, № 1.- С.80-83.
33. Хаитов Р.М., Хахалин Л.Н., Порховатый С.Я. и др. // Им- мунология.- 1987.- №6.- С.54-58.
34. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Матвеев С.А., Кожемякин Л.А. // Воп- росы. охр. мат.- 1990.- Т.35, № 10.- С.3-7.
35. Чайка Н.А., Рахманова А.Г. ВИЧ/СПИД горячая линия.- СПб, 1994.- С.53,54, 67-68.
36. AIDS and the Newborn: Report on a WHO Consultation 9-10 april 1987.- Copenhagen, 1987.- P.20.
37. Amman A.J., Wara D.W., Dritz S.et al. // Lancet.- 1983.- Vol.1.- P.956-958.
38. Apperley J.F., Rice S.J., Hewitt P. et al. // Europ. J. Haematol.- 1987.- Vol.39, № 2.- P.185-189.
39. Balis F.M., Pizzo Ph.A., Eddy J. et al. // J. Pediat.- 1989.- Vol.114, № 5.- P.880-884.
40. Blanche S. // Ann. Pediat.- 1989.- Vol.36, № 6.- P.400-402.
41. Bunikowski R., Koch M.A. // Sozialpadiatrie.- 1988.- Bd 10, № 12.- S.886-890.
42. CAESAR Coordinating Committee // Lancet.- 1997.- Vol.349, № 9063.- P.1413-1421.
43. Cavalcante S. et al. // Int. J. Tubercul. Lung Dis.- 1997.- Vol.1, № 2.- P.170-174.
44. Chretien J. // Europ. Respir. J.- 1995.- Vol.8.- Suppl. 20.- P.617-619.
45. Daniels V.G. AIDS: The Acquired Immune Deficiency Syndrome.- Lancaster, 1987.
46. Echeverria Lecuona J., Oliveros Vela M., Cilla Equiluz G. et al. // An. esp. Pediat.- 1989.- Vol.30, № 6.- P.429-431.
47. Ellrodi A., d'Almeida M., Guetard D. et al. // Contracept. Fertil. Sex.- 1988.- Vol.16, № 7-8.- P.550-551.
48. Espanol Boren T., Curell Aquila N., Bertran Sanges I.M. et al. // An. esp. Pediat.- 1989.- Vol.30, № 4.- P.265-268.
49. Falloon J., Eddy J., Wiener L., Pizzo Ph.A. // J. Pediat.- 1989.- Vol.114, № 1.- P.1-30.
50. Geddes A. // Brit. med. J.- 1986.- Vol.292.- P.711-712.
51. Goedert J.J., Kessler C.M., Aledort L.M. et al. // New Engl. J. Med.- 1989.- Vol.321, № 17.- P.1141-1148.
52. Gulick R.M., Mellors J.W., Havlir D. et al. // Ibid.- 1997.- Vol.337, № 11.- P.734-739.
53. Hammer S.M., Sovires K.E., Hughes M.D. et al. // Ibid.- P.725-733.
54. Hoger P., Belohradsky B.H., Debatin K.M. et al. // Mschr. Kinderheilk.- 1990.- Bd 138, № 2.- S.91-93.
55. Hohenauer L., Tulzer W. // Wien. med. Wschr.- 1988.- Bd 138, № 19-20.- S.520-523.
56. Hunnekens H. // Off. Gesundh.-Wes.- 1986.- Bd 48, № 8.- S.404-407.
57. Jason J.M., Stehr-Green J., Holman R.C., Eyatt B.L. // Pediatrics.- 1988.- Vol.82, № 4.- P.565-570.
58. Johnson J.P., Nair P., Hines S.E. et al. // Amer. J. Dis. Child.- 1989.- Vol.143, № 10.- P.1147-1153.
59. Kone I., Michel G., Thuret I. et al. // Arch. franc. Pediat.- 1989.- Vol.46, № 7. - P.499-502.
60. Leikola J. // AIDS: The Safety of Blood and Blood Products.- Chichester, 1987.- P.253-259.
61. Lowe G.D.O. // Scot. med. J.- 1987.- Vol.32, № 4.- P.109-111.
62. Malkin J.E. et al. // Int. J. Tubercul. Lung Dis.- 1997.- Vol.1, № 1.- P.68-74.
63. Manconi P.E., Dessi C., Sanna G. et al. // Europ. J. Pediat.- 1988.- Vol.147, № 3.- P.304-307.
64. Needle R., Ball A. // Prevention of HIV and other Infectious Diseases Among Drug Addicts: Abstracts US-Russia Bilateral Workshop, Oct. 6-8 1997.- St Petersburg, 1997.- P.34.
65. Ongaro G., Bianchi L.Ch. // AIDS and Blood Transfusion.- Turin, 1986.- P.67-70.
66. Peckham C.S., Senturia V.D., Ades A.E. // Brit. J. Obstet. Gynaecol.- 1987.- Vol.94, № 5.- P.403-407.
67. Peckham C.S., Tedder R.S., Briggs M. et al. // Lancet.- 1990.- Vol.335, № 8688.- P.516-519.
68. Peterman T.A. // Wld J. Surg.- 1987.- Vol.11, № 1.- P.36-41.
69. Peterman T.A., Stoneburner R.L., Allen J.R. et al. // J.A.M.A.- 1988.- Vol.259, № 1.- P.55-58.
70. Price D.B., Inglese C.M., Jacobs J. et al. // Pediat. Radiol.- 1988.- Vol.18, № 6.- P.445-448.
71. Ramachandran P. // Indian J. Pediat.- 1988.- Vol.55, № 3.- P.341-351.

72. Rogers M.F., White C.R., Sanders R. et al. // Pediatrics.— 1990.— Vol.85, № 2.— P.210–214.
73. Rubinstein A., Bernstein L. // Clin. Immunol. Immunopathol.— 1986.— Vol.40, № 1.— P.115–121.
74. Schwoebel V., Delmas M.C., Ancelle-Pare R.A., Brunei J.B. // Tubercle.— 1995.— Vol.76, № 4.— P.281–285.
75. Scott G.B., Buck B.E., Leterman I.G. et al. // New Engl. J. Med.— 1984.— Vol.310, № 2.— P.76–81.
76. Scott G.B., Hutto C., Makuch R.W. et al. // Ibid.— 1989.— Vol.321, № 26.— P.1791–1796.
77. Shirley J.R., Ross S.A. // J. Pediat.— 1989.— Vol.114, № 3.— P.425–427.
78. Silberner J. // Us News Wld Rep.— 1988.— 29 Febr.— P.56–59.
79. Stewart G.J., Cunningham A.L., Driscoll G.L. et al. // Lancet.— 1985.— Vol.2, № 8455.— P.581–584.
80. Tanne J.H. // Brit. med. J.— 1992.— Vol.305, № 6847.— P.209.
81. Tricoire J., Robert A., Berrebi A. et al. // Arch. franc. Pediat.— 1989.— Vol.46, № 6.— P.401–403.
82. Vlahov D. // Prevention of HIV and other Infectious Diseases Among Drug Addicts: Abstracts US-Russia Bilateral Workshop, Oct. 6–8, 1997.— St Petersburg, 1997.— P.5.
83. Volker W., Rudiger von K. // Sozialpadiat. Prax. Klin.— 1986.— Bd 8, № 8.— S.518–526.
84. Wahn V., Sauer S., Vollbach S. et al. // Europ. J. Pediat.— 1990.— Vol.149, № 5.— P.330–332.
85. Ward J.W., Timothy M.D., Bush J. et al. // New Engl. J. Med.— 1989.— Vol.321, № 14.— P.947–952.
86. Weber D.J., Redfield R.R., Lemon S.M. // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 1986.— Vol.155, № 2.— P.235–240.
87. Weekly Epidemiological Record (WHO).— 1997.— Vol.72, № 48.— P.357–364.
88. Ziegler J.B., Cooper D.A., Johnson R.O., Gold J. // Lancet.— 1985.— Vol.1, № 8434.— P.896–898.

Поступила 12.10.98

## Лекции

©БАЛАБОЛКИН И.И., 2001

УДК 616-056.3-053.2-085.218.2

И.И.Балаболкин

### ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТРЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У ДЕТЕЙ

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Антигистаминные препараты находят широкое применение в лечении аллергических реакций и болезней. Высвобождаемый из тучных клеток и базофилов в процессе их активации гистамин участвует в реализации ранней фазы аллергического ответа и способствует формированию его поздней фазы. Гистамин вызывает расширение периферических сосудов, отек тканей, с воздействием гистамина связано возникновение зуда кожи и слизистой оболочки носовых ходов, ринореи, он принимает участие в развитии бронхообструктивного синдрома. Блокируя  $H_1$ -рецепторы для гистамина, антигистаминные препараты тормозят развитие IgE-опосредуемой аллергической реакции и способствуют уменьшению выраженности клинических проявлений аллергии.

При острых аллергических состояниях у детей в педиатрической практике наиболее часто используются антигистаминные препараты 1-го поколения (супрастин, пипольфен, димедрол). Другие антигистаминные препараты этой группы лекарственных со-

единений (перитол, фенкарол, бикарфен), помимо способности блокировать  $H_1$ -рецепторы, обладают и антисеротониновым действием. Супрастин наиболее часто используется для купирования острых аллергических состояний у детей.

Супрастин (хлоропирамина гидрохлорид) является производным этилендиамина. Кроме способности связывать  $H_1$ -гистаминовые рецепторы, супрастин обладает антагонистическим действием на мускариновые, холинергические, альфа-адренергические и серотонинергические рецепторы, действует как местный анестетик. Он легко проникает через гематоэнцефалический барьер и при взаимодействии с центральной нервной системой оказывает седативное действие. На основе изучения фармакокинетики супрастина установлено, что время полужизни ( $T_{1/2\beta}$ ) этого препарата составляет  $22,0 \pm 6,0$  ч, количество препарата, связанное плазмой, равно 69–72%, предполагаемый объем распределения составляет  $5,9 \pm 0,9$  л на 1 кг массы. После приема внутрь су-

прастин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация его в крови достигается в течение первых 2 ч, терапевтический уровень данного препарата сохраняется на протяжении 4–6 ч.

Клемастин относится к антигистаминным средствам из группы бензгидрильных эфиров. После приема внутрь максимальная концентрация препарата достигается через 2–4 ч, антигистаминная активность тавегила достигает максимума через 5–7 ч, сохраняется в течение 10–12 ч.

Наиболее часто антигистаминные препараты 1-го поколения в педиатрической практике используются для снятия острых проявлений атопического дерматита у детей. Супрастин назначают внутрь 2–3 раза в день в разовой дозе детям 1–12 мес по 6,25 мг (1/4 таблетки), от 1 года до 6 лет по 1/3 таблетки, 7–14 лет по 12,5 мг (1/2 таблетки). Продолжительность курса лечения супрастином при данном заболевании составляет 1,5–3 нед. Назначение супрастина способствует уменьшению зуда, отечности и эритемы пораженных участков кожи, улучшению сна. У детей с тяжелым обострением атопического дерматита (большая площадь поражения кожи, преобладание экссудативного компонента воспаления, мучительный зуд) может быть задействован парентеральный путь введения супрастина, при этом препарат вводится внутримышечно 2 раза в день (утром и вечером). Наиболее эффективно при данном заболевании сочетанное применение антигистаминных препаратов, топических глюкокортикостероидов при элиминации неспецифических и аллергенных триггерных факторов.

Крапивница относится к распространенным аллергическим заболеваниям в детском возрасте. Острая крапивница характеризуется возникновением зудящих папулезных высыпаний на коже. Аллергический отек Квинке может возникнуть либо одновременно с крапивницей, либо быть изолированным проявлением. Тяжелым проявлением аллергического отека является отек гортани, проявляющийся клиническими признаками стеноза верхних дыхательных путей. Возникновение крапивницы и отека Квинке в значительной мере связано с выделением тучными клетками и базофилами большого количества гистамина, в связи с этим назначение большим с данной патологией антигистаминных препаратов является первоочередным при оказании неотложной помощи. При небольшом количестве элементов крапивницы супрастин назначается внутрь, в случаях генерализованной крапивницы этот препарат вводится внутримышечно. Парентеральный путь введения антигистаминных препаратов предпочтителен и при возникновении отека Квинке. В случаях развития отека гортани больным, помимо антигистаминных препаратов, следует парентерально вводить адреналин и глюкокортикостероиды. После снятия острой крапивницы и аллергического отека больным может быть проведен короткий, в течение 5–7 дней, курс лечения су-

прастином внутрь.

Аллергический ринит принадлежит к числу частых проявлений аллергии у детей. Развитие сезонного аллергического ринита обуславливается сенсibilизацией к пыльце деревьев (березы, ольхи, дуба, лещины), злаковых трав (ежи, овсяницы, тимофеевки), сложноцветных (подсолнечника, полыни, лебеда, циклахины, амброзии), при этом у большинства детей с сезонным аллергическим ринитом развивается одновременно и сезонный аллергический конъюнктивит. Круглогодичный аллергический ринит чаще всего вызывается сенсibilизацией к аллергенам домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, домашних животных (кошки, собаки), плесневых грибов, тараканов, сухого корма для рыб, у некоторых детей наблюдается пищевая и лекарственная сенсibilизация в возникновении аллергического ринита. При обострении аллергического ринита назначение антигистаминных препаратов 1-го поколения (супрастина), так и 2-го (кларитина, зиртека, кестина) и 3-го поколения (телфаста) способствует с 1–2 дня лечения значительному уменьшению симптомов аллергического ринита (чихание, риноррея, зуд в носу, улучшение назальной проходимости, восстановление обоняния, слуха), уменьшению гиперемии и отека конъюнктивы. Полное восстановление назальной проходимости и исчезновение симптомов аллергического конъюнктивита отмечается к 7–10-му дню лечения. При аллергическом рините более эффективно лечение сочетанным применением антигистаминных препаратов и деконгестантов (отривина, галазолина, санорина и др.). В случаях выраженных обострений аллергических ринитов у детей эффективным может быть применение топических антигистаминных препаратов (аллергодил, гистимет).

Помимо сезонного аллергического ринита и сезонного аллергического конъюнктивита, антигистаминные препараты достаточно эффективны и при других проявлениях поллинозов (аллергическом фаринголарингите, крапивнице, аллергическом отеке, обусловленном пыльцевой сенсibilизацией, аллергическом дерматите).

Назначение супрастина помогает купировать и такие кожные проявления аллергии, как фиксированные дерматиты и полиморфные сыпи медикаментозного происхождения, фотодерматозы, контактный дерматит, стропулюс.

Назначение антигистаминных препаратов является обязательным в случаях возникновения системных аллергических реакций, наиболее тяжелым проявлением которых является анафилактический шок. Чаще всего развитие анафилактического шока у детей обуславливается сенсibilизацией к пенициллину и другим антибиотикам, известны случаи анафилактического шока при введении витаминов группы В, анестетиков, при назначении неспецифических противовоспалительных препаратов, АКГГ, гамма-

глобулина, гетерологических сывороток. Описаны случаи анафилактического шока на укус ядовитых змей, насекомых, после приема пищевых продуктов, введения вакцин. Отмечаемые при анафилактическом шоке спазм гладкой мускулатуры внутренних органов, расширение периферических сосудов с последующим развитием венозного, артериального стаза, гемолиза и недостаточности кровообращения, резкое повышение проницаемости сосудов с последующим возникновением отека органов являются прежде всего следствием высвобождения из эффекторных органов медиаторов аллергического воспаления (гистамин, простагландины, лейкотриены). При проведении противошоковых терапевтических мероприятий, помимо парентерального введения адреналина и глюкокортикостероидов, с целью предупреждения дальнейшего негативного влияния гистамина на ткани больному вводят внутримышечно или внутривенно супрастин. После выведения из критической ситуации детям, перенесшим анафилактический шок, следует провести курс лечения супрастином внутрь продолжительностью от 1,5 до 2 нед.

Системные аллергические реакции в виде сывороточной болезни или подобных ей реакций могут возникнуть после введения ребенку с лечебной или профилактической целью чужеродных антиоксидантных сывороток, а также после назначения пенициллина, сульфаниламидов. Клинически сывороточная болезнь обычно проявляется повышением температуры, увеличением лимфатических узлов, кожными высыпаниями, поражением сосудов почек, слизистых оболочек. В комплексной терапии детей с проявлениями сывороточной болезни назначение антигистаминных препаратов, в частности супрастина, в виде курсового лечения до 1,5–2 нед способствует обратному развитию сывороточной болезни.

Возникновение острых токсико-аллергических реакций (токсикодермия, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла) чаще всего является следствием непереносимости лекарственных препаратов (антибиотиков пенициллинового ряда, левомицетина, сульфаниламидов, нестероидных противовоспалительных препа-

ратов, антиконвульсантов) и пищевых продуктов. Развитие острых токсико-аллергических реакций связано с IgE-опосредуемыми, иммунокомплексными и клеточно-опосредуемыми иммунопатологическими реакциями, при этом в патогенезе этой патологии существенно значение гистамина, выделяемого эффекторными клетками. Парентеральное введение антигистаминных препаратов (супрастин, пипольфен) больным с острыми токсико-аллергическими реакциями может способствовать обратному развитию аллергического воспаления [3].

Течение бронхиальной астмы в 70% случаев сопровождается аллергическим ринитом, у 33% детей, больных бронхиальной астмой, выявляются признаки атопического дерматита. При обнаружении указанных сопутствующих заболеваний назначение антигистаминных препаратов способствует уменьшению их проявлений. В случаях возникновения приступов бронхиальной астмы у детей после назначения лекарственных средств и приема пищевых продуктов, помимо ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов, больные получали антигистаминные препараты (супрастин, кларитин, зиртек), что может ускорить снятие симптомов бронхиальной астмы.

При проведении профилактических прививок детям с аллергическими заболеваниями (бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, атопическим дерматитом, сочетанными проявлениями бронхиальной астмы и атопического дерматита) назначение антигистаминных препаратов внутрь в течение 2 дней до и 5–7 дней после вакцинации снижает риск обострения аллергического процесса.

В случаях указаний в анамнезе больных на развитие в прошлом системных аллергических реакций супрастин следует вводить парентерально за 1 ч до введения вакцины.

При назначении в возрастных дозах переносимость антигистаминных препаратов у детей с аллергическими заболеваниями в большинстве случаев хорошая. У ряда больных отмечается седативное действие при их применении, которое может быть уменьшено снижением дозы антигистаминного препарата.

А.Л.Верткин, Е.А.Прохорович (Москва)

## ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РОВАМИЦИНА

Скоро исполнится 50 лет как был создан спирамицин — антибиотик из группы макролидов. В нашей стране он зарегистрирован под названием "ровамицин". Несмотря на почтенный возраст ровамицин продолжает широко использоваться в клинической практике, успешно выдерживая конкуренцию с другими антибактериальными препаратами, в том числе и с "новыми" макролидами, при этом интерес к нему в последние годы даже возрос.

С чем же это связано? Что бы ответить на этот вопрос, надо обозначить те требования, которые предъявляет практический врач к антибактериальному препарату: эффективность, безопасность, удобство применения.

Эффективность антибиотика определяется:

- спектром действия и чувствительностью к нему возбудителей. Антибактериальная активность ровамицина мало отличается от других макролидов [10,16].

В спектр действия макролидов входят стрептококки, в том числе пневмококки, метициллинчувствительные стафилококки. При этом макролиды сохраняют активность и против пенициллиназопродуцирующих возбудителей, устойчивых к пенициллинам.

Устойчивость пневмококков к пенициллину достигает 9%, тогда как к макролидам — 4,6% [9]. 16-членные макролиды, к которым относится и ровамицин, могут быть активны против грамположительных кокков, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам (эритромицин, азитромицин, рокситромицин и др.).

Ровамицин и другие макролиды малоактивны против энтерококков, грамотрицательных и ряда анаэробных возбудителей, что обуславливает отсутствие подавления нормальной кишечной микрофлоры при приеме макролидов и развития дисбактериоза. Дисфункция кишечника при лечении макролидами связана с их прокинетическим действием, часто наблюдается при приеме эритромицина и крайне редко при приеме ровамицина.

Особенностью макролидов является их высокая активность против микоплазмы, уреоплазмы, хламидий, легионеллы. Эти препараты являются средствами первого ряда при лечении острых и хронических инфекций мочеполовой сферы и респираторных инфекций, вызванных этими возбудителями [16].

Макролиды активны против возбудителей коклюша, дифтерии, токсоплазмоза, криптоспоридиоза, хеликобактера, атипичных микобактерий.

Таблица 1

## Спектр действия ровамицина

Высокая чувствительность	Умеренная чувствительность	Резистентны
Стрептококки	Гемофильная палочка	Энтерококки
Стафилококки (метициллинчувствительные)	<i>N. gonorrhoeae</i>	Энтеробактерии
Менингококки		Синегнойная палочка
Легионелла		Ацинетобактер
Бордетелла пертуссис		Бактероиды фрагилис
Кампилобактер		
Хеликобактер пилори		
Коринобактерия дифтерии		
Клостридии		
Бактероиды оралис, меланиногеникус		
Микоплазма		
Хламидии		
Токсоплазма		
Криптоспоридиум ( <i>Cryptosporidium</i> )		

Второй важный фактор, определяющий эффективность антибиотика — это способностью создавать и сохранять высокую концентрацию в очаге инфекции. Макролиды, в том числе и ровамицин, хорошо проникают в ткани и создают там высокие концентрации, во много раз превышающие их концентрации в плазме крови. Причем высокие тканевые концентрации сохраняются длительное время после уменьшения концентрации в крови до низкого уровня. Это качество пресуще ровамицину в большей степени, чем эритромицину, что обусловлено особенностями его фармакокинетики: большим объемом распределения (383–660 л), низким связыванием с белками крови (10–25%), более длительным периодом полувыведения (5,5–8 ч при приеме внутрь) и позволяет применять его реже и в меньших дозах. Ровамицин достигает высоких концентраций в тканях легких, бронхов, миндалин, околоносовых пазух, женских половых органах, предстательной железе, сперме, в скелетных мышцах, костях, ткани десны, а его концентрация в слюне в 1,3–4,8 раза выше, чем в плазме крови, что делает его применение высокоэффективным при инфекциях полости рта [10,13]. Особенно следует подчеркнуть, что макролиды не просто накапливаются в тканях, но способны создавать высокие бактерицидные концентрации внутри клеток, что и позволяет использовать их для лечения инфекций, вызванных внутриклеточными патогенами. Концентрация ровамицина в альвеолярных макрофагах в 20 раз, а в нейтрофилах в 10 раз выше, чем в крови.

Постантибиотическое действие свойственно всем макролидам. Считается, что длительный постантибиотический эффект способствует более быстрой элиминации возбудителя, так как при этом создаются более благоприятные условия для фагоцитоза и реализации специфических иммунных реакций. Во время фазы постантибиотического действия микроорганизмы становятся более чувствительными к повреждающему действию лейкоцитов. У ровамицина оно более длительное, чем у ряда других антибиотиков этой группы, и составляет 138 мин.

В отличие от других антибактериальных препаратов макролиды обладают иммунокорригирующим и противовоспалительным действием. Макролиды увеличивают активность фагоцитов с одновременным повышением чувствительности бактериальных клеток к фагоцитозу, и это ведет к более быстрой элиминации возбудителей. Влияя на продукцию цитокинов, например, ровамицин повышает высвобождение интерлейкина-6 моноцитами, снижая образование оксидантов, апоптоз, макролиды могут быть более эффективны, чем антибиотики других групп при лечении обострений хронических заболеваний. Сочетание макролидов и кортикостероидов оказывает аддитивный эффект при бронхиальной астме [14].

Безопасность антибиотика определяется частотой и степенью выраженности побочных эффектов, нежелательными лекарственными взаимодействиями.

В целом макролиды являются безопасными препаратами, однако внутри группы есть различия, иногда весьма существенные. Так, эритромицин вызывает побочные эффекты чаще, чем ровамицин и новые макролиды, и их спектр более широкий. Наиболее часто встречаются желудочно-кишечные расстройства, проявляющиеся болями и неприятными ощущениями в эпигастрии, тошнотой, рвотой, диареей, редко — изменениями вкуса (у 15–20% больных, леченных эритромицином, и менее чем у 5% пациентов, получавших другие макролиды). Диспептические симптомы чаще возникают при использовании макролидов натощак или в больших дозах. Одним из наиболее тяжелых, хотя и более редким побочным эффектом является гепатотоксическое действие, проявляющееся повышением уровня печеночных ферментов, развитием холестатического гепатита. Наибольшей гепатотоксичностью обладает эритромицин (особенно эстолат), ровамицин значительно менее гепатотоксичен. При внутривенном введении ровамицина могут развиваться местные реакции — флебит, тромбоз, вызванные местно-раздражающим действием препарата. Для предотвращения этих симптомов препарат надо вводить в/в путем медленной инфузии. Редко, у 0–5% пациентов, принимающих макролиды наблюдаются реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, покраснение кожи, зуд) и еще реже, менее 1 случая на 1 млн больных, аллергические реакции: сыпи, лихорадка, гиперэозинофилия, артралгии. Ровамицин в отличие от эритромицина не обладает кардиотоксическим действием и может применяться у пожилых пациентов. Изменения лабораторных показателей возникают у 2–4 % больных леченных эритромицином и значительно реже (0–1%) при приеме ровамицина. Возможно повышение уровня трансаминаз, билирубина и щелочной фосфатазы крови, активности креатинкиназы, мочевины крови. Обычно все лабораторные показатели возвращаются к норме после прекращения приема препарата.

Лекарственные взаимодействия свойственны макролидам, которые метаболизируются в печени при участии цитохрома P-450. Тем самым они замедляют метаболизм других препаратов, которые также подвергаются биотрансформации через эту систему, их концентрация в крови повышается, и увеличивается риск развития токсических эффектов. Так как ровамицин не влияет на активность цитохрома P-450 и, следовательно, не влияет на метаболизм других лекарственных средств, осуществляющийся через эту систему, то при его применении риск нежелательных лекарственных взаимодействий практически отсутствует [10,13,15,16].

Удобство применения антибиотика зависит от возможности использовать его для лечения различных категорий пациентов, наличия различных лекарственных форм и необременительности их приема для пациентов. От последнего фактора зависит,

насколько точно выполняет больной или его родственники рекомендации врача, а значит и эффективность лечения.

Противопоказанием для назначения ровамицина является повышенная чувствительность к любому макролиду и тяжелое нарушение функции печени.

В других клинических ситуациях ограничений к назначению ровамицина нет. Его можно применять у пациентов с заболеваниями почек, в том числе и при развитии хронической почечной недостаточности, при ишемической болезни сердца, осложненной нарушениями ритма и проводимости, у больных пожилого и старческого возраста. Отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий позволяет не корригировать базисную терапию у больных, страдающих хроническими заболеваниями, и значительно снижает риск лекарственной терапии у больных с сопутствующей и сочетанной патологией.

Выбор антибиотика для лечения женщин в период беременности предъявляет особые требования к безопасности лечения. Многие антибиотики оказывают отрицательное действие на плод и не могут использоваться. Ровамицин проходит через плаценту, достигая в ней концентрации в 5 раз выше, чем в плазме крови. Он не оказывает тератогенного и эмбриотоксического действия. Применение ровамицина признано безопасным для беременных женщин, плода и новорожденного и разрешено в течение всей беременности. Ровамицин используется для лечения хламидиоза у беременных. Его назначение вдвое снижает риск передачи токсоплазмоза от беременной женщины плоду.

Ровамицин проникает в грудное молоко и его применение при кормлении, так же как и других антибиотиков, не рекомендуется [13,15].

Ровамицин широко применяется в педиатрии. Исследования, проведенные у грудных детей, детей более старшего возраста, не выявили каких-либо нежелательных действий, ограничивающих его использование.

Ровамицин существует в виде форм как для парентерального, так и перорального введения, что позволяет использовать его не только в амбулаторных условиях, но и в стационарах для лечения более тяжелых больных в режиме ступенчатой терапии, что значительно повышает удобство, комфортность лечения и снижает его стоимость [5]. В распоряжении врача имеются и специальные детские формы.

Пища снижает биодоступность многих макролидов, тогда как спирамицин можно принимать независимо от приема пищи, что также повышает комфортность лечения и облегчает больному выполнение врачебных рекомендаций.

#### Дозы и кратность приема ровамицина

Дети — внутрь: масса тела <10 кг — 2–4 пакетика по 0,375 млн МЕ/сут в 2 приема; масса тела 10–20 кг — 2–4 — пакетика по 0,75 млн МЕ в сутки в два приема; масса тела >20 кг — 1,5 млн МЕ/10 кг в сутки в два приема

Взрослые — внутрь 6–9 млн МЕ/сутки в 2–3 приема, в/в 4,5–9 млн МЕ/сут в три приема.

Таблица 2

#### Практические аспекты назначения ровамицина

Эффективность	Безопасность	Удобство применения
Инфекции новорожденных, в том числе при лечении токсоплазмоза беременных и врожденного токсоплазмоза	Нежелательные действия редко и не тяжелые	Существует в виде форм для парентерального введения и приема внутрь, специальных "детских" форм
При инфекциях полости рта	Отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий	Принимать независимо от приема пищи
При респираторных инфекциях	Противопоказан при повышенной чувствительности к макролидам,	Применение у различных категорий пациентов, в том числе беременных
При инфекциях кожи и мягких тканей	При тяжелом нарушении функции печени	
При коклюше		
При диарее, вызванной кампилобактерами		
При язвенной болезни, ассоциированной с хеликобактером		
При профилактике менингококкового менингита, инфекционного эндокардита		
При урогенитальном хламидиозе		

## Опыт клинического применения ровамицина в России

Пневмококки и атипичные возбудители (микоплазма и хламидии) являются наиболее частыми этиологическими агентами респираторных инфекций у взрослых и детей. По данным наших исследований [2], почти у трети больных с внебольничной пневмонией выявлялись высокие диагностически значимые титры антител к микоплазме, а исследования, проведенные Г.А.Самсыгиной и соавт. (2000), выявили микоплазменную или хламидийную инфекцию у 22% детей заболевших острым бронхитом. Увеличение этиологической значимости атипичных возбудителей при респираторных инфекциях совпало со снижением чувствительности пневмококков к пенициллину, увеличением частоты штаммов микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы. Высокая активность макролидов, в частности ровамицина в отношении пневмококка, микоплазмы и хламидий, основных возбудителей внебольничных респираторных инфекций, его безопасность и возможность использования у разных категорий пациентов делает его значимым как препарата первого ряда для лечения респираторных инфекций на догоспитальном этапе. Следует указать, что ровамицин обладает мукорегуляторным эффектом и уменьшает количество мокроты при гиперсекреции слизи у больных с продуктивным кашлем. Опыт использования препарата в России показал, что применение ровамицина в возрастных дозировках при лечении детей во возрасте от 6 мес до 14 лет с острыми респираторными инфекциями (внебольничная пневмония, бронхиты, инфекции верхних дыхательных путей) оказалось эффективным в 91,3–92,5%. При этом переносимость препарата была хорошей, нежелательные действия редкими и не требующими отмены препарата или специального лечения. Аллергические реакции не наблюдались даже в группе детей, страдающих детской экземой и пищевой аллергией, а также аллергией на пенициллины [4,7,8]. У взрослых больных с пневмонией нетяжелого течения эффективность препарата составила 90–92% [2,5].

Интересны результаты применения ровамицина у детей в возрасте 6–15 лет с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*. Эффективность ровамицина не отличалась от эффективности кларитромицина и азитромицина [11].

Ровамицин широко применяется при лечении урогенитального хламидиоза, в том числе у беременных. Его применение позволило достичь клинко-микробиологического излечения у 80–100% больных. [1,3,6]. Кроме того ровамицин показал хороший эффект при лечении реактивных урогенных артритов [12].

Накопленный в России опыт применения ровамицина позволяет считать его высокоэффективным безопасным и удобным препаратом для широкой клинической практики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аковбян В.А. Ровамицин в лечении неосложненного урогенитального хламидиоза. В кн.: Клиническое применение ровамицина в лечении хламидиоза: Материалы "круглого стола", Москва, 22 февр. 1996. М.; 1996. 25–27.
2. Алексанян Л.А., Прохорович Е.А., Верткин А.Л., Савченко З.И. Применение ровамицина в лечении пневмоний. В кн.: Тезисы III Национального конгресса "Человек и лекарство", Москва, 16–20 апр. 1996. М.; 1996. 63.
3. Борисенко К.К. Опыт применения ровамицина в лечении больных урогенитальным хламидиозом мужчин. В кн.: Клиническое применение ровамицина в лечении хламидиоза: Материалы "круглого стола", Москва, 22 февр. 1996. М.; 1996. 28–30.
4. Исмагилова З.И., Эткина Э.И., Мавзютов А.Р. и др. Спирамицин в терапии респираторной патологии, ассоциированной с CHLAMYDIA TRACHOMATIS и MYCOPLASMA PNEUMONIAE. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2000; 2 (прил. 1: Тезисы Международной конф. "Антибиотики и антибиотикорезистентность на пороге XXI века"): 21–22.
5. Ноников В.Е., Макарова О.В., Минаев В.И., Константинова Т.Д. Применение ровамицина при лечении бронхолегочных инфекций. Клиническая фармакол. и тер. 1995; 4 (1): 18–21.
6. Орлов Е.В. Эффективность и безопасность ровамицина в лечении урогенитального хламидиоза. В кн.: Клиническое применение ровамицина в лечении хламидиоза: Материалы "круглого стола", Москва, 22 февр. 1996. М.; 1996. 31–32.
7. Самсыгина Г.А. Клиническая эффективность некоторых макролидных антибиотиков при острой инфекции нижних отделов дыхательных путей у детей. Инфекции и антимикроб. тер. 2000; 2 (2): 40–41.
8. Сафроненко Л.А., Карпов В.В., Крюкчиева И.Г. Спирамицин в терапии внегоспитальной пневмонии у детей. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2000; 2 (прил. 1: Тезисы Международной конф. "Антибиотики и антибиотикорезистентность на пороге XXI века"): 35–36.
9. Страчунский Л.С. Состояние антибиотикорезистентности в России. Клин. фармакол. и тер. 2000; 9 (2): 6–9.
10. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Клиническая фармакология макролидов. Рус. мед. журн. 1997; 5 (21): 1392–1404.
11. Татаринцев П.А., Грационская А.Н., Щербаков П.Л., Семин С.Г. Применение "новых" макролидов в лечении *Helicobacter pylori* — инфекции у детей. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2000; 2 (прил. 1: Тезисы Международной конф. "Антибиотики и антибиотикорезистентность на пороге XXI века"): 41–42.
12. Черных Т.М. Применение ровамицина при лечении больных реактивными урогенными артритами. В кн.: Клиническое применение ровамицина в лечении хламидиоза: Материалы "круглого стола", Москва, 22 февр. 1996. М.; 1996. 33–35.
13. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Вып. 3: Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. М.; 1998.
14. Labro M. Противовоспалительная активность макролидов: новые терапевтические возможности. Клин. фармакол. и тер. 1998; 7 (4): 55–62.
15. Garland S.M., Reilley O. The risks and benefits of antimicrobial therapy in pregnancy. Drug Safety 1995; 13 (3): 188–205.

Поступила 07.06.01

*О.Н.Борисова, Ю.Л.Венецова, А.Х.Мельников, А.А.Хадарцев*

## ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И АЛЛЕРГОЗАХ

Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий Минздрава РФ, Тула

Ведущая роль в возникновении симптомов хронического легочного сердца у пациентов с заболеваниями органов дыхания традиционно придается стадийному процессу гиперфункции—гипертрофии—недостаточности правого желудочка. Допплерэхокардиография (ДЭхоКГ), являясь информативным инструментом изучения внутрисердечной гемодинамики [3], способствует объективизации состояния внутрисердечной гемодинамики, однако работы, посвященные этой проблеме, немногочисленны [1,2].

Обследовано 27 пациентов с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), 28 с бронхиальной астмой (БА, в основном — атопической), 14 пациентов с различными аллергозами (А) — ринитом, синусопатией, крапивницей, а также 15 здоровых девушек 20 лет (студентки III курса медфакультета) на ультразвуковом доплерэхокардиографе "Hewlett-Packard 77020A" (США).

Определялись: диастолические параметры предсердий и желудочков, в том числе относительные (на 1 м<sup>2</sup> площади поверхности тела), толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу, относительные размеры аорты (Ао) и легочной артерии (ЛА), а также скорости систолических потоков (в том числе фаза ускорения — ФУ) в этих сосудах; скорости потоков через правый и левый атриовентрикулярные клапаны в раннюю диастолу (Ve) и фазу систолы предсердий (Va) и их соотношение (Ve/Va), длительность изгнания (Е) и фаз изоволюметрического расслабления (ФИР) левого и правого желудочков (ПЖ). Наполнение предсердий при трансторакальной ДЭхоКГ оценивали на основании измерения скоростей антеградных потоков в устье полых и легочных вен в фазу систолы (Spв и Slв) и диастолы желудочков (Dпв и Dлв), а также скорости ретроградного потока в вены при систоле предсердий (Vрег), при этом контрольный объем располагали на 1–2 см проксимальнее впадения вен в предсердия [4,7].

Кроме оценки достоверности различий по *t*-критерию Стьюдента проведен корреляционный анализ.

Размеры как правых, так и левых камер сердца у пациентов с ХОБ, а также толщина ЗСЛЖ и МЖП были достоверно выше, чем у здоровых лиц. У пациентов с БА по сравнению с группой студентов достоверно выше абсолютный размер правого предсердия (ПП), абсолютный и относительный — правого желудочка (ПЖ) и левого предсердия (ЛП), а также конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщина ЗСЛЖ и МЖП. У пациентов с аллергическими проявлениями ЗСЛЖ и МПЖ были толще, чем у здоровых лиц.

Относительный размер ПП у пациентов с ХОБ был достоверно выше, чем у больных БА, а абсолютные и относительные размеры ЛП и обоих желудочков не различались. Абсолютный и относительный размеры ПП и ПЖ, а также относительный размер ЛП были достоверно выше у пациентов с ХОБ и по сравнению с группой пациентов с А. Абсолютные и относительные размеры правых отделов (ПП и ПЖ) были достоверно выше и в группе пациентов с БА по сравнению с группой А.

Следует подчеркнуть, что толщина ЗСЛЖ и МЖП во всех трех группах больных не различалась. Насосная функция ЛЖ, оцениваемая по степени укорочения ЛЖ в систолу, ударному индексу (УИ) и фракции выброса ЛЖ, во всех выделенных группах пациентов и здоровых лиц соответствовала нормальным величинам.

Достоверные различия выявлены в абсолютных и относительных размерах выносящих сосудов — аорты и легочной артерии. У пациентов с ХОБ эти размеры были достоверно выше, чем в группе здоровых лиц и пациентов с А. Средний относительный размер ЛА был достоверно больше у пациентов с ХОБ, чем у пациентов с БА, при этом размер Ао не различался. Несмотря на то что абсолютные размеры всех камер сердца у пациентов с А были достоверно больше, их относительные размеры не отличались от таковых в группе здоровых лиц, а относительные размеры ЛА и Ао были достоверно выше (табл.1).

С клинической точки зрения интересно отметить, что в исследуемой группе в более раннем возрасте, чем у пациентов кардиологического профиля, осо-

бенно у женщин, при ЭхоКГ отмечаются признаки кальциноза аорты и аортального клапана. Так, кальциноз аортального клапана наблюдался у 7 из 27 пациентов с ХОБ, у 4 из 28 пациентов с БА (мужчин 42 и 31, женщин — 45 и 33 лет), а также у 2 из 14 пациентов с А.

На основании анализа скоростей потоков при наполнении правого предсердия (в устье полых вен) в разные фазы сердечного цикла можно судить об особенностях гемодинамической ситуации. Так, у пациентов с ХОБ скорость потока в полых венах в систолическую фазу оказалась достоверно ниже ( $48,8 \pm 1,8$  см/с), чем у здоровых лиц ( $55,7 \pm 2,5$  см/с) и пациентов с БА ( $58,4 \pm 2,8$  см/с,  $p < 0,01$ ), а скорость потока в диастолическую фазу достоверно не различалась во всех трех группах. Однако отношение скоростей потоков S/D только у пациентов с ХОБ было меньше единицы —  $0,97 \pm 0,03$  см/сек, что достоверно ниже, чем у пациентов всех других групп. Имеющиеся в литературе данные о динамике отношения скоростей систолического и диастолического потоков в легочных венах свидетельствуют, что снижение их отношения меньше 1 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями указывает на выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ по типу псевдонормального (с увеличением времени замедления потока раннего наполнения) или рестриктивного наполнения [6]. Можно предположить, что это справедливо и в отношении ПЖ.

Считается, что доплеровские скорости потоков через створчатые клапаны зависят от сочетанного действия различных процессов: расслабления предсердий и желудочков, их сократимости, диастолической податливости (комплайнса) и наполнения [6,8].

Если скорость раннего диастолического наполнения ПЖ у пациентов с ХОБ, БА и здоровых лиц не различалась, то у пациентов с А она была достоверно выше, что может указывать на увеличение градиента давления между ПП и ПЖ, обусловленного либо повышением давления в ПП, либо увеличением диастолического расслабления ПЖ.

Скорость позднего диастолического наполнения ПЖ у пациентов с ХОБ и БА не различалась и была достоверно выше, чем у пациентов с А и здоровых лиц. Это указывает на увеличение вклада правого предсердия в систолическую фракцию ПЖ и дает гемодинамическое объяснение хорошо известному электрокардиографическому феномену увеличения амплитуды, продолжительности и заостренности зубца P в отведениях II, III и AVF. Отношение  $V_e/V_a$ , являющееся в современной кардиологии одним из наиболее распространенных индексов, характеризующих диастолическую функцию желудочков [3,6,8], было достоверно ниже у пациентов с ХОБ и БА относительно пациентов с А и здоровых лиц. Скорость выброса в легочную артерию у пациентов всех групп не различалась (табл.2).

Если время раннего диастолического наполнения ПЖ и длительность фазы ускорения этого потока бы-

Таблица 1

Клинико-статистические характеристики обследованных лиц

Характеристика	Группа			
	пациенты с ХОБ (n=27)	пациенты с БА (n=28)	пациенты с аллергиями (n=14)	здоровые студентки (n=15)
Возраст, годы	47±3	36±2	33±5	20±1
Мужчин/Женщин	18/9	12/16	5/9	0/15
Рост, см	166±2	167±2	167±2	167±1
Масса, кг	72±3	75±3	69±2	57±2*
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	1,80±0,03	1,83±0,04	1,79±0,02	1,66±0,03*
Размер правого предсердия	3,81±0,09	3,60±0,09	3,53±0,09*	3,10±0,09*
ПП/м <sup>2</sup> , см	2,14±0,05	1,96±0,04*	1,97±0,04*	1,86±0,04*
Размер правого желудочка	2,52±0,09	2,52±0,06	2,26±0,08*	2,05±0,05*
ПЖ/м <sup>2</sup> , см	1,40±0,04	1,39±0,04	1,27±0,04*	1,23±0,04*
Размер левого предсердия	3,36±0,09	3,38±0,07	3,22±0,10	2,88±0,08**
ЛП/м <sup>2</sup> , см	1,91±0,03	1,84±0,03	1,79±0,05*	1,69±0,05*
Размер левого желудочка в диастолу, см	4,75±0,09	4,81±0,08	4,70±0,09	4,44±0,09*
Ударный индекс, мл/м <sup>2</sup>	38,6±1,5	37,9±1,8	36,8±2,0	36,3±2,0
Толщина МЖП, см	0,94±0,03	0,87±0,03	0,85±0,04	0,71±0,01*
Толщина ЗСЛЖ, см	0,90±0,03	0,86±0,02	0,86±0,02	0,69±0,02**
Размер ЛА/м <sup>2</sup> , см	1,31±0,03	1,20±0,03*	1,16±0,04*	1,07±0,02*
Размер Ао/м <sup>2</sup> , см	1,81±0,03	1,71±0,05	1,64±0,04*	1,51±0,04*

Примечание. Достоверность различий: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

Показатели пиковых скоростей потоков по данным ДЭхоКГ у пациентов пульмонологического профиля, см/с ( $M \pm m$ )

Показатели скоростей	Группа			
	пациенты с ХОБ (n=27)	пациенты с БА (n=28)	пациенты с аллергиями (n=14)	здоровые студентки (n=15)
<b>Правые отделы</b>				
S в полых венах	48,8±1,8	58,4±2,8**	54,7±2,8	55,7±2,5*
D в полых венах	51,4±2,4	51,4±3,3	45,6±3,0	47,6±2,2
Отношение S/D пв	0,97±0,03	1,18±0,05*	1,23±0,08*	1,18±0,04*
Ve ПЖ	59,1±2,1	64,0±1,9	68,0±3,6*	63,1±2,4
Va ПЖ	46,3±2,0	45,6±1,6	40,0±2,0*	40,4±1,7*
Ve/Va ПЖ	1,36±0,08	1,50±0,07	1,76±0,14*	1,70±0,07*
V в легочной артерии	80,0±2,1	79,8±2,2	81,9±2,3	74,3±3,0
<b>Левые отделы</b>				
S в легочных венах	50,2±2,1	51,5±2,0	53,1±2,4	52,0±2,5
D в легочных венах	47,6±2,0	54,1±3,0	50,0±3,8	64,4±3,9*
Отношение S/D лв	1,10±0,06	1,06±0,06	1,12±0,07	0,85±0,07*
Ve ЛЖ	63,2±3,0	79,7±3,3*	82,0±5,3*	97,8±3,2*
Va ЛЖ	58,1±2,7	54,2±2,5	56,1±4,2	44,2±3,3
Ve/Va ЛЖ	1,18±0,10	1,58±0,10**	1,61±0,19*	2,10±0,15*
V в аорте	103,0±3,8	108,4±2,5	105,8±4,9	100,0±3,8

Примечание. Достоверность различий: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

ли одинаковыми у пациентов всех групп, то время замедления потока было достоверно больше у пациентов с ХОБ и БА, чем у здоровых лиц. Это может указывать на нарушение процесса расслабления ПЖ, так как время замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ, увеличиваясь у пациентов с гипертрофией миокарда ЛЖ, служит отражением нарушения процесса расслабления [6,8]. Время позднего наполнения ПЖ у пациентов всех групп не различалось.

Длительность изгнания из ПЖ у пациентов с ХОБ, БА и А была достоверно больше, чем у здоровых лиц, при этом длительность ФУ потока достоверно не различалась. Следует подчеркнуть, что среди обследованных лиц не было пациентов с ДЭхоКГ-признаками умеренной и выраженной легочной гипертензии (с укорочением ФУ менее 10 мс и изменением формы доплеровского спектра легочного потока). Длительность фазы изоволюметрического расслабления ПЖ была достоверно выше в группе пациентов с ХОБ, чем у пациентов с А, что может косвенно указывать на его гипертрофию по аналогии с ЛЖ [6,8].

Если общая длительность раннего диастолического наполнения ЛЖ и время замедления этого потока были одинаковыми во всех группах, то время его ускорения у пациентов с ХОБ было достоверно больше, чем у пациентов с А. Длительность изгнания ЛЖ у пациентов всех трех групп была достоверно выше, чем у здоровых лиц, в то время как ФУ в Ао (как и в ЛА) была одинаковой. Длительность ФИР ЛЖ у пациентов с А была достоверно больше ( $9,2 \pm 0,06$

мсек), чем у здоровых лиц ( $7,7 \pm 0,4$  мсек), превышая и общепринятые нормы — 7,0–7,9 мс (табл.3) [3,6,8].

Корреляционный анализ показал, что если у здоровых лиц обнаружено 74 достоверных связи между 52 определяемыми морфофункциональными параметрами, то у пульмонологических пациентов их было значительно больше: в группе ХОБ — 175, БА — 174 и больше всего — 211 у пациентов с А. При этом у пациентов всех групп характер корреляционных связей был различным, отражая разные гемодинамические ситуации в зависимости от различных гемодинамических условий малого круга кровообращения.

Показателем, имеющим наибольшее число связей (10), у здоровых лиц является КДР ЛЖ. 9 связей имеет абсолютный размер ПП, по 6 — скорость диастолического потока в полых венах, диаметр ЛА, УИ и скорость потока в Ао. 5 взаимосвязей имеют скорость ретроградного потока в полых венах, размер ЛП, скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ и толщина МЖП.

У пациентов с ХОБ больше всего связей (15) имеют скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ и отношение скоростей раннего и позднего наполнения ( $Ve/Va$ ) ЛЖ, т.е. показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ. 13 связей имеют размер Ао, толщина ЗСЛЖ и МЖП; 12 — КДР ЛЖ; 11 — размер ПП, ПЖ и левого предсердия; 10 — скорость раннего диастолического наполнения ПЖ; 8 — ФУ в ЛА, а также скорости систолического и ретроградного потока в легочных венах.

Временные показатели работы обоих желудочков сердца у пациентов пульмонологического профиля, м/с ( $M \pm m$ )

Временные показатели	Группа			
	пациенты с ХОБ (n=27)	пациенты с БА (n=28)	пациенты с аллергозами (n=14)	здоровые студентки (n=15)
Длительность RR	82±2	90±2	84±3	75±2*
Время раннего наполнения ПЖ	21,8±1,0	23,0±0,7	21,5±1,4	20,1±0,8
Время ускорения потока раннего наполнения	6,9±0,5	7,8±0,5	7,7±0,8	8,2±0,6
Время замедления	14,9±1,0	15,3±0,8	13,3±0,9	11,9±0,7*
Время позднего наполнения ПЖ	16,2±0,6	16,0±0,7	14,8±0,7	15,0±0,6
Длительность изгнания ПЖ	28,0±0,6	29,9±0,5	29,4±0,6	26,3±0,3*
Фаза ускорения потока в ЛА	11,9±0,6	12,8±0,4	12,0±0,8	12,0±0,4
ФИР ПЖ	7,8±0,3	7,1±0,3	6,4±0,5*	6,9±0,4
Время раннего наполнения ЛЖ	22,2±0,8	23,1±0,5	22,1±1,0	21,2±1,0
Время ускорения потока раннего наполнения	7,6±0,4	7,4±0,3	6,6±0,2*	7,0±0,4
Время замедления	15,0±0,7	16,2±0,5	15,1±0,9	14,6±0,9
Длительность изгнания ЛЖ	28,5±0,6	29,0±0,5	27,4±0,6	25,8±0,4*
Длительность ФУ потока в Ао	9,3±0,5	8,8±0,4	9,1±0,5	9,1±0,5
ФИР ЛЖ	8,7±0,3	8,4±0,3	9,2±0,6	7,7±0,4*

Примечание. Достоверность различий: \* —  $p < 0,05$ .

В группе пациентов с БА показателем, имеющим больше всего (15) связей с другими параметрами, является толщина ЗСЛЖ. С 14 параметрами связан диаметр ЛА, с 13 — отношение  $V_e/V_a$  правого и 12 — левого желудочка. 11 связей имеют скорость диастолического потока в легочных венах и размер ЛП, являющегося проводником во время наполнения ЛЖ. С 10 параметрами связан размер Ао; с 9 — толщина МЖП и КДР ЛЖ, а размер ПП, экскурсия передней стенки ПЖ, скорость раннего наполнения и ФИР ЛЖ имеют по 8 связей.

У пациентов с А размеры как правого, так и левого предсердия являются наиболее тесно связанными параметрами, имеющими по 13 корреляционных связей. Отношение  $V_e/V_a$  ЛЖ и диаметр Ао имеют 11 связей, 9 — скорость раннего диастолического наполнения ПЖ, отношение  $V_e/V_a$  ПЖ и диаметр ЛА и 8 — скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ и толщина МЖП.

Таким образом, если у пациентов с ХОБ факторами, имеющими наибольший удельный вес в регуляции внутрисердечной гемодинамики, являются диастолическая функция ЛЖ, толщина ЗСЛЖ и МЖП, а также размер выходного отверстия (Ао), то у пациентов с БА — толщина ЗСЛЖ, диаметр выходного отверстия ПЖ (входное отверстие малого круга кровообращения — ЛА), диастолическая функция ПЖ и ЛЖ, а также скорость потока в выходном отделе малого круга (легочных венах).

У пациентов с А ведущим фактором выступают размеры обоих предсердий, а также диастолическая

функция ЛЖ и диаметр Ао. В регуляции гемодинамики у здоровых лиц наибольшее значение имеет диастолический размер ЛЖ, а также размер ПП и скорость диастолического потока в полых венах (венозный возврат).

Эти данные не только объясняют полученный в острых опытах на животных факт тесного межжелудочкового взаимодействия [8], но также намечают пути адекватных воздействий с целью оптимизации гемодинамики у больных пульмонологического профиля и могут использоваться с целью оценки влияния бронхолитических препаратов на гемодинамику малого круга кровообращения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Перлей В.Е., Дундуков Н.И. Особенности доплерэхокардиографического исследования правых отделов сердца у пульмонологических больных. // Клини. мед., 1989. — № 6. — С.72-75.
2. Перлей В.Е., Дундуков Н.И., Рыбкина Т.В. Диастолическая функция правого желудочка сердца у пульмонологических больных по данным импульсной доплерэхокардиографии. // Кардиология, 1992. — № 2. — С.75-78.
3. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. — М.: Мир, 1993. — 347 с.
4. Appleton C.P., Hatle L.K., Popp R.L. Superior vena cava and hepatic vein Doppler echocardiography in healthy adults // J. Am. Coll. Cardiol., 1987. — № 10. — P.1652-1659.
5. Bemis C., Serur J., Borkenhagen D. et al. Influence of right ventricular filling pressure on left ventricular pressure and dimension // Circul. Res., 1974. — Vol.34, № 1. — P.498-504.
6. Cohen G.J., Pietrolungo J.F., Thomas J.D., Klein A.L. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol., 1996. — Vol.7. — P.1753-1760.

## Заметки из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.24-002.5-06:616.11-002.2-07

*Г.В. Трубников, Г.А. Калиниченко, В.В. Шаранов*

### **ХРОНИЧЕСКИЙ КОНСТРИКТИВНО-ЭКССУДАТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ У БОЛЬНОГО АКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКОГО; ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ**

Кафедра факультетской терапии Алтайского государственного медицинского университета,  
отделенческая клиническая больница, ст. Барнаул

В последнее десятилетие отмечен стремительный рост заболеваемости и особенно показателя смертности при туберкулезе легких среди населения России. Обнаруживается, с одной стороны, поздняя диагностика заболевания (а в ряде случаев первичный диагноз ставится при аутопсии), с другой — рост резистентности палочки Коха к туберкулостатическим препаратам и неэффективность лечения [8,9]. Наряду с учащением легочных форм туберкулеза следует полагать и учащение "внелегочных" его проявлений, в постановке диагноза которых определенную роль играет врач-терапевт. К последним следует отнести туберкулезный сдавливающий перикардит, ошибки в диагностике которого были часты и ранее [4,7]. В этом плане считаем небезынтересным привести сообщение о наблюдаемом нами случае.

В гастроэнтерологическом отделении 07.10.99 на клинический разбор был представлен больной Е., 47 лет, мастер-высотник в строительстве железнодорожных мостов, по поводу тяжелого состояния и неэффективности лечения цирроза печени. Диагноз цирроза у лечащего врача не вызывал сомнений, так как полгода назад (в апреле) больной находился под его наблюдением в стационаре данного отделения по поводу язвенной болезни желудка, подтвержденной при фиброгастроскопии, и тогда у больного был выявлен хронический гепатит, подтвержденный гистологически. Лечение язвенной болезни оказалось эффективным, больной был выписан с улучшением под амбулаторное наблюдение.

При углубленном изучении анамнеза по сведениям из амбулаторной карты выявлено, что история данного заболевания у пациента прослеживается на протяжении 6 лет, когда впервые в октябре 1993 г. на амбулаторном приеме у терапевта он предъявил жалобы на боли в области сердца. При обследовании отмечалась приглушенность тонов, в крови выявлен лейкоцитоз ( $10,4 \cdot 10^6/\text{л}$ ). ЭКГ: синусовая брадикардия 43 в 1 мин, нагрузка на правый желудочек, нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса, что было расценено как метаболические изменения в миокарде. Был выставлен диагноз: миокардиодистрофия.

Отмечены многократные последующие посещения поликлиники с жалобами на боли в области сердца. Через год при обследовании тоны сердца были уже расценены как глухие, обнаружено снижение АД — 105/70 мм рт.ст. На ЭКГ, помимо описанных ранее признаков, были зарегистрированы единичные экстрасистолы. В том же году наблюдались частые респираторные заболевания, расцениваемые как ОРЗ. Рентгенологически в легких патологии не выявлено. Лечился амбулаторно. Весной 1996 г. длительное время отмечались жалобы на кашель, слабость, потливость, боли в грудной клетке при дыхании, повышенную температуру тела. При аускультации в легких слева прослушивалось ослабленное дыхание с влажными и единичными сухими хрипами. Лечился по поводу ОРЗ. При рентгенологическом исследовании грудной клетки слева были обнаружены единичные кальцинаты в корне. Фтизиатр расценил эти признаки как остаточные изменения после перенесенного и спонтанно излеченного туберкулеза легких. Был взят на диспансерный учет в туберкулезном кабинете, лекарства не принимал.

С 1997 г. находился на диспансерном учете в поликлинике по поводу хронического эрозивного антрального гастрита. С весны 1998 г. при физической нагрузке, особенно во время монтажных работ на высоте, стал замечать одышку с дискомфортом в области сердца. На ЭКГ выявлялся предсердный ритм, брадикардия (45–48 в 1 мин). В феврале 1999 г. появилось ощущение дискомфорта в брюшной полости с вздутием живота, периодическими поносами, остро возник геморрой с выпадением прямой кишки. Около 2 нед находился в стационаре терапевтического отделения районной больницы. Вскоре после выписки появилось постоянное чувство тяжести в подложечной области, усиливающееся после приема пищи, периодически стали возникать резкие боли. В амбулаторных условиях была проведена фиброгастроскопия (01.04.99). Протокол записи: слизистая пищевода в нижней трети отечна, гиперемирована; в желудке натошак много слизи и желчи; слизистая желудка диффузно отечна, гиперемирована, особенно в верхней трети, с мелкоочаговой атрофией в антральном отделе; на границе верхней и средней трети по малой кривизне выявляется язвенный дефект размером 0,6×0,6×0,1 см, в средней трети по большой кривизне — 2 эрозии размером 0,2×0,3 см на задней стенке — 2 эрозии 0,1×0,2 см; привратник открыт; слизистая луковицы двенадцатиперстной кишки отечна, гиперемирована. Выявленная картина эндоскопистом была расценена как хроническая язва желудка с эрозивным гастритом, бульбитом, дистальным катаральным эзофагитом. Заключение гистологического исследования биоптата слизистой: хроническая язва желудка. Это и обусловило ранее отмеченную госпитализацию больного в клинику.

При ретроспективном изучении истории болезни в этот период пребывания в клинике выявлено, что озадачивающим обстоятельством были выраженное похудание больного со снижением тургора тканей, серо-землистый цвет кожных покровов. С целью исключения опухолевого заболевания были проведены УЗИ органов брюшной полости, ирригоскопия, колоноскопия, рентгеноскопия желудка, лапароскопия с биопсией печени. На рентгенограмме грудной клетки, как и прежде, выявлялась туберкулема верхушки левого легкого. При лабораторном исследовании крови обращало внимание умеренно ускоренная СОЭ (14–27 мм/ч), лейкоцитоз ( $10,3-8,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ), сниженное количество холестерина (2,1–2,2 ммоль/л), низкие показатели сулемовой пробы (1,1 мл) и особенно белка крови (46,1 г/л). Иммунологические показатели на выявление вирусов гепатита С и В были отрицательными. Обнаруживалась постоянная гипостенурия (1002–1003). Данные гистологического исследования печени представлены на рис. 1, а, б (см. цветную вклейку). Был выставлен диагноз: язвенная болезнь желудка, эрозивный гастрит; хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный; туберкулема левого легкого после спонтанно излеченного туберкулеза. В лечении были использованы: пилорид, церукал, панкреатин, витамины группы В, ретаболил, АТФ, криоплазма. Отмечалось быстрое наступление положительного эффекта, особенно после внутривенного вливания одногруппной криоплазмы (300 мл).

После выписки продолжал работать. Вскоре состояние ухудшилось. В июле, находясь в командировке в Новосибирске, обнаружил у себя увеличение живота. Обратился в одну из поликлиник, где в амбулаторных условиях произведен парацентез брюшной полости. Эвакуировано около 1 л асцита. Состояние продолжало ухудшаться, что выразилось в нарастающем увеличении живота, появившемся отеке ног, прогрессирующей слабости. Отме-

чались боли в грудной клетке, потеря аппетита, прогрессирующее похудание. Госпитализирован в клинику 05.01.99.

**Из анамнеза жизни:** сестра матери больного страдала туберкулезом легких, явившимся причиной ее смерти. Больной — злостный курильщик, изредка употребляет алкоголь.

**При обследовании на клиническом разборе:** состояние тяжелое, пациент с трудом произносит слова из-за выраженной слабости, малейшее усилие вызывает одышку и беспомощность. На фоне выраженной бледности кожи обнаруживается массивный, тотальный, тестоватой консистенции отек туловища (анасарка). Наблюдается истечение жидкости через кожу боковой поверхности правого бедра и голени, а также через отверстие бывшего парацентеза передней брюшной стенки. Судя по лишенным отека тканям в области шеи и головы, у больного отмечается истощение крайней степени. На передней поверхности грудной клетки, непосредственно над грудиной, неотчетливо просматриваются подкожные вены, умеренно расширенные с кровотоком снизу вверх. Частота дыхания 24 в 1 мин. Перкуссия и аускультация легких затруднены. Отмечается укорочение перкуторного звука справа сзади книзу от угла лопатки. Дыхание в верхних отделах жесткое, в нижних ослабленное, особенно справа. Верхушечный толчок не выявляется. Границы относительной тупости сердца не определяются. Тоны в точках их изучения не выслушиваются. Лишь в эпигастральном углу, у мечевидного отростка едва прослушивается глухой I тон. Частота пульса 120 в мин, АД 110/80 мм рт.ст. Пальпация органов брюшной полости из-за отека подкожной клетчатки живота и наличия асцита недоступна.

**Результаты лабораторного исследования крови на момент клинического разбора (06.10.99):** СОЭ 24 мм/ч, л.  $18,6 \cdot 10^9/\text{л}$  (п. 15%, с. 71%, л. 12%, мон. 2%), токсическая зернистость нейтрофилов, эр.  $3,85 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , тр.  $215 \cdot 10^9/\text{л}$ , Нб 119 г/л, цветовой показатель 0,92. Содержание сахара, калия, натрия, кальция, хлоридов, фибриногена в пределах нормы. Протромбиновая активность 95%. Отмечено сниженное количество общего белка — 50 г/л, β-липопротеидов 2 г/л, холестерина 2 ммоль/л, показателей тимоловой (1,5 ед.) и сулемовой (0,6 мл) проб. Выявлена повышенная активность АсАТ 1,37 мкмоль/ч·мл, АлАТ 0,75 мкмоль/ч·мл, щелочной фосфатазы 2,55 мкмоль/ч·мл, повышенная концентрация мочевины 11,1 ммоль/л и креатинина 0,180 ммоль.

**ЭКГ:** горизонтальное положение электрической оси, синусовая тахикардия (120 в мин), низкий вольтаж.

**Рентгенограмма органов грудной клетки (рис. 2).** Очертания всех структур неотчетливы и размыты из-за отека мягких тканей. Легкие уменьшены в объеме за счет высокостоящих куполов диафрагмы. Под правым куполом отечные, переполненные газом петли кишечника, над ним в нижней зоне неоднородного характера инфильтрация легочной ткани. В верхушке левого легкого, над ключицей, интенсивная тень массивного кальцината. Корни расширены. Сердце "погружено" в диафрагму, по левому контуру тень обызвествленного перикарда.

**ФГС (06.10.99):** поверхностный гастрит, холецисто-панкреатит? Ранее выявляемая язва не обнаружена.

**УЗИ органов брюшной полости:** размеры печени увеличены, диффузные фиброзные включения; стенки желчного пузыря утолщены с повышенной эхоплотностью; в брюшной полости свободная жидкость; в плевральных полостях жидкость с пристеночными фиброзными наслоениями.



Рис.2. Обзорная рентгенограмма грудной клетки (фасная) 6.10.99. Описание в тексте.

Основываясь на данных анамнеза: контакт с больной туберкулезом родственницей, наличие признаков туберкулезного поражения левого легкого (туберкулема), по срокам выявления совпадающего с клиническими симптомами поражения сердца, а также рентгенологически выявленного кальциноза перикарда на клиническом разборе было высказано предположение о наличии у пациента хронического сдавливающего перикардита туберкулезной этиологии, экссудативного плеврита, хронической недостаточности кровообращения IIб стадии, хронического гепатита. Назначено дообследование.

**Дополнительные исследования.** Эхокардиограмма: в полости перикарда жидкость до 7–8 мм, расположенная вдоль правого желудочка и правого предсердия, коллабирование правого предсердия; жидкость в плевральной полости.

**Консультация окулиста:** ангиопатия ретинальных сосудов.

**Консультация невропатолога:** дисциркуляторная энцефалопатия II ст., синдром полинейропатии с выраженным нарушением функции ходьбы (соматогенно обусловленный).

При повторных анализах крови, до назначения специфической противотуберкулезной терапии, выявлялось прогрессирующее снижение показателей: содержания  $\beta$ -липопротеидов 1,8 г/л, холестерина 1,9 ммоль/л, общего белка 46,3 г/л. Обнаруживались выраженные изменения в белковой формуле: снижение содержания альбуминов — 37,5%, повышение глобулинов ( $\alpha_1$  5,5%,  $\alpha_2$  9,4%,  $\beta$  13,5%,  $\gamma$  34,1%). Обнаруживалось нарастание анемии (эр.  $2,9 \cdot 10^{12}$ /л, Hb 103 г/л), ускоренная СОЭ (36 мм/ч) и лейкоцитоз ( $12,1 \cdot 10^9$ /л). Было повышено содержание мочевины и креатинина (13,9 и 0,150 ммоль/л соответственно).

С учетом проведенных дополнительных исследований был выставлен клинический диагноз: хронический туберкулезный экссудативно-сдавливающий перикардит, реактивный хронический гепатит, печеночная недостаточность с гепаторенальным синдромом, гипопротейнемия, анасарка, двусторонний экссудативный плеврит, асцит, туберкулема верхней доли левого легкого.

**Лечение:** противотуберкулезные препараты (стрептомицин, тубазид), внутривенное введение одногруппной свежемороженой плазмы, раствора альбумина, мочегонных (лазикс), подкожное введение гепарина, внутрь — адсорбенты (активированный

уголь), пищеварительные ферменты (панкреатин), витамины (аскорбиновая кислота).

Состояние постепенно стало улучшаться. Через неделю температура тела снизилась до субфебрильной, уменьшились отеки. На 2-й неделе прекратилось истечение жидкости из подкожной клетчатки нижних конечностей и брюшной полости, отмечено исчезновение экссудата в плевральных полостях, значительно уменьшился объем живота. На 3-й неделе отеки и асцит полностью исчезли, тоны сердца у верхушки стали отчетливыми, отмечены повышение содержания общего белка крови до 61,5 г/л, снижение лейкоцитоза до  $12,1 \cdot 10^9$ /л и нормализация лейкоцитарной формулы (п. 1%, с. 70%, л. 23%, мон. 6%), нормализовались показатели мочевины и креатинина крови, Hb повысился до 126 г/л, оставалась ускоренной СОЭ — 35 мм/ч. На ЭКГ отмечена нормализация частоты сердечных сокращений, увеличение вольтажа. В мокроте при повторных исследованиях туберкулезная палочка не выявлена. У лечащего врача и консультанта-фтизиатра возникли сомнения в достоверности диагноза. Были повторно высказаны предположения о наличии у больного опухолевого образования с паранеопластическим синдромом. Проведены повторные эндоскопические и рентгенологические исследования желудка, кишечника, рентгенограммы легких, повторная лапароскопия с биопсией печени, была временно отменена противотуберкулезная терапия.

К концу 3-й недели вновь повысилась температура тела до фебрильных показателей, сопровождавшаяся обильной потливостью в ночное время. 01.11.99 в ночное время появились распирающие боли в подложечной области слева, дискомфорт за грудиной, одышка, сухой кашель. Рентгенологически выявлен слева пневмоторакс, занимающий 1/3 половины грудной клетки, в легких обнаружена двусторонняя диссеминация очагов затенения с полостями распада слева (рис.3).

14.11.99 больной был переведен в туберкулезную больницу с диагнозом: диссеминированный туберкулез легких с распадом, осложненный левосторонним спонтанным пневмотораксом, констриктивный перикардит. В последующем отмечалось прогрессирование туберкулезного поражения легких, резистентность к проводимой терапии, в мокроте постоянно обнаруживались МБТ. Вновь

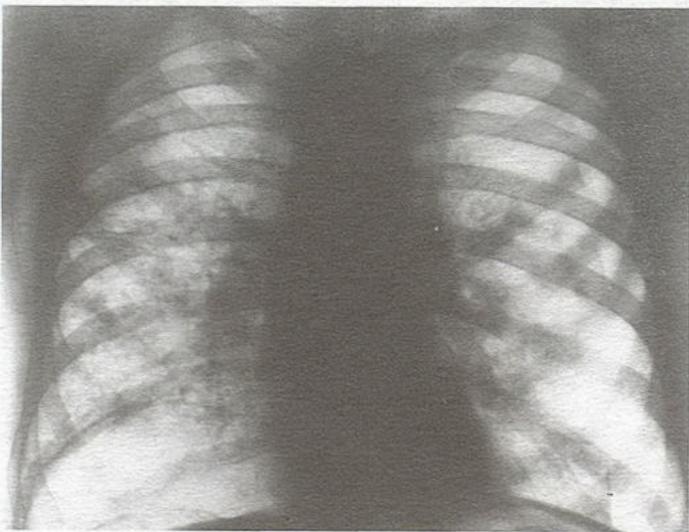


Рис.3. Обзорная рентгенограмма грудной клетки (фасная) 2.11.99.

появился асцит, отек туловища. Через полгода больной умер от массивного легочного кровотечения. Вскрытие не производилось.

Таким образом, у наблюдаемого больного отмечена поздняя диагностика активации туберкулезного поражения легких, резистентность заболевания к туберкулостатическим препаратам. Следует особо отметить позднюю и затрудненную диагностику хронического сдавливающего экссудативного перикардита. Изначально ведущими клиническими симптомами его были признаки поражения сердца с болями в грудной клетке и брадикардией, расцененные как миокардиодистрофия, в последующем у больного, как видно, возникла клиника гастроэнтеропатии (выраженный диффузный отек слизистой пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, геморрой, выпадение слизистой прямой кишки, поражение печени). Вследствие нарушения дренажа лимфы из тонкого кишечника, что характерно для этого вида патологии [2], у больного развилась гипопроотеинемия, а в связи с ней выраженный тотальный отечный синдром тканей [2,3], изначально расцененный как проявление недостаточности кровообращения. Подтверждением диагноза перикардита являются рентгенологические признаки (кальциноз перикарда), эхокардиографически выявленное наличие экссудата в перикарде с коллабированием правого предсердия [2] и весь описанный "ансамбль" постепенно развивающихся клинических проявлений. Существенное значение в клинике наблюдаемого больного имел хронический гепатит, явившийся, с одной стороны, следствием поражения печени из-за ретроградной венозной гипертензии [3,5], с другой — из-за неспецифического поражения печени, наблюдаемого у части боль-

ных при туберкулезе легких [1], что подтверждено гистологически. Ф.Пик считал причиной поражения печени при слипчивом сдавливающем перикардите наличие застоя портального кровообращения из-за ретроградной венозной гипертензии с развитием цирроза, асцита, отека желудка и кишечника, назвав это заболевание "перикардитический цирроз печени" [7]. Клиническими проявлениями его были печеночная недостаточность с периферической нейропатией, гепаторенальный синдром при характерной для этого процесса биохимической гепатограмме крови [6]. Следует полагать, что описанное наблюдение явится в определенной мере пособием как для фтизиатра, так и для терапевта в диагностике перикардита туберкулезной этиологии с использованием современных клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь З.А. Клиническая гепатология. М.; 1970. 214–217.
2. Браунвальд Е. Болезни перикарда. В кн.: Внутренние болезни: Пер. с англ. М.; 1995; кн. 5: 346–360.
3. Гогин Е.Е. Болезни перикарда. М.; 1979. 139–167.
4. Колесников С.А., Васильев В.А. Хронический сдавливающий перикардит. Кишинев; 1969. 207.
5. Подольски Д.К., Иссельбахер К.Д. Цирроз печени. В кн.: Внутренние болезни: Пер. с англ. М.; 1996; кн. 7: 243–266.
6. Григорьев П.Я. и др. (ред.) Стандарты (протоколы) диагностики и лечения органов пищеварения. М.; 1998. 24–27.
7. Углов Ф.Г., Самойлова М.А. Диагностика и лечение слипчивого перикардита. М.; 1962. 176.
8. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. Пульмонология 1998; 4: 6–22.
9. Шилова М.В. Распространенность туберкулеза в России и значимость различных показателей для ее оценки. Там же 1995; 4: 6–12.

Поступила 18.10.2000

## Юбилейные даты

### ДИДКОВСКИЙ НИКОЛАЙ АНТОНОВИЧ (к 60-летию со дня рождения)



3 июля 2001 г. заведующему лабораторией клинической иммунологии НИИ физико-химической медицины МЗ РФ, доктору медицинских наук, профессору кафедры клинической иммунологии и аллергологии ММА им.И.М.Сеченова, заслуженному врачу РФ Николаю Антоновичу Дидковскому исполнилось 60 лет и 36 лет его врачебной, научной и педагогической деятельности. После окончания в 1965 г. лечебного факультета 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И.Пирогова он работал терапевтом поликлинического отделения железнодорожной больницы им.Н.А.Семашко (Люблино). С 1968 по 1971 г. Н.А.Дидковский — старший лаборант академической группы, руководимой академиком РАМН, профессором И.А.Кассирским. За это время им была выполнена кандидатская диссертация на тему: "Наследственные гемолитические анемии: талассемии и аномальные нестабильные гемоглобины", которая легла в основу монографии "Гемолитические анемии".

С 1971 г. Н.А.Дидковский работал в должности главного терапевта московской железной дороги, а с 1974 по 1985 г. — ассистентом кафедры терапии I ММИ им.И.М.Сеченова. В 1984 г. им была защищена диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: "Наследственные формы хронических неспецифических заболеваний легких"

С 1985 г. по настоящее время Н.А.Дидковский работает в НИИ физико-химической медицины МЗ РФ. Под руководством академика РАМН профессора Ю.М.Лопухина на клинической базе руководимой Н.А.Дидковским лаборатории клинической иммунологии в 7-й городской клинической больнице был организован Республиканский центр эфферентных методов лечения. С 1990 г. по совместительству Н.А.Дидковский является профессором кафедры клинической иммунологии и аллергологии ММА им. И.М.Сеченова.

Н.А.Дидковский — опытный врач-интернист, он является ведущим консультантом городской клинической больницы № 7, на базе которой с 1986 г располагается лаборатория клинической иммунологии и Республиканский центр эфферентных методов лечения.

Область научной деятельности Н.А.Дидковского — изучение наследственно обусловленных заболеваний системы крови и респираторного тракта, разработка методов диагностики и лечения аллергических, аутоиммунных и иммунодефицитных состояний. Он впервые описал две неизвестных ранее в мире формы наследственных аномальных гемоглобинов, получивших в международном реестре наследственных гемоглобинопатий названия "гемоглобин Москва" и "гемоглобин Волга". Впервые в России им описаны случаи таких наследственных форм гемолитических анемий, как гемоглобинопатия Н, альфа- и дельта-талассемия, а также наследственные формы хронических неспецифических заболеваний легких — хронический бронхит с селективным дефицитом иммуноглобулина А, эмфизема легких обусловленная дефицитом альфа-1-антитрипсина, бронхоэктатическая болезнь, ассоциированная с общей вариабельной иммунной недостаточностью, случай первичной цилиарной дискинезии с нормальным расположением внутренних органов (вариант синдрома Картагенера), наследственный ангионевротический отек с нарушением функциональной активности  $C_1$ -ингибитора.

Н.А.Дидковский является ведущим в стране специалистом, внесшим большой вклад в проблему разработки методов диагностики и лечения аспириновой формы бронхиальной астмы. Под его руководством разработан эффективный метод проведения ускоренной десенситизации больных аспириновой астмой с применением антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

Одним из первых в нашей стране Н.А.Дидковский начал разрабатывать проблему патогенеза, диагностики и лечения синдрома хронической усталости.

Н.А.Дидковский автор трех монографий, более 200 статей в отечественных и зарубежных изданиях. Он постоянно участвует в подготовке высококвалифицированных научных кадров, под его руководством защищены 13 кандидатских диссертаций.

Н.А.Дидковский явился инициатором создания пульмонологической секции Московского городского научного общества терапевтов и принимал активное участие в создании Всероссийского научного общества пульмологов. В настоящее время он является секретарем пульмонологической секции и членом правления Всероссийского научного общества пуль-

мологов, членом Общества клинических иммунологов России, Европейского респираторного общества, членом двух специализированных советов по защите диссертаций.

Со времени образования журнала "Пульмонология" в 1990 г. Н.А.Дидковский — заместитель главного редактора журнала.

Коллектив НИИ физико-химической медицины МЗ РФ, кафедра клинической иммунологии и аллергологии Московской медицинской академии им.И.М.Сеченова, коллектив 7-й городской клинической больницы, редакционная коллегия журнала "Пульмонология" сердечно поздравляют Н.А.Дидковского с юбилеем и желают ему дальнейших творческих успехов, счастья, здоровья.

## Новое о лекарственных препаратах

### НОВЫЕ ДАННЫЕ ПОДТВЕРЖДАЮТ — ФОРАДИЛ (ФОРМОТЕРОЛА ФУМАРАТ) УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХОБЛ \*

**Базель, Швейцария, 31 августа 2000 г.** Новые исследования III фазы подтвердили, что форадил (формотерола фумарат) — быстро и длительнодействующий бронходилататор (агонист бета-2-адренорецепторов) — значительно улучшает все показатели качества жизни у больных хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) [1,2].

Исследования были проведены в 21 стране на базе 153 научно-исследовательских центров и включили 1634 больных. Результаты исследований продемонстрировали достоверное улучшение качества жизни на фоне лечения форадилом больных ХОБЛ в сравнении со стандартной терапией (ипратропиума бромидом и теофиллином), дававшей менее выраженный эффект.

Терапия форадилом обуславливала улучшение функции легких у больных ХОБЛ как с обратимой, так и мало обратимой обструкцией дыхательных путей. Еще раз было подтверждено быстрое начало действия форадила (менее 5 мин).

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2025 г. ХОБЛ займут третье место в мире среди причин, обуславливающих высокую смерт-

ность. ХОБЛ — это хронические заболевания легких, которые характеризуются прогрессирующим нарушением проходимости дыхательных путей. Симптомы ХОБЛ включают в себя кашель, выделение мокроты и одышку при минимальной нагрузке. Многим больным трудно выполнять обычную повседневную физическую работу, например подниматься по лестнице. ХОБЛ являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире — 2,25 млн случаев смерти в год (4,2% от всех случаев смерти) [4].

"ХОБЛ — это прогрессирующие заболевания, которые приводят к нетрудоспособности и требуют длительного лечения, направленного на уменьшение симптомов, профилактику повторных обострений, сохранение функции легких на возможно более высоком уровне в ближайшем и отдаленном периоде и улучшение качества жизни", — сказал доктор Андреа Росси из отдела пульмонологии больницы Бергамо (Италия), участвовавший в одном из исследований.

Лекарственные препараты, которые обычно используют для лечения бронхиальной астмы, мало влияют на частоту и тяжесть обострений ХОБЛ и прогресси-

\* Результаты исследования были представлены на Всемирном конгрессе здоровья легких и 10-й ежегодной встрече Европейского респираторного общества.

рующее ухудшение функции легких. Это связано с различиями механизмов развития бронхиальной астмы и ХОБЛ и неодинаковой чувствительностью к стероидной терапии. Тем не менее результаты этой большой программы клинических исследований III фазы (1634 больных в 153 центрах 21 страны) убедительно подтвердили эффективность длительной терапии форадилом у больных ХОБЛ: было отмечено улучшение функции легких и снижение частоты и тяжести обострений ХОБЛ (оценка проводилась по количеству госпитализаций по поводу ХОБЛ).

Терапия форадилом была оценена как безопасная для сердечно-сосудистой системы [3], что имеет особое значение, так как у больных ХОБЛ заболевания сердца встречаются чаще. Кроме того, форадил снижал потребность в ингаляциях короткодействующих бронходилататоров для купирования приступов бронхоспазма и улучшал качество жизни больных. Это подтверждало, что благоприятный эффект форадила выходит за рамки одной только бронходилатации при длительном лечении больных хроническими обструктивными заболеваниями легких.

В двух исследованиях III фазы было показано, что ингаляции форадила с помощью аэролайзера<sup>TM</sup> улучшают качество жизни больных ХОБЛ и снижают число "неблагоприятных дней" [1]. В одном из этих исследований изучались функция легких и качество жизни 780 больных ХОБЛ. В этом 12-недельном многоцентровом клиническом исследовании сравнивали форадил (12 мкг или 24 мкг два раза в сутки), который применяли с помощью аэролайзера, с ипратропиума бромидом (40 мкг четыре раза в сутки в ингаляциях) и плацебо. Качество жизни оценивали с помощью индексов симптомов, показателей активности и влияния болезни на пациента.

Качество жизни достоверно улучшилось у больных, получавших форадил ( $p < 0,01$  для двух групп форадила в сравнении с группой плацебо). У больных группы ипратропиума бромида динамика качества жизни не отличалась от таковой в группе плацебо.

Пациенты регистрировали в дневниках "неблагоприятные дни", когда у них повышались индексы симптомов и/или снижалась пиковая объемная скорость выдоха на 20% по сравнению с исходной. В группах, получавших лечение форадилом, число таких "неблагоприятных дней" было на 10–13% меньше, чем в группе, получавшей плацебо, и на 8–11% меньше, чем в группе, лечившейся ипратропиума бромидом ( $p \leq 0,01$ ). Различия между группами ипратропиума бромида и плацебо (2%) оказались недостоверными. Выявлен также более выраженный бронхорасширяющий эффект форадила ( $AUC-O_{FV_1}$ ) по сравнению с таковым ипратропиума бромида и плацебо.

Форадил уже разрешено применять для лечения хронического бронхита и эмфиземы (т.е. ХОБЛ) практически во всех странах Европейского союза (за исключением Франции, Германии, Швеции и Великобритании), США, России.

Форадил применяют с помощью удобного устройства, которое называется "аэролайзер®". При его использовании больным требуются небольшие усилия для ингаляции препарата; кроме того аэролайзер позволяет пациентам убедиться в том, что они получили полную дозу. Эти особенности имеют важное значение для больных любого возраста, но особенно пожилых больных ХОБЛ. Высокая эффективность форадила, простота использования аэролайзера и возможность полного контроля ингаляционного процесса повышают готовность больных следовать врачебным указаниям и приверженность лечению форадилом.

"Больные, получавшие лечение форадилом, реже страдали от обострений болезни, были активнее и сохраняли более высокую трудоспособность, чем пациенты, которым проводилась стандартная терапия ипратропиумом и теофиллином. Терапия форадилом, таким образом, приводит к существенному улучшению качества жизни больных ХОБЛ", — таково заключение экспертов.

Форадил® производится швейцарским концерном *Novartis* — мировым лидером в области здравоохранения. *Novartis* занимается производством фармацевтических препаратов, в том числе безрецептурных средств, генериков, средств для ухода за глазами и продуктами для ветеринарии. В 1999 г. объем продаж компании (включая агроподразделение) достиг 32,5 млрд швейцарских франков, а затраты на научные исследования составили 4,2 млрд франков. Штаб-квартира *Novartis* находится в Базеле (Швейцария). В компании работают около 82400 человек более чем в 140 странах мира.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Poster 498: Formoterol dry powder improves the quality of life in patients with COPD whereas the effect of ipratropium bromide is similar to placebo. A.P.M.Greefhorst<sup>1</sup>, R.Dahl<sup>2</sup>, D.Nowak<sup>3</sup>, V.Nonikov<sup>4</sup>, C.Colacchio<sup>5</sup>, A.M.Byrne<sup>5</sup>; 1. Streekeziekenhuis Midden Twente, Hengelo, The Netherlands; 2. Aarhus Kommunehospital, Denmark; 3. Klinika Pneumologii I Elergologii, Lodz, Poland; 4. Central Clinical Hospital, Moscow, Russia; 5. Novartis Horsham Research Centre, United Kingdom.
2. Poster 499: Onset of action of inhaled formoterol compared to ipratropium bromide in patients with COPD. R.Dahl<sup>\*</sup>, A.P.M.Greefhorst<sup>†</sup>, D.Nowak<sup>‡</sup>, V.Nonikov, A.Byrne<sup>\*\*</sup> and the Novartis Study Group on COPD. <sup>\*</sup>Aarhus Kommunehospital, DK; <sup>†</sup>Streekeziekenhuis Midden Twente, Hengelo, NL; <sup>‡</sup>Klinika Pneumologii I Elergologii, Lodz, PL; Central Clinical Hospital, Moscow, RUS; and <sup>\*\*</sup>The Novartis Horsham Research Centre, GB.
3. Poster 497: The cardiac safety profile of formoterol dry powder is similar to placebo in patients with COPD. R.Dahl<sup>1</sup>, P.Kristufek<sup>2</sup>, A.P.M.Greefhorst<sup>3</sup>, T.R.Amgott<sup>4</sup>, G.Della Cioppa<sup>5</sup>, M.H.Thomson<sup>5</sup>; <sup>1</sup>Aarhus Kommunehospital, Denmark; <sup>2</sup>National TB and Respiratory Disease Institute, Bratislava, Slovak Republic; <sup>3</sup>Streekeziekenhuis Midden Twente, Hengelo, The Netherlands; <sup>4</sup>Pulmonary Associates, PA, Phoenix, Arizona; <sup>5</sup>Novartis Horsham Research Centre, United Kingdom.
4. 1999 World Health Report. World Health Organization, 1999.

Novartis Pharma AG  
CH-4002 Basel, Switzerland  
Tel. +41 61 324 2200; Fax +41 61 324 3300  
Internet: <http://www.novartis.com>

## И.В.ЯШИНА



5 мая 2001 г. ушел из жизни замечательный человек — врач и друг, внесший большой вклад в развитие отечественной пульмонологии и оказавший огромное влияние на формирование отечественной медицинской литературы по болезням легких.

Ирина Владимировна Яшина родилась 23 октября 1949 г. в Москве. После окончания в 1967 г. средней школы № 34 поступила на лечебный факультет II МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова.

С 1973 по 1976 г. — учеба в интернатуре, а затем работа врачом в Центральной республиканской больнице МЗ РСФСР. С 1976 по 1978 г. Ирина Владимировна проходит обучение в клинической ординатуре на кафедре госпитальной терапии II МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова (зав. — проф. А.Г.Чучалин), сформировавшей ее стойкие профессиональные интересы в области пульмонологии и предопределившей во многом всю последующую жизнь. Здесь Ирина Владимировна знакомится с ассистентом кафедры Н.А.Колгановой, молодыми ординаторами Ю.К.Новиковым, И.Д.Копылевым, И.Д.Апульциной, А.Р.Татарским, Н.С.Антоновым, Е.Н.Калмановой, дружба и профессиональные связи с которыми сохранятся долгие годы. За время обучения Ирина Владимировна проявляет себя прекрасным клиницистом, но уже в эти годы отчетливо заметна тяга к фундаментальным исследованиям, глубокому анализу медицинской литературы, стремление к редакционной и научно-просветительской деятельности.

С 1978 по 1991 г. И.В.Яшина работает в научно-организационном отделе Учебно-научного центра Лечебно-оздоровительного объединения при кабинете Министров СССР. Одновременно с работой в период

с 1983 по 1986 г. проходит обучение на редакционно-издательском факультете Московского полиграфического института (на факультете второго высшего образования) и становится уникальным специалистом, сочетающим в себе профессиональные навыки пульмонолога и редакционно-издательского работника.

С 1991 по 1994 г. Ирина Владимировна работает редактором в Информационно-издательском центре «Здоровье России», а с 1994 по 1995 г. — зав. отделом маркетинга АОЗТ «Издательство Кардиосфера».

Известие о создании в 1991 г. научно-практического журнала «Пульмонология» И.В.Яшина встречает с радостью и незамедлительно соглашается на сотрудничество с ним, предоставляющее возможность возвращения в стены alma mater и уникальной реализации своих профессиональных возможностей. С 1991 г. и до последних дней Ирина Владимировна Яшина — незаменимый сотрудник журнала «Пульмонология», сочетающий одновременно обязанности научного редактора, с одной стороны, и литературного редактора — с другой. За 10 лет работы в журнале ею отредактированы тысячи статей, пришедших в адрес журнала из разных уголков страны, сформулированы «стиль» и правила написания статей по пульмонологии, проведены встречи и телефонные переговоры с тысячами авторов, помогавшие им в написании научных публикаций и диссертаций. За весь неподъемный объем работы Ирина Владимировна берется с готовностью и компетентностью, с удовольствием выступает на читательских конференциях журнала с конкретными предложениями улучшения его качества. В последний раз Ирина Владимировна ярко выступает на читательской конференции, посвященной 10-летию журнала «Пульмонология», на Национальном конгрессе по болезням органов дыхания осенью 2000 г. в Санкт-Петербурге.

Помимо основного квартального журнала, И.В.Яшина берется за титанический труд по редактированию приложений к журналу «Пульмонология», в том числе сборников тезисов Национальных конгрессов по болезням органов дыхания, российской версии Европейского руководства по исследованию функции внешнего дыхания (1994), монографии *GINA (Global Initiative for Bronchial Asthma, 1997)*, Национальной формулярной системы по бронхиальной астме (1999).

В 1997 г. Ирина Владимировна выполняет весь объем по литературному и научному редактированию двухтомной монографии «Бронхиальная астма» (под общей редакцией акад. РАМН проф. А.Г.Чучалина), в 1998 г. — двух важнейших сборников «Пато-

логия органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС» (Москва, «Грант») и «Хронические обструктивные болезни легких» (Москва, «Бином», Санкт-Петербург, «Невский диалект»).

В 1999 г. выходит в свет новый сборник трудов Всероссийского научного общества пульмонологов «Актуальные вопросы пульмонологии», где И.В.Яшиной также проведена огромная редакторская работа.

С 1996 г. И.В.Яшина является со-учредителем ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология»», принимает активное участие во всех заседаниях редакции и редакционной коллегии, активно влияет на стиль и политику развития журнала, на фор-

мирование плана публикаций. Коллеги по работе помнят Ирину Владимировну как необычайно ответственного, компетентного, интеллигентного и чрезвычайно доброго человека, прекрасного и умного товарища, хорошего друга.

5 мая 2001 г. после тяжелой болезни жизнь Ирины Владимировны Яшиной оборвалась, но добрая память о ней навсегда останется в сердцах ее друзей и коллег.

*Редакция журнала «Пульмонология»  
Всероссийское научное общество пульмонологов  
НИИ пульмонологии Минздрава России*

## Хроника. Информация

### ОРГАНИЗАЦИОННО-КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

#### По материалам симпозиума на IX Съезде педиатров России

Проф. Н.А.Геппе (ММА им. И.М.Сеченова, кафедра детских болезней) в своем докладе "Небулайзерная терапия при неотложных состояниях у детей" говорила о месте небулайзерной терапии в современной терапии обструктивных заболеваний бронхолегочной системы у детей разного возраста. В педиатрической практике ингаляции лекарственных препаратов с помощью небулайзера придает особое значение. Это связано с тем, что при небулайзерной терапии отсутствует необходимость в координации дыхания с поступлением аэрозоля, техника ингаляции проста в выполнении, использование высоких доз не сопровождается увеличением побочных эффектов; аэрозоль содержит частицы, доставляемые в бронхи, распыляется сжатым воздухом, отсутствует газ фреон. Приборы небулайзера портативны, удобны в использовании.

Небулайзеры можно применять в амбулаторно-поликлинических, стационарных условиях, а также в домашних условиях при различных заболеваниях дыхательных путей у детей разного возраста.

Небулайзерная терапия применяется при бронхиальной астме, крупе, обструктивном бронхите, муковисцидозе, пневмонии, бронхолегочной дисплазии, обструктивном синдроме при инфекционных заболеваниях (коклюше).

Показаниями для проведения небулайзерной терапии являются: ранний возраст, у детей более старшего возраста неумение или невозможность по тяжести состояния использовать дозирующие ингаляторы, недостаточный эффект предшествующей бронхолитической терапии, для целенаправленной доставки лекарств в бронхи, при необходимости доставки большой дозы лекарствен-

ных веществ за короткий период времени, предпочтение больного, практическое удобство.

Наиболее широкое распространение получили струйные небулайзеры, среди которых выделяют небулайзеры с постоянным выбросом (продукция аэрозоля с постоянной скоростью и объемом), усиленные дыханием (поступление аэрозоля больше во время вдоха, меньше при выдохе), дозиметрические (доза аэрозоля контролируется электронным устройством во время вдоха).

Для оценки небулайзеров используются следующие термины: аэрозольная мощность (масса частиц в аэрозольной форме, генерируемых небулайзером в 1 мин), дыхательные частицы (частицы менее 5 мк в диаметре), производительность дыхательных частиц (масса дыхательных частиц, произведенная в 1 мин), лекарственная производительность (масса лекарственного препарата, генерируемого небулайзером в аэрозоль в 1 мин), аэродинамический диаметр частиц средней массы, остаточный объем (объем жидкости, остающийся в резервуаре небулайзера после завершения небулизации), время небулизации (время от начала до окончания ингаляции).

Для небулайзерной терапии используются специальные растворы, не вызывающие повреждения слизистой бронхов и альвеол, маленькие частицы этих растворов сохраняют все лекарственные свойства вещества. В небулайзерных системах применяются: бронходилататоры (сальбутамол, беродуал, беротек), антихолинэргические препараты (атровент), кортикостероиды (пульмикорт), муколитики (лазолван, флуимуцил), антибиотики, анальгетики, физиологический раствор.

В плане становления небулайзерной технологии проводится исследование различных комбинации небулайзер/компрессор и

различных лекарств *in vitro*; используются лазерные технологии для определения размеров частиц; развиваются стандартизованные методологии тестирования небулайзерных систем; используется паттерн дыхания в оценке аэрозольных ингаляций; создаются *ERS nebulisers guidelines* (руководства по использованию небулайзеров Европейского респираторного общества), Национальные стандарты по струйным небулайзерам.

В различных регионах России накоплен достаточный опыт применения небулайзерной терапии у детей: небулайзерная терапия внедряется в службу неотложной и скорой помощи, что позволяет повышать эффективность терапии, сокращать частоту и длительность госпитализации.

Канд. мед. наук Н.А.Селиверстова (ММА им. И.М.Сеченова, кафедра детских болезней) представила доклад "Небулайзерная терапия при бронхообструктивном синдроме у детей раннего возраста".

У детей раннего возраста небулайзерная терапия получает все более широкое распространение в связи с легкостью выполнения, отсутствием необходимости координации вдоха и ингаляции, высокой эффективностью, возможностью применения с первых месяцев жизни. Для небулайзерной терапии при обструктивном синдроме у детей раннего возраста используются вентолин-небулы, раствор беродуала, атровент.

В отделении раннего возраста клиники детских болезней ММА им. И.М.Сеченова небулайзерная терапия проводилась у 102 детей с легкой, среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой и у 24 детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом в возрасте от 7 мес до 4 лет. Эффективность оценивалась по динамике клинических симптомов. Исследовалась функция внешнего дыхания с помощью капнографии и нового метода бронхофонографии. В основе бронхофонографии лежит анализ временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов, возникающих при изменении проходимости воздухопроводных путей бронхиального дерева. Данные обрабатываются с помощью компьютерной программы "Pattern Analyzer". Метод позволяет оценить: характер дыхания, наличие обструкции, длительность выдоха, длительность вдоха, длительность полного респираторного цикла, акустическую работу дыхания. Простота и неинвазивность бронхофонографии, проведение исследования при спокойном дыхании позволяют применять данную методику у детей с первых месяцев жизни.

В качестве бронхоспазмолитика использовались ингаляции беродуала в возрастной дозировке. При легком обострении бронхоспазмолитики вводились как с помощью спейсера с маской, так и с помощью небулайзера. При среднетяжелом обострении введение бронхоспазмолитиков начинается с небулайзерной терапии в связи с беспокойством ребенка, необходимостью проведения более длительной терапии, возможностью получения аэрозоля с оптимальными размерами частиц и доставки более высокой дозы препарата. У больных с тяжелой бронхиальной обструкцией ингаляционная терапия бронхоспазмолитиками сочеталась с введением кортикостероидов — пульмикорт через небулайзер. При необходимости парентерально вводили преднизолон.

Проведенное исследование показало, что введение бронхоспазмолитиков через небулайзер является эффективным методом лечения бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста.

Было проведено сравнение эффективности беродуала через небулайзер и эуфиллина внутривенно для купирования среднетяжелых обострений бронхиальной астмы. Достоверной разницы в купировании бронхиальной обструкции не получено. Однако небулайзерная терапия позволяла избегать парентеральных методов введения лекарств и побочных эффектов эуфиллина, что имеет важное значение у детей раннего возраста.

Клиническое улучшение сопровождалось хорошими функциональными показателями у детей с бронхиальной астмой по дан-

ным бронхофонографии. Показатели бронхофонографии коррелировали с капнографическими данными. Метод бронхофонографии позволяет эффективно мониторировать функцию внешнего дыхания и добиваться более полного восстановления бронхиальной проходимости, так как клиническое улучшение не всегда сопровождается полным восстановлением бронхиальной проходимости.

На кафедре детских инфекционных болезней и клинической иммунологии УГМА (Екатеринбург) проведено исследование эффективности небулайзерной терапии при лечении коклюша у детей. В докладе С.А.Царьковой "Небулайзерная терапия при лечении коклюша у детей" представлены данные применения бронхоспазмолитиков через небулайзер у детей с коклюшем.

Основанием для данного метода терапии были исследования, которые показывают, что коклюш у детей характеризуется наряду с типичной клиникой развитием нарушений бронхиальной проходимости и гиперреактивности бронхов.

Аллергическая иммунокомпрометированность, синдром бронхиальной обструкции, секреторная эозинофилия определяют группу риска больных с коклюшем по формированию бронхиальной астмы.

Проводилась балльная оценка степени тяжести бронхиальной обструкции у больных коклюшем, суточная пикфлоуметрия в течение недели, цитологическое исследование назального секрета и мокроты, иммунологическое исследование, нагрузочные тесты лимфоцитов *in vitro* с бронхолитическими препаратами (ипратропиум бромид, беродуал, сальбутамол). При лечении коклюша использовали небулизированные растворы беродуала и лазолвана.

Введение в схему лечения коклюша комбинации небулизированных растворов беродуала и лазолвана снижает тяжесть приступов кашля, способствует восстановлению бронхиальной проходимости. Показано, что ипратропиум бромид и беродуал оказывают влияние на функциональное состояние CD2-рецепторов лимфоцитов *in vitro*. Включение в комплекс лечения детей с коклюшем небулайзерной терапии позволяет уменьшить частоту парентерального введения препаратов и сократить длительность пребывания больных в стационаре в 2 раза.

Проф. А.Б.Малаховым (Владимирский факультет последипломного профессионального образования ИвГМА) был представлен доклад "Методические аспекты небулайзерной терапии в педиатрии". По данным отделения скорой и неотложной помощи детской клинической больницы г. Владимира, более 6000 вызовов бригады скорой помощи обусловлено болезнями органов дыхания. Среди них у 52,7% пациентов поводом для обращения за медицинской помощью был бронхообструктивный синдром.

К сожалению, до настоящего времени на догоспитальном этапе не всегда осуществляется единый подход к ведению этой категории больных, что снижает качество медицинской помощи. Этому способствует и то, что в имеющихся региональных стандартах и перечне лекарственных средств гарантированной медицинской помощи терапию рекомендуют проводить устаревшими и утратившими свою клиническую значимость малоэффективными препаратами (эуфиллин и др.). С этих позиций внедрение небулайзерной терапии современными бронхолитическими средствами является перспективным направлением оптимизации медицинской помощи детям с бронхообструктивным синдромом. Небулайзерная терапия у детей с синдромом бронхиальной обструкции проводится сегодня на всех этапах оказания медицинской помощи ребенку: неотложная и скорая помощь, респираторные кабинеты, отделения стационара, в домашних условиях.

Для эффективного внедрения небулайзерной терапии в педиатрическую практику прежде всего необходимо оптимизировать организационную систему пульмонологической службы, укрепить материально-техническую базу, организовать согласно приказу № 307 Минздрава РФ респираторные кабинеты в детских поликлиниках, обучить участковых педиатров, пульмонологов, врачей

скорой и неотложной помощи, внедрить современные лечебные протоколы. Укладки врачей скорой помощи должны быть доукомплектованы небулайзерами и достаточным набором лекарственных средств (растворы  $\beta$ -агонистов короткого действия, холинолитических средств, противовоспалительными и муколитическими препаратами).

В настоящее время четко определено место проведения небулайзерной терапии (в домашних условиях, респираторном кабинете в поликлинике, в стационарных условиях или в образовательном учреждении). Неотложная помощь при бронхообструктивном синдроме проводится согласно алгоритму, разработанному экспертами Национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". При этом следует отметить, что объем помощи индивидуален для каждого ребенка и пропорционален степени тяжести бронхиальной обструкции.

Важным условием эффективного внедрения небулайзерной терапии является минимизация проявлений относительных ее недостатков, цикличного использования самих небулайзерных камер, что позволяет избежать вирусно-бактериальной контаминации у детей.

Внедрение современной небулайзерной терапии в течение 5 лет значительно повысило эффективность медицинской помощи: сократилось число госпитализаций в стационар с 86,7 до 24,6%, в 1,5-2,8 раза уменьшилась длительность лечения больных. За 1997–2000 гг. не было неблагоприятных исходов при купировании тяжелых обострений бронхообструктивного синдрома. Таким образом, небулайзерная терапия бронхолитиками является оптимальной, безопасной и высокоэффективной при купировании бронхообструктивного синдрома в педиатрической практике.

---

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Редактор *Т.Д.Мальшева*  
Корректор *Т.Д.Мальшева*

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

Подписано в печать 10.07.2001. Формат 84x108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 17.  
Усл. кр.-отт. 19,04. Тираж 2000 (1 завод 1—1200). Заказ 313.

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

# Дитек®

Комбинированное профилактическое  
и противовоспалительное средство



## Дитек®

Содержит в одной дозированной ингаляции полную терапевтическую дозу противовоспалительного препарата динатрия хромогликата (1,00 мг) и сниженную дозу бронхолитического препарата фенотерола гидробромида (50 мкг)

Рациональное сочетание компонентов обеспечивает Дитеку расширенный терапевтический профиль, включающий:

- **Противовоспалительное действие**, являющееся основой плановой терапии бронхиальной астмы по мировым и российским рекомендациям 1992-1996 гг.
- **Профилактический эффект**, превосходящий действие каждого из компонентов в отдельности
- **Дополнительный бронхолитический эффект**, позволяющий купировать нетяжелый приступ без использования дополнительных аэрозолей
- **Высокую безопасность** длительной терапии, за счет минимального содержания бета-симпатомиметика
- **Удобство и экономичность** лечения, по сравнению с использованием двух отдельных аэрозолей

**Состав:** 1 доза аэрозоля содержит: фенотерола гидробромида – 0,05 мг, динатрия хромогликата – 1,00 мг

**Показания:** Для лечения и профилактики удушья при бронхиальной астме и других заболеваниях, сопровождающихся обратимым сужением дыхательных путей.

**Противопоказания:** Идиопатический субаортальный стеноз, тахикардия; повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, динатрия хромогликату или неактивным составляющим препарата. Дитек не следует использовать у больных с анамнестическими указаниями на гиперчувствительность к лецитину сои или таким пищевым продуктам, как соевые бобы и земляной орех.

**Форма выпуска:** Дитек дозированный аэрозоль по 10 мл с мундштуком (200 доз аэрозоля).

**Дополнительное указание:** Пожалуйста, прочтите подробную информацию на листке-вкладыше к препарату.

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

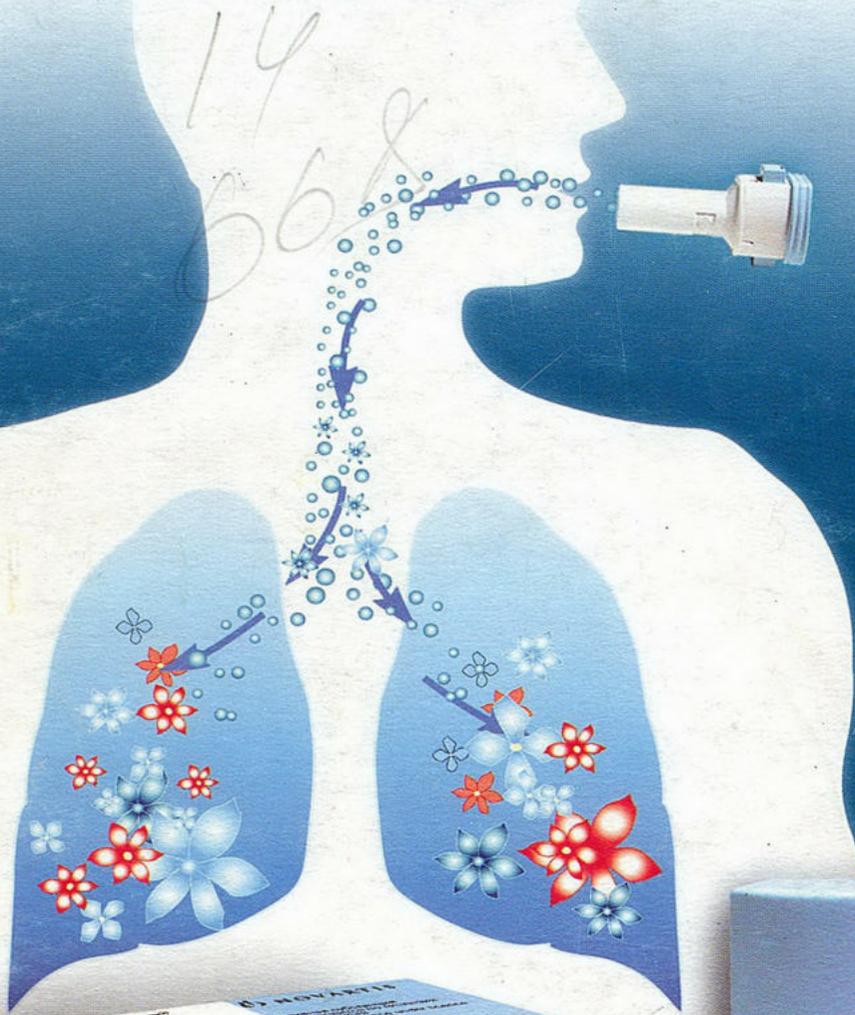
 **Boehringer  
Ingelheim**

# Форадил



УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БРОНХИТАЛОМ!

-18768



**МГНОВЕННЫЙ  
эффект  
при ДЛИТЕЛЬНОМ  
действии**

