

1. 0-2-2002

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

4'2001



3

1752509

Aventis Pharma



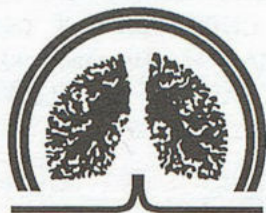
КЛАФОРАН[®]
ЦЕФОТАКСИМ

Эталон
в лечении
тяжелых
инфекций



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



4'2001

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

Основан в 1990 г.

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В.Н. (Рязань), КИРИЛЛОВ М.М. (Саратов), ЛУЦЕНКО М.Т. (Благовещенск),
МАВРАЕВ Д.Э. (Махачкала), МАРАЧЕВ А.Г. (Москва), ПУТОВ Н.В. (Санкт-Петербург),
РОМАНОВА Л.К. (Москва), СИДОРОВА Л.Д. (Новосибирск), СИМБИРЦЕВ С.А.
(Санкт-Петербург), СУХАНОВА Г.И. (Владивосток), ТРУБНИКОВ Г.В. (Барнаул),
УСЕНКО Ю.Д. (Киев), ХАДАРЦЕВ А.А. (Тула), ШНИПАС П.А. (Каунас),
ШУЛУТКО М.Л. (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, Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61

НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала “Пульмонология”

телефон/факс 465-48-77

E-mail: pulmo@dol.ru

<http://www.pulmonology.ru>

Зав. редакцией Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90.

Редактор С.Н.Авдеев
Корректор Т.Д.Мальшева

Компьютерная верстка Т.А.Василейская
Художественный редактор П.П.Ефремов

Подписано в печать 06.12.2001. Формат 84x108¹/₁₆. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.
Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1 – 1200). Заказ 598.

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

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

1752509

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

Чучалин А.Г. Первичные системные и легочные васкулиты . . .

Оригинальные исследования

Чучалин А.Г., Васильева О.С., Казакова Г.А., Осипова Г.Л., Бабахин А.А. Аллергия к латексу у медицинских работников

Эбсен М., Моргенрот К. Ультраструктурные изменения ресничек при первичной цилиарной дискинезии . . .

Коган Е.А., Сагиндикова Г.С., Секамова С.М., Жак Г., Реджабаева Л.Ш. Рак легкого, развившийся у лиц, длительное время проживавших на радиоактивно-загрязненных территориях Семипалатинской области Казахстана . . .

Науменко Ж.К., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Неклюдова Г.В., Калманова Е.Н., Чучалин А.Г. Муковисцидоз взрослых: состояние кардиореспираторной системы . . .

Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Чазова И.Е., Чучалин А.Г. Ингаляционный оксид азота при первичной легочной гипертензии: влияние на легочную гемодинамику, газообмен и транспорт кислорода . . .

Мишин В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких: диагностика и лечение . . .

Жук Н.А., Калинина Е.Е., Левченко М.В. Лазеротерапия у больных туберкулезом легких . . .

Стрелис А.К., Янова Г.В., Перемитин Г.Г., Поливахов В.В., Петрова Л.Е., Платоненкова А.А., Шведова С.Г., Некрасов Е.В., Стрелис А.А., Буйнова Л.Н., Филинчук О.В. Стратегия DOTS — путь к ускоренному излечению впервые выявленных больных легочным туберкулезом в России . . .

Малахов А.Б., Макарова С.А., Малахов М.А., Малышев В.С., Селиверстова Н.А. Новые возможности в лечении бронхообструктивного синдрома у детей . . .

Лукьянов С.В., Духанин А.С., Середа Е.В., Лукина О.Ф., Белоусов Ю.Б. Патогенетическое обоснование применения фенспирида (эреспала) при бронхиальной астме у детей . . .

Непомнящая Е.М., Босенко С.Ж.-П. Злокачественные мезотелиомы плевры . . .

Тузанкина И.А., Власова Е.В., Каргаполов С.А., Писклакова В.Н., Шершнев В.Н. Бактериальные лизаты топического применения в иммунореабилитации детей с нарушениями противомикробной защиты . . .

Обзоры

Акопов А.Л. Плевральный выпот при раке легкого . . .

Али-Риза А.Э., Самсонова М.В. К вопросу о радиационном раке легкого . . .

Петровский Ф.И. β_2 -агонисты короткого действия. Влияние на течение бронхиальной астмы и показатели смертности

Дворецкий Л.И. Внебольничные пневмонии у пожилых. Стратегия и тактика антибактериальной терапии . . .

Коттакис Д., Вудс Р., Ле Гросс В., Делла Сьоппа Д. Клиническая эффективность формотерола при отсутствии ответа на сальметерол . . .

Лекции

Власов П.В., Абрикосова С.М. Рентгенодиагностика туберкулеза органов дыхания . . .

Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакодинамика стимуляторов β_2 -адренергических рецепторов . . .

Князешская Н.П. Комбинированный препарат "симбикорт" и его место в терапии бронхиальной астмы . . .

CONTENTS

Editorial column

Editorial

Chuchalin A.G. Primary and systemic pulmonary vasculitis

Original studies

Chuchalin A.G., Vasilieva O.S., Kazakova G.A., Osipova G.L., Babakhin A.A. Latex allergy in medical workers

Ebsen M., Morgenrot K. Ultrastructural ciliar lesions in primary ciliar dyskinesia

Kogan E.A., Sagindikova G.S., Sekamova S.M., Jak G., Redzhabaeva L.Sh. Lung carcinoma in persons lived for long time at radioactive contaminated territories of Semipalatinsk region (Kazakhstan)

Naumenko J.K., Cherniak A.V., Amelina E.L., Nekludova G.V., Kalmanova E.N., Chuchalin A.G. Cystic fibrosis in adult patients: cardiac and respiratory function

Avdeev S.N., Tsareva N.A., Nekludova G.V., Chazova I.E., Chuchalin A.G. Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension: effects on pulmonary haemodynamics, gas exchange and oxygen transport

Mishin V.Yu. Drug-resistant lung tuberculosis: diagnosis and management

Zhuk N.A., Kalinina E.E., Levchenko M.V. Laser therapy in treatment and rehabilitation of lung tuberculosis

Strelis A.K., Yanova G.V., Peremitin G.G., Polivakho V.V., Petrova L.E., Platonenkova A.A., Shvedova S.G., Nekrasova E.V., Strelis A.A., Buinova L.N., Filinyuk O.V. DOTS strategy is a way to rapid recovery of new diagnosed lung tuberculosis patients in Russia

Malakhov A.B., Makarova S.A., Malakhov M.A., Malyshev V.S., Seliverstova N.A. New abilities in treatment of broncho-obstructive syndrome in children

Lukjanov S.V., Dukhanin A.S., Sereda E.V., Lukina O.F., Belousov Yu.B. Pathogenic basis for application of fenspirid (erespal) in bronchial asthma children

Nepomnyashchaya E.M., Bosenko S.J.-P. Malignant pleural mesotheliomas

Tusankina I.A., Vlasov E.V., Kargaplov S.A., Pisklakova V.N., Shershnev V.N. Topic bacterial lysates in immune rehabilitation of children with anti-infectious defence disorders

Reviews

Akopov A.L. Pleurisy in lung carcinoma

Ali-Risa A.E., Samsonova M.V. To a problem of radiation-induced lung carcinoma

Petrovsky F.I. Short-acting β_2 -agonists. Their influence on bronchial asthma course and mortality

Dvoretzky L.I. Community-acquired pneumonia in elderly patients. Strategy and tactics of antibacterial therapy

Kottakis J., Woods R., Le Gross V., Della Cioppa G. Clinical efficiency of formoterol when there is no response to salmeterol

Lectures

Vlasov P.V., Abrikosova S.M. Radiological diagnosis of lung tuberculosis

Tsoy A.N., Arkhipov V.V. Pharmacodynamics of β_2 -adrenergic receptors stimulators

Knyazheskaya N.P. The combined drug "Simbikort" and its role in bronchial asthma therapy

Юбилей

Anniversaries

К 100-летию со дня рождения Б.М.Шершевского	123	To the 100-th anniversary of B.M.Shershevsky
К 75-летию юбилею Л.Д.Сидоровой	124	To the 75-th anniversary of L.D.Sidorova

Хроника. Информация

Current events. Information

Некролог

Obituary

И.Д.Апульцина.	128	I.D.Apultsina
------------------------	-----	---------------

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 Матерь 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 Сирин. — 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 Сирин, — потому что он носит в себе Бога".

Слезная молитва Пресвятой Богородице чрез чудотворную Ее икону "Умягчения злых сердец" способна совершить чудо. Где бессильны наши слова, сила Божией благодати, призванная чрез обращения 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 умиляемся и раны Твоя лобызаем, стрел же наших, Тя терзающих, ужасаемся. Не даждь нам, Мати Благосердая, в жестокосердии нашем и от жестокосердия ближних погибнуть, Ты бо еси воистину злых сердец Умягчение.

Н.В.Панов, ст. науч. сотрудник Научно-исследовательского центра "Медицинский музей" РАМН

Уважаемые коллеги!

Завершил работу очередной пульмонологический конгресс — 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания, проходивший в Москве с 9 по 13 ноября 2001 г. В его работе приняло участие более 1,5 тыс. человек, в том числе представителей ближнего и дальнего зарубежья. Проведено более 80 научных симпозиумов по актуальным вопросам пульмонологии.

Сегодня можно утверждать, что регулярное проведение конгрессов стало крупнейшим событием научной жизни не только врачей, преподавателей, исследователей, работающих в области пульмонологии, но и представителей других смежных областей практической и научной медицины.

Работа конгресса проходила под знаком дальнейшего сближения Всероссийского научного общества пульмонологов с Европейским респираторным обществом (ЕРО). 10 ноября проведено Школа ЕРО, на которой лидерами современной пульмонологии было прочитано 7 лекций. Одна из лекций “Амилоидоз легких” была прочитана президентом ЕРО *Н.Конецко*. На конгрессе обсуждались также и международные документы и, в частности, Всемирная программа по хронической обструктивной болезни легких (*GOLD*).

Большой интерес вызвала новая форма интерактивного обучения — клинические разборы больных, проведенные профессорами *А.Г.Чучалиным* и *Р.Дикерсманом* (Германия).

Впервые на конгрессе работал интернет-класс, программа которого, помимо презентации интернет-страниц крупнейших фармацевтических компаний, включала проведение практических занятий и консультаций, в частности по работе и поиску в базе данных *Medline* (*Г.А.Владимирова*). Отражением интеграционного процесса пульмонологии и фтизиатрии явилось широкое представительство на конгрессе симпозиумов, посвященных актуальным вопросам диагностики и лечения туберкулеза легких. Прогрессивной тенденцией следует признать также широкое представление на конгрессе хирургической тематики.

В ходе подготовки к конгрессу наметился ряд новых направлений, которые не удалось осуществить в полной мере, — поражение легких при гематологических и ревматических заболеваниях, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при ожоговой травме. Эти вопросы будут включены в программу очередного конгресса.

На конгрессе был проведен, ставший уже традиционным, конкурс молодых ученых. Победителем этого конкурса стала аспирант НИИ пульмонологии МЗ РФ *О.Н.Шифрина*, представившая доклад на тему “Локализация и роль пероксиредоксина VI в респираторной системе человека”.

Большим событием явилась встреча главного пульмонолога *А.Г.Чучалина* с региональными лидерами, на которой обсуждался проект Федеральной программы по пульмонологии.

Редакция журнала “Пульмонология” планирует публикацию наиболее интересных работ, доложенных на конгрессе.

Зам. главного редактора
проф. *Н.А.Дидковский*

© ЧУЧАЛИН А.Г., 2001

УДК 616.13-002-021.3-031.81+616.131-002

А.Г. Чучалин

ПЕРВИЧНЫЕ СИСТЕМНЫЕ И ЛЕГОЧНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Согласительная конференция по номенклатуре системных васкулитов состоялась в 1992 г. в *Chapel Hill* (США) и сыграла большую роль в достижении консенсуса по вопросам классификации, диагностическим критериям и методам лечения первичных васкулитов. Эксперты из Европы и Америки обсудили гистопатологические и иммунологические особенности первичных системных васкулитов, сопоставив их с многообразием клинических проявлений. В русскоязычной медицинской литературе эта тема обсуждалась Е.М. Тареевым и его учениками. В последние годы она была рассмотрена в монографии Е.Л. Насонова и соавт. (1999).

В данной работе проводится анализ современных литературных и собственных клинических данных по вопросу легочных васкулитов, при которых в воспалительный процесс вовлекаются мелкие по калибру сосуды. В особую группу васкулитов, согласно номенклатуре ревматических заболеваний, выделены микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера и синдром Чадж-Страусса. В развернутой форме классификация была рассмотрена и предложена к широкому практическому применению американским обществом ревматологов (1994); этому предшествовала конференция *Chapel Hill* (США) — табл.1.

Rackemann и *Greene* (1939) впервые сообщили о том, что они наблюдали больных с особой формой узелкового полиартериита, который характеризовался приступами бронхиальной астмы и высоким содержанием эозинофилов. Течение бронхиальной астмы было тяжелым, что позволило авторам выделить определенный клинический вариант заболевания, указав на его неблагоприятный прогноз. В 1951 г. *J.Churg* и *L.Strauss* (синдром Чадж-Страусса) включили в рубрику узелкового полиартериита больных с бронхиальной астмой, эозинофилией и системными васкулитами. Они описали основные анатомические изменения, которые проявлялись альтерацией сосудистой стенки и экстраваскулярными системными изменениями. Особое внимание при описании системных тканевых повреждений было уделено некрозу стенки сосуда, эозинофильному экссудату, фибриноидным изменениям коллагена и пролиферации эпителиоидных и гигантских клеток с образованием гранулемы. Эти анатомические и гисто-

логические характеристики патологического процесса позволили авторам выделить особую группу системных заболеваний, которые они обозначили как аллергическая гранулема, подчеркивая этим термином две наиболее характерные особенности системного заболевания: эозинофилию и гранулематозный процесс. Было проведено много попыток дать характеристику и классифицировать системные васкулиты. В частности, *Liebow* описал группу больных с легочным васкулитом и гранулематозом. Многообразны морфологические изменения в легочной ткани, но центральное место занимают изменения сосудов. Стенки сосудов инфильтрированы нейтрофилами и эозинофилами (ангиит), архитектура легочной паренхимы нарушена из-за некротического и гранулематозного процессов.

Следующим важным этапом в разработке темы системных васкулитов и поражения органов дыхания явилось внедрение в лабораторную диагностику опре-

Таблица 1

Номенклатура системных васкулитов (*Arthritis Rheum* 1994; 37:187—192)

- Васкулиты крупных сосудов (*Large vessel vasculitis*):
 - гигантоклеточный артериит (*Giant cell arteritis*)
 - артериит Такаясу (*Takayasu arteritis*)
- Васкулиты с поражением сосудов среднего калибра (*Medium-sized vessel vasculitis*):
 - узелковый полиартериит (*Polyarteritis nodosa*)
 - болезнь Кавасаки (*Kawasaki disease*)
- Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра (*Small vessel vasculitis*):
 - гранулематоз Вегенера (*Wegener's granulomatosis*)*
 - микроскопический полиангиит (*Microscopic polyangiitis*)*
 - синдром Чадж-Страусса (*Churg-Strauss syndrome*)
 - пурпура Шенлейна-Геноха (*Henoch-Schonlein purpura*)
 - эссенциальный криоглобулинемический васкулит (*Essential cryoglobulinemic vasculitis*)

Примечание. * ANCA-ассоциированные васкулиты.

деления антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (*antineutrophil cytoplasmic auto antibodies* — ANCA).

На конференции в *Chapel Hill* была выделена группа первичных системных васкулитов с преимущественным поражением органов дыхания; в данную группу включили гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит и синдром Чадж—Страусса. Гранулематозный воспалительный процесс характеризуется вовлечением в патологический процесс сосудов мелкого и среднего размеров: капилляров, венул, артериол, артерий, а также обнаружение у больных антител ANCA.

Если в русскоязычной медицинской литературе достаточно подробно обсуждались гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит (*Е.Л.Насонов*), то синдром Чадж—Страусса упоминается как одна из форм первичного системного васкулита. Это обстоятельство побудило автора дать анализ из трех форм первичного системного васкулита преимущественно синдрома Чадж—Страусса.

Классификационные критерии клинических манифестаций синдрома Чадж—Страусса включают 6 основных проявлений: астма, эозинофилия более 10%, моно- или полинейропатия, летучие легочные инфильтраты, синуситы, экстравазкулярная тканевая эозинофилия (*American College of Rheumatology, 1990*). Если у больного человека выявляется 4 из 6 признаков, то диагностическая чувствительность превышает 85% и специфичность 99,7%, т.е. это свидетельствует о высокой диагностической значимости обсуждаемых критериев. Ниже приводится табл.2, в которой суммирована диагностическая значимость тех или иных проявлений синдрома Чадж—Страусса.

Классификационное дерево чрезвычайно просто для практической ориентации в постановке диагноза синдрома Чадж—Страусса. Центральное место занимает бронхиальная астма, которая позволяет врачу ориентироваться среди других проявлений системных васкулитов, включая и обозначенную группу первичных системных легочных васкулитов. Эта классификация успешно может быть применена для проведения эпидемиологических исследований, стандартизации проводимых методов лечения и т.д. Однако она не ориентирует врача на индивидуальный характер течения заболевания, поэтому не рассматривается как клиническая классификация.

Патологические изменения в легочной ткани исследованы недостаточно. Основные данные о морфологических изменениях накоплены по данным аутопсий не легочной ткани. *Cottin* и *Cordier* приводят немногочисленные данные по патологическим изменениям в легочной паренхиме. Эти изменения носят распространенный и вариабельный характер, из которых наиболее выраженными являются некротические изменения и образование каверн. Во многих сосудах выявляются тромбы и участки кровоизлияний, в более поздних стадиях обнаруживают разрастание рубцовой соединительной ткани. Гистологические изменения при синдроме Чадж—Страусса характеризуются сочетанием

Таблица 2

Классификационные критерии синдрома Чадж—Страусса

Критерий	Чувствительность, %	Специфичность, %
Астма	100	96,3
Эозинофилия более 10%	95	96,6
Моно- или полинейропатия	75	79,8
Легочные инфильтраты	40	92,4
Синуситы	85,7	79,3
Экстравазкулярная эозинофилия	81,3	84,4

некротизирующей гранулемы, васкулита с локализацией в мелких и средних по размерам сосудах и развитием эозинофильной пневмонии. У больных, которых не лечили стероидными гормональными препаратами, выявляются обширные эозинофильные инфильтраты с преимущественной интерстициальной и периваскулярной инфильтрацией. Некротизирующая воспалительная гранулема расположена экстравазкулярно и редко в этот патологический процесс вовлекаются сосуды. Гранулема характеризуется появлением некротической зоны, которая окружена эпителиоидными гистиоцитами. Для этого типа гранул типичным признаком является значительное содержание эозинофилов и появление продуктов их жизнедеятельности: кристаллы Шарко—Лейдена. В пестрой морфологической картине наблюдаются также саркоидоподобные гранулемы, расположенные интрамурально или в интерстициальной ткани легких. Другим определяющим признаком первичного системного васкулита при синдроме Чадж—Страусса являются морфологические изменения, наступающие в стенке сосудов. В процесс вовлекаются мелкие артерии и вены, стенки сосудов инфильтрированы клетками, дифференциально диагностическое значение приобретает появление эозинофилов и гигантских клеток. Воспалительная реакция находится на различных этапах своего развития, поэтому в гистологической картине васкулита, помимо острофазовых реакций, наблюдаются их исходы в виде рубцовых склеротических изменений в сосудах и легочной ткани. Описываемая морфологическая картина дополняется изменениями со стороны бронхов и бронхиол, которые характерны для бронхиальной астмы. Стенка бронхов инфильтрирована эозинофилами, слизистая отечна, гладкие мышцы находятся в состоянии гипертрофии, наблюдается метаплазия бокаловидных клеток, происходит значительное утолщение базальной мембраны, формируются слизистые пробки в просвете терминального отдела дыхательных путей.

Интерстициальная ткань легких инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками и гистиоцитами. Трансбронхиальная биопсия обычно позволяет получить достаточный материал для проведения гистологического исследования, и только в редких случаях рекомендуется проведение открытой биопсии легких. Необходимо подчеркнуть, что биопсия слизистой верх-

него отдела дыхательных путей бывает достаточно информативной для постановки диагноза синдрома Чадж–Страусса. Типичными морфологическими чертами васкулита является выраженная инфильтрация эозинофилами стенки мелких по диаметру сосудов. Важным признаком первичного системного васкулита является обнаружение некротизирующей гранулемы. Эти изменения могут быть обнаружены при исследовании кожи и подкожной клетчатки. Дифференциальная диагностика синдрома Чадж–Страусса проводится с гранулематозом Вегенера, гиперэозинофильным синдромом, узелковым периартериитом, микроскопическим полиангиитом; она не представляет трудностей, если брать за основу клинические проявления первичного системного васкулита. Однако морфологическое различие представляет определенные трудности в разграничение близких по своим проявлениям васкулитов. Наибольшую диагностическую значимость приобретает некротизирующий васкулит, эозинофильная пневмония, экстравазкулярный гранулематоз. Перечисленные изменения считаются патогномоничными для синдрома Чадж–Страусса. Так, при гранулематозе Вегенера не происходит интенсивной инфильтрации воздушного пространства эозинофилами, в то время как образование асептической некротической полости более характерно для ранних стадий проявления гранулематоза Вегенера, и при синдроме Чадж–Страусса встречается при далеко зашедших стадиях болезни. Экстравазкулярная гранулема не встречается при узелковом полиартериите и поражение легких не является ведущим проявлением при этой форме системного васкулита. Более сложна дифференциальная диагностика между хронической эозинофильной пневмонией и синдромом Чадж–Страусса, так как инфильтрация легких эозинофилами морфологически очень близка. Задача усложняется и тем, что при хронической эозинофильной пневмонии могут быть обнаружены проявления умеренно выраженного васкулита. Однако некротизирующий гранулематоз встречается лишь только при синдроме Чадж–Страусса, что отличает хроническую эозинофильную пневмонию от первичных форм системных васкулитов.

В дифференциальной диагностике большую роль играет клиническая картина близких по морфологическим изменениям васкулитов. *Lanham и соавт.* [3] описали три фазы клинического течения синдрома Чадж–Страусса. На естественное течение болезни могут оказывать влияние многие факторы, особенно это касается проводимой медикаментозной терапии. В типичных случаях болезнь начинается с проявлений аллергического ринита, который часто осложняется полипозными разрастаниями слизистой носа и присоединением синуситов и бронхиальной астмы. Первая фаза заболевания может продолжаться несколько лет и основным клиническим проявлением является бронхиальная астма. Вторая фаза болезни характеризуется повышенным содержанием эозинофилов в периферической крови и выраженной их миграции в ткани. На этом этапе развития болезни формируется хроническая эозинофильная инфильтрация легких и желудочно-кишечного тракта. Происходит спонтанное или обратное

под воздействием лечения развитие эозинофильных инфильтратов. Однако вскоре наступает обострение болезни и вновь формируются морфологические изменения, при которых заметную роль играют эозинофилы. Третья фаза заболевания характеризуется частыми и тяжело протекающими приступами бронхиальной астмы и появлением признаков системного васкулита. Временной интервал между возникшими симптомами бронхиальной астмы и васкулита составляет в среднем 3 года. В литературе имеются описания связи бронхиальной астмы и васкулита, которое дало о себе знать спустя 50 лет. Считается, что чем короче время между двумя этими состояниями, тем неблагоприятней прогноз синдрома Чадж–Страусса. Болезнь может проявиться в любом возрасте, но чаще признаки системного васкулита приходятся на 4-ю и 5-ю декаду жизни человека. Хотя возрастной интервал при синдроме Чадж–Страусса колеблется от 7 до 70 лет, женщины в 3 раза чаще болеют, чем мужчины. По данным эпидемиологических исследований в клинической практике врачей чаще встречаются больные с гранулематозом Вегенера и ревматоидным артритом, чем больные с синдромом Чадж–Страусса.

Бронхиальная астма является одним из основных проявлений при этой форме первичного системного васкулита. Как правило, ее клинические проявления приходятся на старшую возрастную группу. Течение болезни сразу приобретает тяжелую форму, что вынуждает врачей в ранние сроки назначать системные кортикостероидные препараты. Обострение болезни бывает частым, плохо контролируется приемом умеренных доз стероидов, врачи вынуждены их постоянно наращивать. Интервалы между ремиссией сокращаются, интенсивность и тяжесть клинических проявлений бронхиальной астмы нарастают. Подобные формы бронхиальной астмы трактуются как тяжелые (злокачественные). С появлением признаков системного васкулита степень тяжести бронхиальной астмы может уменьшиться; генерализации процесса предшествует период длительной лихорадки, выраженной интоксикации, снижение общей массы тела. Другой клинической особенностью течения бронхиальной астмы является появление легочных инфильтратов. Они регистрируются у 2/3 больных, что делает диагноз синдрома Чадж–Страусса более вероятным. Инфильтраты в легких могут развиваться на разных этапах развития системного васкулита: в период появления первых приступов удушья бронхиальной астмы или уже в период развернутой клинической картины системного васкулита. В диагностике инфильтратов решающее значение имеют рентгенологические методы обследования органов грудной клетки. Инфильтраты носят неоднородный и транзиторный характер, могут распространяться на всю долю легкого, но чаще локализованы в нескольких сегментах. Они быстро подвергаются обратному развитию при назначении глюкокортикоидных препаратов, что может быть использовано при постановке диагноза: синдром Чадж–Страусса. Форма и локализация инфильтратов может носить самый разнообразный характер, в тех случаях, когда

они симметрично расположены по периферии, возникает необходимость дифференцировать с хронической эозинофильной пневмонией. Узловатые и билатерально расположенные инфильтраты в отличие от гранулематоза Вегенера редко осложняются формированием асептической полости. Инфильтраты могут располагаться диффузно, распространяясь по интерстициальной ткани легких; редко наблюдается увеличение лимфатических узлов, что имеет диагностическое значение при большой группе диффузных заболеваний органов дыхания.

С внедрением в клиническую практику компьютерной томографии значительно расширились диагностические возможности в диагностике легочных васкулитов. Они позволили визуализировать паренхиматозные инфильтраты, часто схожие с феноменом "матового стекла", их расположение носит преимущественно периферический характер. С помощью компьютерной томографии хорошо выявляются изменения со стороны бронхов, стенки которых утолщены, в отдельных местах они дилатированы вплоть до образования бронхоэктазов. У отдельных больных выявляются узловые образования в легочной ткани. Внимание привлекают изменения со стороны сосудов, которые лучше выявляются при проведении компьютерной томографии высоких разрешений — они выглядят расширенными с остроконечными окончаниями. Эти радиологические находки коррелируют с эозинофильной инфильтрацией стенки сосудов и ее распространением на межуточную ткань.

Плевральные изменения при синдроме Чадж-Страусса встречаются относительно часто. Экссудативный плеврит содержит в большом количестве эозинофилы, что является характерным для этой формы легочного васкулита, в подобных клинических ситуациях необходимо провести дифференциальный диагноз с эозинофильными плевритами другой этиологии: паразитарные заболевания (парагонимоз), синдром Лефлера, гемоторакс, разрыв пищевода, туберкулез и др. Появление плеврального выпота у больных с синдромом Чадж-Страусса свидетельствует о распространении процесса, больные часто жалуются на усиление одышки, что обусловлено нарастающей по своим клиническим проявлениям дыхательной недостаточностью.

Аллергический ринит встречается более чем у 70% больных с синдромом Чадж-Страусса. Клиническая картина болезни часто начинается с проявлений ринита, который осложняется развитием в слизистой носа полипов, инфильтрированных эозинофилами, и эозинофильными синуситами. Однако в отличие от гранулематоза Вегенера, когда некротические процессы в септальной части носа приводят к ее перфорации и развитию "седловидного носа", при синдроме Чадж-Страусса подобного типа процессы являются раритетами.

Повышенное содержание эозинофилов в периферической крови относится к числу эссенциальных признаков синдрома Чадж-Страусса. Число эозинофилов превышает $1,5 \times 10^9$ в $1L$, т.е. в относительных величинах $>10\%$, и границы процентного содержания эозинофилов колеблются от 11 до 77. Высокое содержание эозинофилов и клинической картины присту-

пов бронхиальной астмы делает диагноз синдрома Чадж-Страусса более чем вероятным. С назначением глюкокортикостероидов содержание эозинофилов в периферической крови очень быстро снижается до нормального уровня, и их повышение может рассматриваться как признак начинающегося обострения системного васкулита. Эозинофилия также выявляется при исследовании бронхиального секрета, который получают после проведения бронхоальвеолярного лаважа. В процессе терапии глюкокортикостероидами происходит, как уже обсуждалось, быстрое снижение числа эозинофилов в периферической крови, так же как и регрессия эозинофильной пневмонии, однако этот тип клеток продолжает сохраняться в альвеолярной порции лаважной жидкости. Высокое процентное содержание эозинофилов также обнаруживают при исследовании плеврального экссудата. Обращает на себя внимание высокое содержание общего IgE, однако специфичность этого показателя для синдрома Чадж-Страусса невысока. Особое внимание в лабораторной диагностике васкулитов придается обнаружению антител ANCA. Повышенное содержание антител выявляется более чем в 67% обследуемых больных. Необходимо подчеркнуть, что антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (ANCA) являются классом антител, направленных против антигенов цитоплазмы полиморфнонуклеарных нейтрофилов, главным образом протеиназы 3 (ПР3) и миелопероксидазы (МПО). При проведении теста с непрямой иммуофлюоресценцией различают цитоплазматические (C-ANCA) и перинуклеарные (P-ANCA). При синдроме Чадж-Страусса наиболее характерным является обнаружение P-ANCA с миелопероксидазной активностью, реже выявляются C-ANCA. [2]. У больных с гранулематозом Вегенера чаще выявляются повышенные титры антител с антипротеазной специфичностью (ПР3); при микроскопическом полиангите чаще устанавливают повышенные концентрации P-ANCA и не выявляются у больных с узелковым полиартериитом. Серологической диагностике придается большое значение не только в разделении клинических форм системных васкулитов, но и в оценке эффективности проводимой терапии. Из других лабораторных тестов значение придается исследованию реакции оседания эритроцитов, которая у этой категории больных ускоряется, что в сочетании с гиперэозинофилией и повышенным содержанием IgE имеет диагностическое значение. Редко выявляется анемия, могут определяться иммунные комплексы и ревматоидный фактор.

Принципиальное значение в лабораторной диагностике синдрома Чадж-Страусса придается установлению факта гиперэозинофилии, повышению уровня общих IgE и перинуклеарных антител с миелопероксидазной активностью (P-ANCA).

Клиническая картина системных васкулитов характеризуется большим полиморфизмом проявлений заболевания. При синдроме Чадж-Страусса особая фаза заболевания, когда проявляются признаки системного васкулита. Обычно к проявлениям бронхиальной астмы и аллергического ринита присоединяются такие общие

признаки, как лихорадка, миалгии, артралгии, происходит снижение общей массы. В целом клиническая картина синдрома Чадж—Страусса схожа с проявлениями при узелковом периартериите. Однако признаков поражения почек не наблюдается. *Lanham и соавт.* [3] суммировали литературные данные, в которых сообщалось о причинах смерти при синдроме Чадж—Страусса. На первое место вышли осложнения со стороны сердца, которые проявились признаками нарастающей сердечной недостаточности, геморрагический инсульт и перфорации в желудочно-кишечном тракте, в то время как астматическое состояние и другие проявления дыхательной недостаточности не доминировали в клинической картине уже на этапах развернутых проявлений первичного системного васкулита. В той группе больных, у которых выявлялись признаки почечной недостаточности, возникала необходимость дифференциальной диагностики с узелковым полиартериитом.

Если в дебюте заболевания в клинической картине синдрома Чадж—Страусса доминировали проявления аллергического ринита и бронхиальной астмы, то при осложненных формах заболевания на первое место вышли признаки застойной сердечной недостаточности или мозговой инсульт. Эозинофильные гранулемы могут локализоваться в миокарде, что приводит к нарушению сократительной функции миокарда. Поражение коронарных сосудов, которое наступает вследствие воспалительного системного процесса в сосудах, может явиться причиной внезапной смерти у этой категории больных. На поражение миокарда было уже указано в серии наблюдений, представленных *Churg и Strauss*. Сердечная деятельность может улучшаться в период успешного проведения терапии глюкокортикоидными и циклофосфамидом. В литературе описаны больные, которым были успешно проведены трансплантации сердца в связи с тяжелым поражением миокарда при синдроме Чадж—Страусса. Рекомендуется проводить регулярное электро- и эхокардиографическое исследование у больных с васкулитом. У них часто выявляются признаки митральной регургитации, прогностическое значение имеет выявление диффузного фиброзного процесса в миокарде. Эта диагностическая информация необходима не только для констатации факта, что миокард вовлечен в воспалительный процесс, но она играет важную роль в выборе адекватных методов лечения и в индивидуальном прогнозе течения заболевания. В воспалительный процесс может вовлекаться перикард, что с поражением плевры и накоплением в ее полости экссудата создает картину полисерозита. Эндомиокард редко вовлекается в воспалительный процесс, однако в литературе описаны клинические наблюдения эндокардиального фиброза.

Поражение нервной системы наблюдается более чем в 60% всех наблюдаемых больных с синдромом Чадж—Страусса. На первое место выходит периферическая нейропатия: мононейропатия, дистальная полинейропатия, редко наблюдается асимметричная полинейропатия. В основе этих проявлений лежит инфильтрация эпинеуральных сосудов лимфоцитами, иммуноглобулинами, включая и IgE, а также компонентами комп-

лемента, иммунными комплексами. Иммунопатологические процессы в эпинеуральных сосудах поддерживают концепцию системного васкулита. Реже встречаются радикулопатии, нейропатия зрительного нерва. Приблизительно у каждого четвертого больного появляются признаки поражения центральной нервной системы. Они могут проявиться в виде расстройств в эмоциональной сфере, более тяжелые проявления обусловлены геморрагическим инсультом, инфарктом мозга, эпилептическим статусом. Необходимо указать на возможность развития неблагоприятных реакций со стороны центральной нервной системы, которые возникают в ответ на проводимую терапию кортикостероидами или цитостатиками и которые порой бывает достаточно сложно отличить от симптомов васкулита.

Поражение почек при синдроме Чадж—Страусса не является частым клиническим проявлением, и если таковые происходят, то они носят, как правило, не выраженный характер. Так, при узелковом полиартериите некротический гломерулонефрит с сегментарным тромбозом носит доминирующий характер, и от этих проявлений зависит прогноз больных. При синдроме Чадж—Страусса прогностическое значение имеет поражение сердца и сосудов головного мозга, но не почек. Однако и при этой форме васкулита наблюдаются протеинурия, гематурия, повышение системного артериального давления и начальные признаки почечной недостаточности. Специально этот вопрос исследовал *Guillevin и соавт.* [5], которые производили прижизненную биопсию почек, и в высоком проценте случаев обнаружили сегментарный гломерулонефрит, который коррелировал с обнаружением Р-ANCA. При поражении почек редко развиваются эозинофильный интерстициальный инфильтрат, гранулема и васкулит почечных сосудов.

Поражение желудочно-кишечного тракта — относительно частая клиническая проблема у больных с синдромом Чадж—Страусса. Васкулит и эозинофильный инфильтрат могут привести к ишемии, а в последующем явиться причиной перфорации стенки желудка или кишечника. Необходимо вновь подчеркнуть возможное негативное влияние терапии глюкокортикоидными, прием которых может стать причиной образования острой язвы желудка и последующего кровотечения. Эти осложнения могут быть непосредственной причиной смерти больных с васкулитами.

Кожные поражения при синдроме Чадж—Страусса являются достаточно частыми и могут проявиться себя еще в период дебюта заболевания. Наиболее частым кожным проявлением при этой форме васкулита является появление болезненной пурпуры с преимущественной локализацией на нижних конечностях. Подкожные узелки преимущественно локализируются на голове и руках. Однако следует подчеркнуть, что специфических изменений со стороны кожных покровов у этой категории больных не наблюдается. Полиморфизм кожных симптомов может проявиться инфарктом кожи, буллезными проявлениями, макулярной и папулярной эритемой, уртикарными высыпаниями. Многообразные формы поражения кожных покровов прихо-

дятся на фазу развернутых клинических проявлений первичного системного легочного васкулита.

Полиартралгии и артриты проявляются приблизительно у каждого второго больного с синдромом Чадж-Страусса, особенно в период разгара системного васкулита. Полиартралгии часто сопровождаются другими болезненными проявлениями, какими является миалгия. Если миалгия относительно частое проявление системного васкулита, то полимиозит практически не наблюдается у больных синдромом Чадж-Страусса. В диагностике заболевания придается большое значение биопсии мышц, так как она может дать достаточно объективную информацию о системном васкулите.

Офтальмологические осложнения при этой форме васкулита встречаются редко, в литературе приводятся отдельные наблюдения за больными синдромом Чадж-Страусса, у которых развилась слепота вследствие ишемии зрительного нерва.

К редким локализациям гранулемы относятся урогенитальный тракт и простата, что является причиной развития анурии и обструктивной уropатии. У отдельных больных описаны случаи аутоиммунной гемолитической анемии, тромбозов и тромбозов.

В педиатрической практике эта форма системного васкулита встречается чрезвычайно редко. Описаны отдельные наблюдения развития синдрома Чадж-Страусса у женщин в период беременности; назначенная терапия кортикостероидными препаратами обеспечила стойкую ремиссию и успешное родоразрешение. Однако описаны наблюдения, когда приходилось проводить искусственное родоразрешение из-за гибели плода.

Lanham и соавт. [3] разработали диагностические критерии синдрома Чадж-Страусса, которые включают бронхиальную астму, гиперэозинофилию более 10% и системные проявления васкулита, когда в патологический процесс экстрапульмонально вовлечено два органа или более. Эти критерии в последние годы были добавлены положительными тестами на содержание антител ANCA. Однако диагностика при кажущейся ясности синдрома остается затруднительной. *Churg и Strauss* наблюдали больных без терапии глюкокортикостероидами, что позволило им описать естественное течение болезни, когда клинические ее проявления не были модифицированы под воздействием терапии гормональными препаратами. В современной клинической практике больные бронхиальной астмой получают уже на ранних этапах болезни ингаляционные кортикостероиды, а в случаях тяжелого течения к этой терапии добавляются и системные гормональные препараты. Подобная тактика ведения больных оказывает существенное влияние на проявления синдрома Чадж-Страусса. В подобной ситуации особое внимание должно быть уделено больным с тяжелым течением бронхиальной астмы, с ее частыми рецидивами и не стабильным течением болезни. Синдром отмены глюкокортикостероидов может провоцировать трансформацию болезни в фазу системных проявлений васкулита и снижение эффективности гормональной терапии, наступившей вследствие резистентности, развившейся к ним. В клинической практике описаны сочетанные

формы васкулитов, что также усложняет диагностику синдрома Чадж-Страусса. Так, дифференциальный диагноз затруднен у больных с гиперэозинофилией другой этиологии. В литературе описаны больные с височным артериитом и синдромом Чадж-Страусса, гранулематозом Вегенера и некоторыми другими формами системных васкулитов [6].

Естественно возникает вопрос о причинных факторах, приводящих к развитию синдрома Чадж-Страусса. Большое внимание всегда уделялось связи инфекционных предшествующих заболеваний с развитием первичного системного васкулита. Авторы инфекционной гипотезы исходят из того, что вирусы и бактерии могут способствовать повреждению эндотелиальных клеток, повышенной выработке иммунных комплексов, экспрессии генов цитокинов, ответственных за продукцию адгезивных молекул. С бактериальными антигенами связывают процесс амплификации таких аутоантигенов, какими является ПРЗ. Таким образом, появление антител класса ANCA связывают с аутоиммунным процессом.

Вирусная теория возникновения васкулитов всегда оставалась в центре внимания. Васкулиты часто ассоциируются с персистенцией вирусов гепатита В и С, а также с вирусом иммунодефицита первого типа. При синдроме Чадж-Страусса часто обнаруживаются антитела к вирусу гепатита В, однако судить о причинной связи достаточно сложно; авторы больше склоняются к тому, что это независимые патологические процессы.

Наибольшее распространение получила концепция, основанная на факте установления повышенной продукции антител класса ANCA. Это группа аутоантител направлена против различных цитоплазматических антигенов. В цитоплазме нейтрофилов обнаружены миелопероксидаза, эластаза, катепсин G, лизосомы, лактоферрин, дефензины, азурисидин и другие соединения. Однако диагностическое значение имеют только антитела к цитоплазме нейтрофилов (C-ANCA), P-ANCA и антитела с миелопероксидазной и ПРЗ-специфичностью. С ними связывают повышение проницаемости мембран нейтрофилов, и они рассматриваются в качестве биологических маркеров васкулитов. Механизм их образования остается мало изученным. Существует связь между образованием адгезивных молекул, повреждением эндотелиальных клеток, с одной стороны, и повышенным образованием антинейтрофильных антител (ANCA). Разработана экспериментальная модель, при которой воспроизводится повышенный синтез ANCA. Силиконсодержащие соединения при их введении в организм животных стимулируют образование антинейтрофильных антител. Предполагается, что этот процесс опосредуется через воспалительную активность нейтрофилов. Большую роль играет генетическая предрасположенность к формированию воспалительных реакций сосудов, протекающих с участием антинейтрофильных антител. Так, установлено, что при дефиците ингибитора трипсина происходит повышенное образование ANCA с ПРЗ-специфичностью.

Склонность к аллергическим реакциям в семьях, в которых есть больные системными васкулитами, также

подтверждает роль наследственной предрасположенности к подобного рода патологическим состояниям. Развитие синдрома Чадж—Страусса наступило у больных, которым проводилась специфическая иммунотерапия или же вакцинация (*Guillevin и соавт.* [4]). Предполагается, что развитие нежелательных реакций произошло вследствие антигенного раздражения иммунной системы аллергенами или бактериальными антигенами у больных бронхиальной астмой. Особого внимания заслуживает описание синдрома Чадж—Страусса у больных бронхиальной астмой, которые находились на лечении зафирлукастом (*zafirlukast*, аколлат). Ингибиторы лейкотриеновых рецепторов (к этой группе препаратов относится зафирлукаст) относительно недавно стали применяться при лечении бронхиальной астмы. В американскую фармакопею пришло сообщение о 8 больных, у которых развился синдром Чадж—Страусса после приема зафирлукаста (1999). Однако осталась неясной природа васкулита, так как больные, которым было назначено это лечение, относились к больным с тяжелым течением бронхиальной астмы. Поэтому естественно возник вопрос, о том что, не являлись ли эти больные исходно больными васкулитом, который проявился при снижении поддерживающей дозы системных глюкокортикостероидов. В последнее время появились единичные сообщения о том, что после приема другого препарата этого класса (монтелукаста) также развились симптомы системного васкулита. В настоящее время врачам рекомендуется не назначать высоких доз этой группы препаратов при тяжелом течении бронхиальной астмы, особенно в тех клинических случаях, когда возникает подозрение на синдром Чадж—Страусса. При анализе историй болезни больных бронхиальной астмой с развитием побочных реакций на прием зафирлукаста было обращено внимание, что у большинства из них выявлялись признаки дилатационной кардиомиопатии.

Прогноз при синдроме Чадж—Страусса может быть неблагоприятным, если больные не получают адекватного лечения, в первую очередь, если своевременно не назначена терапия системными глюкокортикостероидами, которые помогают быстро и эффективно. Начальная доза достаточно большая и составляет 1 мг/кг/сут преднизолона и в последующем через месяц от начала терапии приступают к быстрому снижению. Курс терапии глюкокортикостероидами рассчитан до 9—12 мес, иначе говоря, до года. Рекомендуется осуществлять тщательный контроль за клиническим состоянием больных, исходя из положения о том, что синдром Чадж—Страусса относится к числу системных васкулитов, поэтому в “фокусе” у врача должны быть все возможные проявления болезни: центральная и периферическая нервная система, верхний и нижний отделы дыхательных путей, сердечно-сосудистая система, состояние желудочно-кишечного тракта, урогенитальный тракт, зрение и т.д. Проводятся повторные исследования периферической крови и контролируется уровень эозинофилов, реакция оседания эритроцитов. Отсутствуют четкие рекомендации о динамическом наблюдении за уровнем ANCA, которому

придается такое большое значение при первичной диагностике васкулита. Стойкая клиническая ремиссия и позитивные лабораторные показатели позволяют перейти на альтернирующую схему приема глюкокортикостероидов. Однако в клинической практике встречаются больные, у которых развивается устойчивость к терапии кортикостероидами, что в конечном счете приводит к обострению заболевания. Оптимизация противовоспалительной терапии может быть достигнута за счет сочетанного назначения глюкокортикостероидов и циклофосфамида. Последний назначают из расчета 2 мг на 1 кг массы тела на день. Терапия рассчитана на год; дозу циклофосфамида следует коррелировать в зависимости от функции почек и показателей белой крови. При тяжелых обострениях синдрома Чадж—Страусса показано проведение плазмафереза. С его применением связывают снижение побочных эффектов, которые развиваются вследствие высоких доз глюкокортикостероидов и циклофосфамида. При угрожающих жизни обострениях первичного системного васкулита показано проведение пульс-терапии метилпреднизолоном (15 мг/кг внутривенно в течение 1 ч на протяжении последующих 3—6 дней). Некоторые авторы с успехом применили сочетанное назначение метилпреднизолона и циклофосфамида в виде пульс-терапии [6].

Прогностическими факторами течения и исхода синдрома Чадж—Страусса является полиорганное поражение, особенно неблагоприятен прогноз при вовлечении в процесс системного васкулита сердца и почек. Так, *Guillevin и соавт.* [5] к неблагоприятному прогнозу относят больных, у которых суточная протеинурия превышает 1 г в день и сывороточный креатинин более 140 мкмоль на 1 л. К другим прогностически неблагоприятным факторам также следует отнести поражение центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта. Однако следует подчеркнуть, что прогноз течения и исхода синдрома Чадж—Страусса значительно улучшился при ведении этой категории больных на сочетанной терапии глюкокортикостероидов и циклофосфамида. Основным положением в современной трактовке первичных системных васкулитов остаются принцип ранней диагностики заболевания и профилактика инфекционных и ятрогенных осложнений. Наиболее неблагоприятным осложнением является развитие пневмонии, этиологическим фактором в возникновении которой чаще всего выступает *Pneumocystis carinii*. Больным, находящимся на комбинированной терапии глюкокортикостероидами и циклофосфамидом, рекомендуется с профилактической целью принимать триметоприм по 160 мг и сульфаметоксазол по 800 мг трижды в течение недели.

Терапевтические подходы в лечение больных синдромом Чадж—Страусса мало чем отличаются от подхода у больных, страдающих гранулематозом Вегенера и микроскопическим полиангиитом. Однако клиническая картина каждой из указанных форм первичного системного легочного васкулита имеет целый ряд особенностей. Так, при гранулематозе Вегенера одним из ведущих признаков является поражение ЛОР-орга-

нов. Типичным для этой формы васкулита является развитие "седловидного носа", что происходит из-за некротического процесса с локализацией в хрящевой части носа. В легочной ткани более чем в 85% случаев выявляются гранулемы. Следует подчеркнуть, что их локализация может быть в самых разнообразных местах. Однако при гранулематозе Вегенера даже у тех больных, у которых обнаружены признаки поражения легких, бронхиальная астма не встречается, что может служить важным дифференциально-диагностическим признаком, отличающим гранулематоз Вегенера от синдрома Чадж-Страусса. Серологическая диагностика имеет большое значение в постановке диагноза гранулематоз Вегенера. Положительные тесты на антитела ANCA и особенно C-ANCA/PR3-ANCA или Р-ANCA/МРО-ANCA свидетельствуют об осложненном течении болезни, когда выражены проявления некротического васкулита и в патологический процесс вовлечены многие органы.

Третьей формой первичного системного васкулита, ассоциированного с ANCA-антителами, является микроскопический полиангиит. Его отличительной особенностью от синдрома Чадж-Страусса и гранулематоза Вегенера является вовлечение в патологический процесс почек (100% больных с микроскопическим полиангиитом). Поражение почек носит сегментарный характер и проявляется некротическим экстракапиллярным гломерулонефритом; в анализах мочи выявляется гематурия, протеинурия не носит выраженного характера. Клиническое течение микроскопического полиангиита характеризуется ранним развитием почечной недостаточности и отсутствием артериальной гипертензии [1]. Поражение легких относится к числу синдромов, которые дополняют полисиндромную клиническую картину микроскопического полиангиита. Верхние отделы дыхательных путей вовлекаются в патологический процесс васкулита чаще, чем нижние. Изменения со стороны слизистой носа часто носят некротический характер,

но в отличие от гранулематоза Вегенера не приводят к деструктивным деформирующим нос процессам. В последние годы особое внимание привлечено к легочным геморрагическим процессам, причина которых бывает разнообразной. Микроскопический полиангиит является одной из форм патологии легких, при которой вследствие геморрагического капиллярита может развиваться кровохарканье.

Итак, близкие по иммунопатологическим процессам первичные системные васкулиты, ассоциированные с продукцией ANCA-антител, имеют разный характер патологии органов дыхания. Так, для синдрома Чадж-Страусса характерно развитие аллергического ринита и бронхиальной астмы тяжелого течения. Гранулематоз Вегенера проявляется некротической деструкцией хрящевой ткани носа, образованием гранул в легочной ткани и асептических полостей. Микроскопический полиангиит проявляется некротическим ринитом и легочным капилляритом, который может стать причиной легочного кровотечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль; 1999.
2. Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis. *Am. J. Pathol.* 1951; 27: 277—301.
3. Lanham J.G., Elkon K.B., Pusey C.D., Hughes G.R. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg — Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 65—81.
4. Guillevin L., Le Thi Huong D., Godeau P. et al. Clinical findings of polyarteritis and Churg—Strauss vasculitis. *Br. J. Rheumatol.* 1988; 27: 258—264.
5. Guillevin J.G., Lhote F., Gherardi R. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg—Strauss syndrome: clinical aspects, neurologic manifestations and treatment. *Neurol. Clin.* 1997; 15: 865—886.
6. Cottin V., Cordier J.F. Postgraduate course, ATS. San Francisco; 2001.

Поступила 10.10.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616-056.3-02:678.061]-057:614.2

А.Г.Чучалин, О.С.Васильева, Г.А.Казакова, Г.Л.Осипова, А.А.Бабахин

АЛЛЕРГИЯ К ЛАТЕКСУ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, ГНЦ РФ — Институт иммунологии МЗ РФ

LATEX ALLERGY IN MEDICAL WORKERS

A.G.Chuchalin, O.S.Vasilieva, G.A.Kazakova, G.L.Osipova, A.A.Babakhin

Summary

Extended clinical and allergological study was performed in 95 medical workers of various specialities using latex gloves in their work. A high frequency of latex hypersensitivity (41%) among the persons working 6—8 hours in a shift in latex gloves, atopic persons and medical workers with the longest work as well. Local (nettle-rash, contact dermatitis, eczema on the hand skin) and systemic (generalized nettle-rash, anaphylaxis) allergic diseases associated to latex were diagnosed in 29.5% of the persons.

An analysis of the diagnostic tests values used was conducted. The receipt of the latex allergen into the airways and occurrence of dermatorespiratory syndrome were proved.

Резюме

Проведено углубленное клинико-аллергологическое обследование 95 медицинских работников разных профессий, использующих в работе латексные перчатки. Выявлена высокая частота гиперчувствительности к латексу (41%) среди работавших в перчатках в течение 6—8 ч за смену, а также среди атопиков и медицинских работников с большим стажем работы. Диагностированы местные на коже рук (крапивница, контактный дерматит, экзема) и системные (генерализованная крапивница, анафилаксия) аллергические заболевания, вызванные латексом, у 29,5% лиц.

Проведен анализ информативности использованных диагностических тестов. Доказан аэрогенный путь поступления латексного аллергена в дыхательные пути с развитием дерматореспираторного синдрома и бронхиальной астмы.

За последнее десятилетие проблема латексной аллергии становится особо актуальной в связи с неуклонным ростом числа сенсibilизированных лиц, имевших частый длительный или даже эпизодический контакт с изделиями из резины, содержащей в своем составе латекс.

Латекс является млечным соком каучукового растения Бразильской Гевеи (*Hevea Brasiliensis*, семейства *Euphorbiaceae*). В его состав входят углеводород изопрен и коллоидное вещество, содержащее белки, фосфолипиды, карбогидраты и минеральные компоненты. По данным большинства зарубежных авторов, белки латекса вызывают гиперчувствительные реакции реагинового типа (I тип по классификации *Cell* и *Coombs*) и могут индуцировать перекрестные реакции с целым рядом других аллергенов, преимущественно пищевых [5,7,19]. В настоящее время насчитывают до 11 латексных аллергенов со своими биологическими функциями и свойствами [7].

Латекс используется в промышленности как основа резиновых изделий, в частности хирургических перчаток. Для придания перчаткам эластичности и растяжимости к латексу добавляют химические вещества, которые также обладают сенсibilизирующими свойствами с развитием аллергических реакций преимущественного замедленного типа (III—IV тип реакции). По мнению большинства исследователей, аллергенное действие может оказывать и пудра (маисовый крахмал), которой обрабатывают готовые резиновые изделия. На страницах зарубежной печати широко обсуждается вопрос о способности частиц пудры абсорбировать на себе латексный аллерген. Попадая в окружающую среду при встряхивании перчаток, частицы пудры выполняют роль латексных аэроаллергенов [10,17].

В группу повышенного риска развития латексной аллергии входят медицинские работники, пользующиеся хирургическими перчатками и предметами медицинского

Таблица 1

Критерии оценки аллергических реакций

Si=0	Отрицательная
+Si<0,5	Сомнительная
++0,5<Si≤1	Слабоположительная
+++1<Si≤2	Положительная
++++2<Si	Резкоположительная

назначения, изготовленными из латекса; работники резиновой промышленности; пациенты больниц и поликлиник, которым проводились медицинские диагностические и лечебные V манипуляции с помощью резиновых перчаток, катетеров, клизм, а также лица с атопией, больные муковисцидозом и дети со *Spina bifida* [4,11,13,15,16].

При контакте с латексом в литературе описывается развитие местных и системных аллергических реакций [6,8,15,18]. При работе в хирургических перчатках наблюдаются аллергические заболевания кожи кистей рук, нередко сопровождающиеся гиперчувствительными реакциями глаз, носоглотки, гортани. Системная аллергия проявляется генерализованной крапивницей, отеком Квинке и дерматореспираторным синдромом [10,11]. Выраженная сенсибилизация может привести к развитию анафилактического шока [14].

Быстрый темп роста аллергии к латексу побуждает ученых разных стран к разработке данной проблемы. В отечественной литературе были опубликованы единичные работы, в которых показана возможность развития местных аллергических реакций у лиц, контактирующих с резиновыми изделиями, содержащими в своем составе латекс [1,2]. Тем не менее всестороннего изучения вопрос не получил. Вместе с тем известно, что за последние 15 лет в медицинских учреждениях России широко используются латексные перчатки, изготовленные отечественными и зарубежными фирмами.

В связи с этим актуальным является проведение углубленных исследований в области латексной аллергии для последующей разработки лечебно-профилактических мероприятий.

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности, особенностей клинического течения аллергических заболеваний, вызванных латексом у медицинских работников.

Нами было обследовано 95 медицинских работников различных профессиональных групп многопрофильной клинической больницы, постоянно или эпизодически использующих медицинские перчатки, изготовленные из латекса.

В исследование были включены лица обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет со стажем работы в латексных перчатках от 6 мес до 10 лет.

Исключения составляли лица с лекарственной аллергией и гиперчувствительными реакциями, вызванными другими веществами токсикораздражающего действия, присутствующими на рабочем месте.

Часы работы в латексных перчатках в течение рабочей недели представлены в табл.2.

Испытуемые дали письменное согласие на проведение необходимого перечня исследований.

Исследование состояло из трех последовательных этапов. На первом этапе изучена распространенность и характер симптомов аллергии, вызванные работой в перчатках, с помощью анкетного скрининга по специализированному опроснику *Brighman Womens Hospital (Boston, USA)* [6]. По данным интервьюирования респонденты были распределены на 3 клинические группы [8].

I группа — латексположительные (L+), II группа — латекссомнительные (L±), III группа — латексотрицательные (L-). В основе распределения, предложенного зарубежными исследователями (*K.T.Kim, G.S.Safadi, 1998*), было наличие или отсутствие симптомов аллергии немедленного типа, развившихся в течение 1-го часа работы в медицинских перчатках: жжение и зуд кожи, риноконъюнктивит, крапивница, бронхоспазм, анафилаксия и др.

Задачей второго этапа была верификация данных анкетного скрининга и терапевтического осмотра пациентов с использованием методов аллерготестирования *in vivo* и *in vitro* и проведения иммунообследования.

Диагностические кожные тесты с латексным аллергеном фирмы "ALK Abello" проводили уколочным методом (*prick-test*) в 3 возрастающих концентрациях

Таблица 2

Продолжительность работы в перчатках в течение рабочей недели

Профессиональные группы	Число больных	Работа в перчатках		
		до 10 ч	10—15 ч	26 ч и более
Работники операционных блоков	36	3	15	18
Персонал манипуляционных кабинетов	16	5	9	2
Лабораторные работники	5	1	4	—
Персонал патолого-анатомических отделений	8	2	6	—
Медсестры и врачи общей практики	30	26	4	—
Всего...				
абс./%	95	37/39,0	38/40,0	20/21,0

аллергена, соответствующих гистаминовому эквиваленту, выраженному в относительных единицах: 1 НЕР, 10 НЕР, 100 НЕР по методике фирмы-производителя. Ответную реакцию кожи на латексный аллерген (ЛАГ) учитывали по формуле $Si=Da/Dh$, где Si — кожный индекс, равный соотношению диаметра папулы от ЛАГ (Da) к диаметру папулы от гистамина (Dh).

Наличие антител к латексу в сыворотках крови исследуемых определяли по уровню иммуноглобулина E (IgE) с помощью тест-системы фирмы "Bioline" (Германия) радиоаллергосорбентным методом (РАСТ) у 41 человека из разных клинических групп.

Для подтверждения сенсibilизации к латексному аллергену у 19 пациентов с клиническими симптомами аллергии проведен тест на высвобождение гистамина из базофилов цельной крови под воздействием ЛАГ (LHRT) с применением автоматизированного фиброгласового метода (*Reference Laboratory, Copenhagen, Denmark*) [12].

Наличие атопического статуса оценивали по уровню общего сывороточного IgE (ИФА, условно принимая норму до 130 ед/мл) и по результатам кожных тестов с эпидермальными, бытовыми, пищевыми и пылевыми аллергенами.

Исследования третьего этапа были направлены на возможное выявление гиперчувствительности (ГЧ) дыхательных путей к ЛАГ и на наличие неспецифической гиперреактивности бронхов.

С этой целью проводили:

- мониторинг объема пиковой скорости на выдохе с помощью пикфлоуметрии (PEF) в динамике экспозиции и элиминации ЛАГ: до начала работы и в конце работы, в течение рабочей недели, в выходные дни и отпускной период (пикфлоуметр *Mini-Wright, "ClementClark"*) [9];
- исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с анализом динамики объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV_1) в период максимальной аллергенной нагрузки (во время работы в перчатках) и в часы отдыха (спирограф "*Flowscan*", *Erich Jaeger*, Германия);
- провокационный тест (метахолин в начальной дозе 0,03 мкг и бронходилататоры (вентолин в дозе 200 мкг).

Полученные данные были сопоставлены с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [3].

Отсутствие четкой корреляции симптомов заболевания с результатами аллерго- и иммунотестирования у 27 медработников служило показанием для уточнения этиологического фактора и проведения натурного эксперимента — теста с реэкспозицией ЛАГ: контрольное надевание перчатки и пребывание в ней до появления симптомов раздражения и аллергических реакций ("перчаточный тест"), а также использование аппликации лоскута хирургической перчатки по методу "кожного окошка" [18].

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows* с определением средних величин исследуемых показателей, их ошибок и достоверности результатов.

По данным анкетного скрининга и осмотра пациентов в динамике рабочей недели гиперчувствительность к латексу была выявлена у 39 (41,0%) человек. Большинство из них (24,2%) имели контакт с латексным материалом в течение 7—10 лет с использованием перчаток от 2 до 8 ч за смену и более 20 ч в неделю. Симптомами аллергии в течение 1-го часа работы были следующие: жжение кожи, гиперемия кистей рук (87,2%), отек и мелкоочечные высыпания по типу крапивницы (48,7%), временами сопровождавшиеся слезотечением и зудом век (38,5%), заложенностью носа, ринореей (74,35%), чиханием (53,8%). Систематическое пребывание рук в перчатках более 8 ч в сутки приводило к формированию на коже везикулезно-папулезных образований и развитию хронической экземы у 10,3% работников. 23 (24,2%) человека от 95, согласно вышеуказанным критериям, составили группу латексположительных лиц (табл.3).

17 пациентов из числа работников операционного блока и персонала манипуляционных кабинетов жаловались на першение и саднение в горле, осиплость голоса, появление раздражающего кашля и затрудненного дыхания. Указанные симптомы появлялись во время работы в перчатках, а также спустя 4—6 ч после окончания смены. В большинстве случаев респираторные симптомы сочетались с кожными проявлениями, постепенно нарастая к концу рабочей недели. В выходные дни аллергические реакции имели тенденцию к угасанию вплоть до полного исчезновения в периоды длительной элиминации ЛАГ (во время отпуска, в период прекращения работы в перчатках). Ежедневная и продолжительная работа в операционном блоке (более 8 ч в сутки) у 2 (5,1%) анестезиологов при тесном контакте с латексным материалом (перчатки, трубки, катетеры, маски и пр.) привела к развитию симптомов анафилактического шока.

Около 2/3 пациентов L(+)-группы имели атопический статус, на что указывали анамнез и данные аллергообследования: положительные кожные пробы с одним или несколькими АГ из стандартного набора коммерческих аллергенов на фоне повышенного уровня сывороточного IgE ($230,4 \pm 24,6$ ед/мл).

Таблица 3

Характеристика клинических групп по данным интервьюирования (анкетный скрининг) ($M \pm m$)

Группа больных	Пол (м/ж)	Возраст, годы	Стаж
Латексположительные, n=23 (24,2%)	5/18	32,0 $\pm$ 5,7	8,7 $\pm$ 1,2
Латекссомнительные, n=16 (16,8%)	2/14	33,6 $\pm$ 2,6	5,51 $\pm$ 1,2
Латексотрицательные, n=56 (59%)	7/49	27 $\pm$ 3,5	3,34 $\pm$ 1,7

Результаты кожного теста (*prick-test*) на аллерген латекса

Реакция кожи на ЛАГ	Число больных		Латексположительные		Латекссомнительные		Латексотрицательные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0 — отрицательная	67	70,5	4	17,4	10	62,5	53	94,6
+ — сомнительная	9	9,5	5	21,8	3	18,7	1	4,8
++ — слабopоложительная	8	8,4	4	17,4	2	12,5	2	9,5
+++ — положительная	8	8,4	7	30,4	1	6,3	—	—
++++ — резкоположительная	3	3,2	3	13,0	—	—	—	—
Итого...	95	29,5	23	82,6	16	37,5	56	14,3

К латекссомнительным были отнесены медработники (16 человек, 16,8%) с различными симптомами аллергии кожи, носоглотки и дыхательных путей, развитие которых не имело четкой связи с использованием хирургических перчаток. ГЧ-реакции у пациентов данной группы наблюдались через 6—8 ч, а в отдельных случаях спустя 2—3 дня после прекращения контакта с латексом, что характерно для аллергии замедленного типа. Но при этом все обследованные пациенты отмечали нарастание симптомов аллергии и ухудшение общего самочувствия при каждом повторном надевании перчаток. Стаж работы и ежедневный контакт с латексом у пациентов данной группы был на 3—5 лет меньше, чем у L(+)-лиц, составив в среднем $7,51 \pm 1,7$ года. Длительность пребывания в перчатках не превышала 15 ч в неделю при нерегулярном использовании. Продолжительность использования перчаток в течение смены составила не более 2—4 ч. Тем не менее у большинства (52,3%) так же, как и в I группе, был высоким уровень IgE ($159,4 \pm 28,6$ ед/мл) и симптомы атопии: полиноз, аллергия к домашней пыли, пищевым продуктам, косметическим кремам, пудре и др.

56 (59,0%) человек вошли в группу L(–) с отсутствием жалоб и каких-либо признаков аллергии к латексу. Характерным для данной группы было эпизодическое, нерегулярное использование перчаток (1—2 раза в неделю) на протяжении 2—5 лет. У 5 из них была выявлена атопия без клинической манифестации симптомов.

Проведение кожного тестирования в трех обследованных группах вызвало положительные реакции немедленного типа у 28 (29,5%) работников. Максимальное число лиц с гиперчувствительными реакциями кожи было в I группе (23, 82,6%) преимущественно среди атопиков. В группе латекссомнительных положительный *prick-test* зарегистрирован у 16 (37,5%). Интерес представлял тот факт, что даже у 3 человек из латексотрицательной группы имели место слабopоложительные реакции на ЛАГ на фоне атопии. Результаты *prick-test* представлены в табл.4.

Высокая частота положительных кожных реакций на ЛАГ наблюдалась среди работников операционного блока (47,8%), анестезиологической службы (40%) и патолого-анатомического отделения (31,7%), что превышало в 1,5—2 раза частоту сенсibilизированных

лиц из медперсонала общей практики (19,4%). Вероятно, это связано с присутствием большого количества аэроаллергенов латекса в воздухе рабочих помещений указанных служб вследствие многократного использования и встряхивания хирургических перчаток [6, 10, 19].

У 9 обследованных из I и II групп с положительным и резкоположительным *prick-test* был обнаружен в сыворотке крови специфический IgE к латексному АГ. Причем уровень антител (ЛАТ) был значительно выше у лиц с дерматореспираторным синдромом и другими системными проявлениями аллергии. Среди них у 5 человек высокий уровень ЛАТ сочетался с положительным тестом на высвобождение гистамина из базофилов крови под воздействием ЛАГ (LHRT).

Надо отметить, что у 2 (3,6%) пациентов, входящих в группу L(–), также были выявлены антитела к ЛАГ, что в данном случае может свидетельствовать о бессимптомной сенсibilизации.

У 15 лиц с положительными реакциями на ЛАГ *in vivo* и *in vitro* выявлено состояние неспецифической гиперреактивности (НГР) бронхов в период работы в перчатках. Как видно на рисунке, разброс показателей PEF до начала работы и в конце смены составлял от 15 до 25%. В выходные дни амплитуда графика PEF достоверно снижалась, принимая норму. Базовое значение PEF у пациентов, имеющих респираторные симптомы, было достоверно ниже физиологической нормы



Рис. Мониторинг дневной пикфлоуметрии.

Клиническая характеристика обследованных групп (n=95)

Показатель	Латексположительные (n=23)	Латекссомнительные (n=16)	Латексотрицательные (n=56)
Общее число, %	24,2	16,8	59,0
Общий IgE ($M \pm m$)	230,4 $\pm$ 24,6	159,4 $\pm$ 28,6	101,0 $\pm$ 17,9
Латексспецифический IgE (РАСТ), %	30,4	12,5	3,6
Положительный <i>prick-test</i> с ЛАГ, %	82,6	37,5	5,35
Положительная проба с реэкспозицией ЛАГ, %	34,8	18,8	—
Снижение PEF во время работы, %	47,8	25,0	—
FEV ₁ , %	57,8 $\pm$ 4,9	81,2 $\pm$ 3,7	104 $\pm$ 2,6

(391,4 $\pm$ 7,6 л/мин при должном значении 512,5 $\pm$ 9,8 л/мин; $p < 0,05$). Кроме того, у этих лиц были положительные результаты метахолинового теста и пробы с бронходилататорами: коэффициент падения и прироста FEV₁ составил 20% и более.

У 11 (40,7%) медработников с отсутствием положительных реакций на ЛАГ, но отнесенных к группам (L+) и (L-), по данным анкетного скрининга и осмотра, проведение "перчаточного теста" и аппликации лоскута латексной перчатки вызывало раздражительные и аллергические реакции: покраснение, отечность, зуд кожи кистей рук и предплечья с появлением уртикарной сыпи в первые 45—60 мин, а затем в последующие 4—6 ч после экспозиции. У 7 человек реакции ГЧ носили системный характер, сохраняясь в течение 1—3 сут в виде генерализованной крапивницы и респираторных симптомов: кашля, затрудненного дыхания.

Чувствительность "перчаточного теста" оказалась выше, чем у *prick*- и РАСТ-тестов с ЛАГ, составив 81% при специфичности 63%. Возможно, это объясняется присутствием в перчатке не только латексных белков, но и других компонентов аллергенного действия, в частности химических веществ, добавляемых к резине, которые, как известно, вызывают аллергические реакции замедленного типа. Нельзя также исключить влияние пудры на возникновение симптомов аллергии.

По результатам исследования была дана в целом клиническая характеристика обследованных медработников (табл.5).

Обращает на себя внимание тот факт, что у лиц разных клинических групп прослеживается некоторая общность показателей, отражающих иммунный статус, аллергонастроенность к латексу и состояние респираторных функций. Это указывает, с одной стороны, на имеющуюся сенсibilизацию к латексному аллергену всех тех лиц, кто работает в перчатках, независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов аллергии, а с другой — на невысокую специфичность диагностических тестов: анкетного скрининга и кожного тестирования с ЛАГ (59 и 61% соответственно).

Выводы

1. Аллергия к латексу у медицинских работников, регулярно использующих хирургические перчатки, встречается в различных профессиональных группах с частотой от 16,8 до 29,5% и протекает по немедленному, двойному и замедленному типам.
2. Факторами риска развития профессиональной аллергии к латексу у медицинских работников являются атопия, ежедневное использование хирургических перчаток в течение 2—6 ч за смену, работа в операционном блоке.
3. При работе в латексных перчатках на протяжении 2—3 лет возможно развитие местных и системных аллергических заболеваний, в том числе дерматореспираторного синдрома и бронхиальной астмы.
4. Для диагностики латексной аллергии наряду со специфическим аллерго- и иммунотестированием целесообразно проведение мониторинга РЕФ в динамике экспозиции и элиминации аллергена, а также проведение аппликационного и "перчаточного теста".

В результате проведенных исследований 28 (29,5%) пациентам были установлены диагнозы кожных и респираторных заболеваний, в развитие которых очевидно, участие латексного аллергена: контактный аллергический дерматит (35,8%), крапивница (18,9%), дерматореспираторный синдром (12,6%), риносинуситы (51,2%), конъюнктивиты (31,4%), бронхиальная астма (6,4%) и анафилаксия (2,1%).

Согласно нашим данным, аллергические заболевания кожи развиваются в течение первых 2 лет. Респираторные же симптомы возникают позже, а признаки бронхиальной астмы появляются через 2—3 года после начала работы с латексным материалом.

Клиническое наблюдение за больными позволило прийти к заключению, что систематическое и длительное использование латексных перчаток приводит к развитию не только поражений на коже рук, но и способствует формированию аллергии дыхательных путей — дерматореспираторному синдрому. У 6 медицинских работников был установлен первичный диагноз — бронхиальная астма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко Е.И., Козинцева П.В. Сенсibilизация к химическим веществам у рабочих резиновой промышленности. Врач. дело 1986; 6: 109—111.
2. Рукавишников В.М., Стоянов Б.Г. Гиперкератические и опухолевидные изменения кожи у рабочих резиновой промышленности. В кн.: Проллиферативные изменения кожи. 1988. Минск; 45—50.
3. Стандартизация легочных функциональных тестов Европейского сообщества стали и угля. Пульмонология 1993; Прил: 6—86.
4. Cantani A. Latex allergy in children. Invest. Allergol. Clin. Immunol. 1999; 9 (1): 14—20.
5. Chen Z. et al. Identification of hevein (Hevb 6. 02) in Hevea latex as a major crossreacting allergen with avocado fruit in patients with latex allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 1998; 92: 476—481.
6. DuBuske L.M., Nolte N. Stude protokol Brigham Womens Hospital (Boston, USA) 1997. Study on the Prevalence of Latex Sensitisation in Health Care Workers. Boston; 1997.
7. EBO D.IgE — mediated allergy from natural rubber latex. In: The USB institute of allergy. Brussels; 2000. 110.
8. Kim T.K. Diagnostic evaluation of type I latex allergy. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1998; 80 (1): 1—5.
9. Lebowitz M.S. The use of peak expiratory flow rate measurements in respiratory disease. Pediatr. Pulmonol. 1991; 19: 166—174.
10. Lagier F. Latex as aero- allergen. Lancet 1990; 336: 516—517.
11. Levy D.A. Allergy to latex. Allergy 1992; 47: 579—587.
12. Nolte H., Storm K. Diagnostik value of a glass fiber based histamine analysis for allergy testing in children. Ibid. 1990; 45: 213—223.
13. Poley G.E., Slater J.E. Latex allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 1054—1062.
14. Siegal J.F. Latex allergy and anaphylaxis. Int. Anesthesiol. Clin. 1993; 31 (1): 141—145.
15. Slater J.E. Latex allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 1994; 94: 139—149.
16. Sussman G.L. Latex allergy: An overview. Can. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 5 (8): 317—323.
17. Turjanmaa K. Allergens in latex surgical gloves and glove powder. Lancet 1990; 336: 1588.
18. Turjanmaa K. Comparison of diagnostic methods in latex surgical glove contact urticaria. Contact Dermatit. 1998; 19: 241—247.
19. Vandenplas O. Occupational asthma caused by natural rubber latex. Eur. Respir. J. 1995; 8: 1957—1965.

Поступила 05.09.01

© ЭБСЕН М., МОРГЕНРОТ К., 2001

УДК 616.233-018.25-091.8

М.Эбсен, К.Моргенрот

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РЕСНИЧЕК ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ЦИЛИАРНОЙ ДИСКИНЕЗИИ

Рурский университет, Бохум (Германия)

ULTRASTRUCTURAL CILIAR LESIONS IN PRIMARY CILIAR DYSKINESIA

M.Ebsen, K.Morgenrot

Summary

Generally primary ciliar dyskinesia (PCD) is characterized by ultrastructural lesions of cilia. We performed electronic microscopic investigation of epithelium cilia in 99 patients in 1990—1999 years. PCD was found in 23 patients (13 males and 10 females). Ultrastructural lesions were provided more often by structure of internal and external denein ledges and radial spokes. A disorder of tubule's disposition or losses of central tubule were noted extremely rarely. Information about frequency of ultrastructural ciliar lesions and their characterization will be useful for detection and differential diagnosis of primary and secondary disturbances.

Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) обычно характеризуется ультраструктурными изменениями ресничек. Нами было проведено электронно-микроскопическое исследование ресничек эпителия 99 пациентов с 1990 по 1999 гг. У 23 пациентов была выявлена ПЦД (13 мужчин и 10 женщин). Ультраструктурные изменения чаще были связаны со строением внутренних и наружных денеиновых выступов и радиальных спиц. Нарушение расположения трубочек или потеря центральных трубочек отмечались крайне редко. Данные о частоте и характеристика ультраструктурных изменений ресничек окажут помощь в постановке диагноза и дифференциальной диагностике первичных и вторичных нарушений.

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) является редким генетическим заболеванием, передающимся по аутосомному типу, характеризующимся нарушением движения ресничек. Диагностическими критериями для установления подобного заболевания является

наличие синдрома Картагенера — снижение частоты биения ресничек, семейный анамнез или характерные ультраструктурные изменения строения ресничек [1]. ПЦД обычно проявляется в детском возрасте с развитием параназальных синуситов, бронхоэктазов или



Рис.1. Несколько ресничек с отсутствием радиальных спиц, неполные внутренние и наружные дениновые выступы (стрелки). Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ). $\times 50\,000$.



Рис.3. Две реснички неправильного строения с неправильно сформированными аксонемами (вверху справа, внизу слева), 6 ресничек с нормальным строением (9+2 трубочки). ТЭМ. $\times 50\,000$.

хронического бронхита [2]. Оценка ультраструктурных изменений при этой патологии имеет большое диагностическое значение.

В этой связи представляется важным разграничить первичные нарушения ультраструктуры ресничек от

вторичных изменений, приобретенных в результате инфекционного поражения верхних и нижних дыхательных путей. Для установления диагноза обычно необходимо проводить исследование нескольких образцов и изучить не менее 5 поперечных срезов

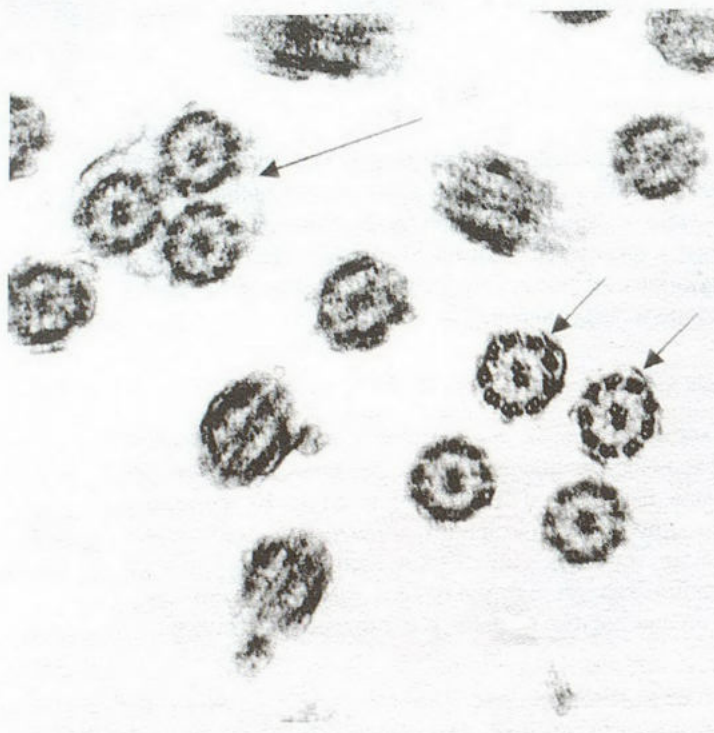


Рис.2. Одна ресничка неправильной формы с тремя правильно сформированными аксонемами (длинная стрелка), другие реснички с потерей радиальных спиц (короткие стрелки). ТЭМ. $\times 30\,000$.

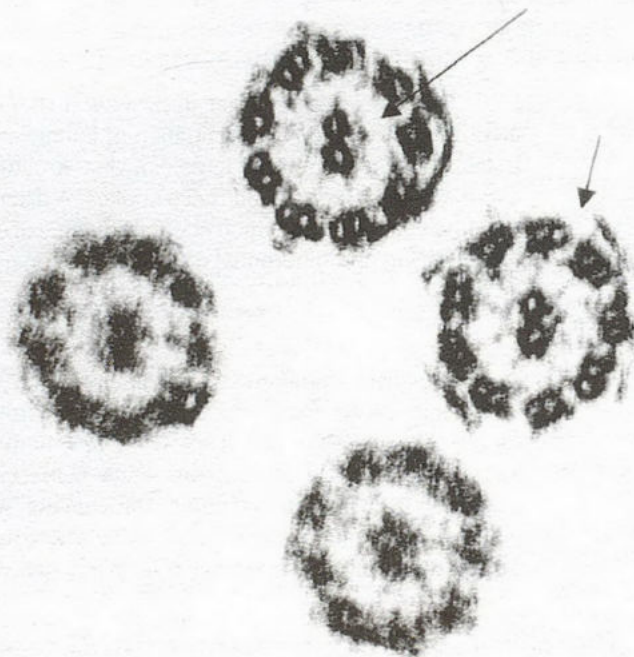


Рис.4. Реснички с потерей радиальных спиц (длинные стрелки), неполными внутренними и наружными дениновыми выступами (короткие стрелки). ТЭМ. $\times 85\,000$.



Рис.5. Несколько ресничек с потерей радиальных спиц и внутренних денеиновых выступов, неполные наружные денеиновые выступы. ТЭМ. $\times 50\,000$.

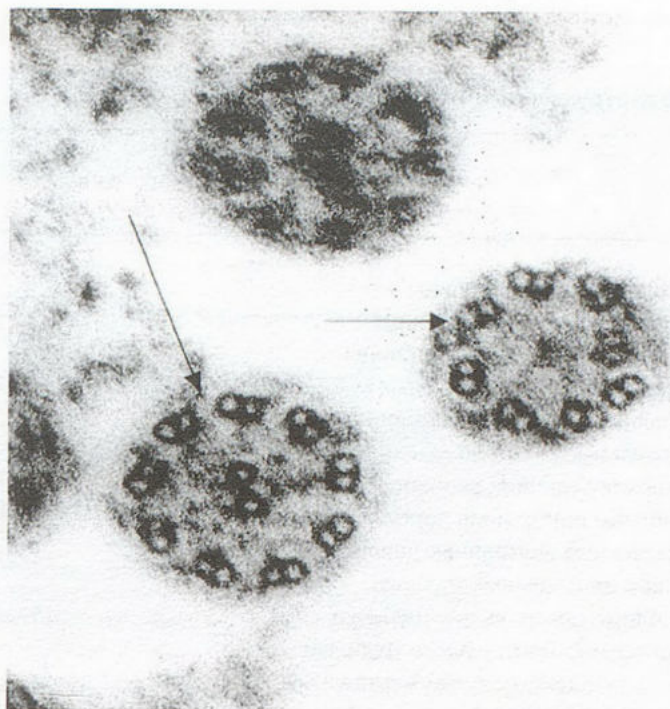


Рис. 6. Реснички с потерей внутренних и наружных денеиновых выступов (длинные стрелки) и потерей радиальных спиц, одна из них со смещением трубочек и множественными аберрациями (короткая стрелка). ТЭМ. $\times 100\,000$.

ресничек для подтверждения того, что более 20% их имеют типичные ультраструктурные изменения [3—8].

Проанализирован материал, полученный у 99 пациентов с подозрением на ПЦД за период с 1990 по 1999 г. Исследовано 48 биоптатов слизистой оболочки бронхов, 44 носа и 7 образцов без указания локализации. Было исследовано 54 мальчика (средний возраст 7,97 года) и 45 девочек (средний возраст 8,1 года).

Для проведения электронно-микроскопического исследования материал фиксировали в 2,5% глутаральдегиде. После постфиксации в 1% растворе OsO_4 и контрастирования уранилацетатом кусочки заливали в эпон 812. Полутонкие срезы для световой микроскопии приготовили с помощью микротомы "Reichert Om U3 Ultramicrotom". Ультратонкие срезы выполняли из тех участков, где было подтверждено наличие реснитчатого эпителия, их окрашивали цитратом свинца и анализировали на электронном микроскопе Zeiss FM 900. Для проведения количественного анализа оценивали не менее 50 поперечных сечений ресничек.

Типичные ультраструктурные изменения ресничек были обнаружены у 23 (23,2%) пациентов. У 46 (46,5%) морфологические изменения указывали на вторичный характер. В 30 (30,3%) наблюдениях адекватная электронно-микроскопическая диагностика была невозможна из-за артефактов, связанных с неправильной фиксацией материала, наличием плоскоклеточной метаплазии или полной потерей ресничек.

Нарушения строения были выявлены у 13 мальчиков (средний возраст 6,4 года) и 10 девочек (средний возраст 6,3 года). Диагноз был установлен при анализе слизистой оболочки бронхов в 19 наблюдениях и

слизистой носа у 2 пациентов. В двух наблюдениях мы не располагали информацией об источнике получения материала.

У 20 пациентов (рис.1,4,5,6) были обнаружены изменения строения радиальных спиц. Лишь у 3 пациентов их строение сохранялось. Изменения наружных и внутренних денеиновых выступов отмечали наиболее часто (рис.1,3,5,6). Так, внутренние денеиновые выступы были изменены в 96,7% наблюдений. Дислокация трубочек и потеря центральных трубочек были выявлены в 9 наблюдениях, реснички неправильного строения были обнаружены у 4 больных (рис.2,3,6).

Во всех наблюдениях обнаружена комбинация различных ультраструктурных изменений: наиболее часто встречалось сочетание потери радиальных спиц и внутренних и наружных денеиновых выступов ($n=8$; 34,7%), затем — комбинация потери радиальных спиц и неполное наличие внутренних и наружных выступов ($n=7$; 17,4%).

Электронно-микроскопическое строение ресничек является полезным методом диагностики ПЦД. Наиболее важные с диагностической точки зрения изменения связаны с радиальными спицами, внутренними и наружными денеиновыми выступами и центральными трубочками. В 80% наблюдений обнаружено отсутствие или неполное развитие внутренних и наружных выступов. Отсутствие или смещение центральных трубочек характерно для 10% пациентов с ПЦД. Дефект радиальных спиц встречается в 6% наблюдений [4,7]. Следует заметить, что 20% ресничек здорового человека могут иметь ультраструктурные нарушения [3,6,8]. Следовательно, для диагностики цилиарной дискине-

Ультроструктурные изменения

Ультроструктурный признак	Частота встречаемости		
	число больных (n=23)	процент больных	доля измененных ресничек, %
Потеря радиальной спицы	16	69,9	
Неполные радиальные спицы	4	17,4	87
Нормальные радиальные спицы	3	13,0	100
Потеря внешних денеиновых выступов	10	43,5	
Неполные внешние денеиновые выступы	11	47,8	91,3
Нормальные внешние денеиновые выступы	2	8,7	100
Потеря внутренних денеиновых выступов	14	60,9	
Неполные внутренние денеиновые выступы	8	34,8	95,7
Нормальные внутренние денеиновые выступы	1	4,3	100
Потеря центральных трубочек	3	13,0	
Неполные центральные трубочки	1	4,3	17,3
Нормальные центральные трубочки	19	82,7	100
Смещение трубочек, множественные аберрации	5	21,7	
Смещения трубочек	19	78,3	100
Реснички сложного строения	4	17,4	

зии необходимо оценивать не менее 5—6 фрагментов слизистой оболочки с анализом как минимум 50 поперечных срезов ресничек [9,10]. Неправильное строение ресничек считают признаком, характерным для вторичных цилиарных нарушений. Тем не менее такие изменения могут быть обнаружены и при ПЦД вследствие инфекционного поражения верхних и нижних дыхательных путей [7,8].

Из 99 обследованных пациентов с подозрением на ПЦД у 23 (13 мальчиков, 10 девочек) были выявлены типичные изменения ресничек. Наиболее часто диагноз был установлен на основании анализа слизистой оболочки бронхов (19 наблюдений). В 28 наблюдениях обнаружены плоскоклеточная метаплазия или искусственные изменения, связанные с подготовкой материала, которые не позволили установить диагноз цилиарной недостаточности.

Выявленная нами частота обнаружения ультроструктурных изменений внутренних (97,5%) и наружных (91,3%) денеиновых выступов и радиальных спиц (87%) отличается от опубликованных ранее данных. Изменения центральных трубочек, нарушения их расположения встречались сравнительно редко (21,7%) (см. таблицу).

С диагностической точки зрения важно дифференцировать ПЦД и вторичные изменения. Для достижения этой цели необходимо проводить анализ достаточного числа образцов и адекватного числа ресничек. Как указано выше, появление ресничек сложного строения является характерным, однако не патогномичным признаком вторичного поражения ресничек. Еще одним показателем вторичного характера изменений считают снижение числа ресничек и отек межклеточного пространства [11,12].

Для дифференциальной диагностики ПЦД и вторичных нарушений необходим тщательный анализ с учетом приведенных выше особенностей, при этом в каждом отдельном наблюдении заключение может носить лишь описательный характер. Исследование культуры реснитчатых клеток может оказать помощь при установлении правильного диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bush A., Cole P., Hariri M. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 982—988.
2. Dombi V.H., Walt H. Primäre ziliäre Dyskinesie, "immotile-cilia syndrome" und Kartagener — Syndrom: diagnostische Kriterien. *Schweiz. Med. Wschr.* 1996; 126: 421—433.
3. Wisseman C.L., Simel D.L., Spock A., Shelburne J.D. The prevalence of abnormal cilia in normal pediatric lungs. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1981; 105: 552—555.
4. Rossman C.M., Lee R.M.K.W., Forrest J.B., Newhouse M.T. Nasal ciliary ultrastructure and function in patients with primary ciliary dyskinesia compared with that in normal subjects and in subjects with various respiratory diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 161—167.
5. Smallman L.A., Gregory J. Ultrastructural abnormalities of cilia in the human respiratory tract. *Hum. Pathol.* 1986; 17: 848—855.
6. Hattori Y., Watanabe Y., Okuda M. Ultrastructural abnormalities of the cilia in the human nasal epithelia. *Nippon Jibi-Inkoka Gakkai Kaiho* 1991; 94: 942—962.
7. Jorissen M., Cassiman J.J. Relevance of the ciliary ultrastructure in primary ciliary dyskinesia: A review. *Am. J. Rhinol.* 1991; 5: 91—101.
8. Lurie M., Rennert G., Goldenberg S. et al. Ciliary ultrastructure in primary ciliary dyskinesia and other chronic respiratory conditions: the relevance of microtubular abnormalities. *Ultrastruct. Pathol.* 1992; 16: 547—553.
9. Rutland J., Dewar A., Cox T., Cole P.J. Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure. *J. Clin. Pathol.* 1982; 35: 356—359.
10. Green C.G. Letter to the editor. *Pediatr. Pulmonol.* 1990; 9: 131.

11. Trevisani L., Sartori S., Pazzi P. et al. Acquired ciliary defects in bronchial epithelium of patients with chronic bronchitis. *Respiration* 1990; 57: 6—13.

12. Verra F., Escudier E., Lebargy F. et al. Ciliary abnormalities in bronchial epithelium of smokers, ex-smokers and nonsmokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 630—634.

Поступила 05.09.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.24-006.6-02:614.876

Е.А.Коган¹, Г.С.Сагиндикова¹, С.М.Секамова¹, Г.Жак², Л.Ш.Реджабаева³

**РАК ЛЕГКОГО, РАЗВИВШИЙСЯ У ЛИЦ, ДЛИТЕЛЬНОЕ ВРЕМЯ
ПРОЖИВАВШИХ НА РАДИОАКТИВНО-ЗАГРЯЗНЕННЫХ
ТЕРРИТОРИЯХ СЕМИПАЛАТИНСКОЙ ОБЛАСТИ КАЗАХСТАНА**

¹ Кафедра патологической анатомии ММА им. И.М.Сеченова, Москва;
² Кафедра онкологии, гематологии, иммунологии Университета Филиппса, Марбург, Германия;
³ Областное патолого-анатомическое бюро, Актюбинск, Казахстан

**LUNG CARCINOMA IN PERSONS LIVED FOR LONG TIME AT RADIOACTIVE CONTAMINATED TERRITORIES
OF SEMIPALATINSK REGION (KAZAKHSTAN)**

E.A.Kogan, G.S.Sagindikova, S.M.Sekamova, G.Jak, L.Sh.Redzhabaeva

S u m m a r y

The aim of this work was to study morphological peculiarities and expression of biomolecular tumor markers including IGF family members in lung carcinoma patients lived for long time at Semipalatinsk territories with radioactive contamination.

The investigation drew operated and biopsy materials of 27 lung cancer patients; among them 17 patients (the 1-st group) lived from their childhood to 1993 near the proving ground and experienced radiation for long time (the annual irradiation dose exceeded 0.1 ber). The comparative group involved 10 patients (the 2-nd group) lived at Kazakhstan territories with normal radiation level. There were 23 males and 4 females aged from 45 to 69 years among the patients. Metastases were found in 5 of 17 lung carcinomas occurred under radiation exposure and in 7 of 10 lung carcinoma patients from areas with normal radiation level. The tumors had various histological types according to the WHO characterization. We used paraffin embedded archive blocks from Semipalatinsk oncology center. The sections were stained by hemotoxyllin and eosin, alcian blue, and by the van Gieson staining.

To detect the tumor histogenesis we used electronic microscopy of paraffin blocks and semi-thin sections stained by methylene blue, azur II, fuxine.

We performed immunohistochemical examination using immune peroxidase method, mono- and polyclonal antibodies against chromogranin, IGFI, IGFI, IGFBP1-6.

The characteristic features of lung carcinomas in residents at the radioactive contaminated territories of Semipalatinsk region (Kazakhstan) were constant presence of dust particles in tumors of various histological types and from different sites.

Lung carcinomas at the Semipalatinsk region have histogenetic peculiarities and they can be characterized as neuroendocrine tumors, not only small cell type but also non-small cell type with neuroendocrine differentiation.

The investigated lung carcinomas have specific mechanisms for tumor growth regulation referred to IGF family with high activity of IGF II and IGFBP1, 2 compared to the 2-nd group.

Р е з ю м е

Цель работы заключалась в изучении морфологических особенностей и экспрессии биомолекулярных опухолевых маркеров, в том числе членов IGF-системы, при РЛ у лиц, длительное время проживавших на радиоактивно-загрязненных территориях Семипалатинской области.

Исследование выполнено на операционном и биопсийном материале от 27 больных с РЛ, из которых 17 пациентов (1-я группа) с детских лет до 1993 г. проживали вблизи полигона и в течение длительного времени подвергались воздействию радиации (годовая доза облучения превысила 0,1 бэр). В качестве группы сравнения использовался операционный и биопсийный материал от 10 больных (2-я группа), проживавших в Казахстане на территории с неизменным радиационным фоном. Среди больных было 23

мужчины и 4 женщины, возраст которых колебался от 45 до 69 лет. Метастазы имелись в 5 из 17 случаев РЛ, развившегося в условиях радиации, и в РЛО на территориях с неизменным радиационным фоном в 7 случаях из 10. РЛ был представлен различными гистологическими типами опухоли, по современной классификации ВОЗ. Для исследования были использованы парафиновые блоки из архива онкологического центра Семипалатинска. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, альтиановым синим, пикро-фуксином по ван Гизону.

Для уточнения гистогенеза опухолей использовалась электронная микроскопия из парафиновых блоков и полутонкие срезы с окраской метиленовым синим, азуром II, фуксином.

Проводили иммуногистохимическое исследование иммунопероксидазным методом с помощью моно- и поликлональных антител к хромогранину, IGF1, IGFII, IGFBP1-6.

Отличительной особенностью РЛ, развившегося у лиц, проживавших на радиоактивно-загрязненных территориях Семипалатинской области Казахстана, явилось постоянное обнаружение пылевых частиц в опухолях различной локализации и гистологического типа.

РЛ Семипалатинской области имеет гистогенетические особенности и может быть классифицирован как нейроэндокринный рак, представленный не только МРЛ с НЭД (классический, комбинированный), но и НМРЛ с НЭД (ПРЛ с НЭД, АК с НЭД, ККР с НЭД).

Исследованный РЛ имеет особые механизмы регуляции опухолевого роста семейства IGF с высокой активностью IGF II, IGFBP1,2 в отличие от группы сравнения.

К концу второго тысячелетия, одновременно с развитием промышленного производства, произошел феноменальный рост заболеваемости и смертности от рака легкого (РЛ). Если в медицинской литературе начала века встречались описания лишь единичных случаев РЛ, то в настоящее время РЛ вышел на первое место по показателям заболеваемости и смертности мужского населения в большинстве стран мира. Кроме того, отмечается тенденция к росту заболеваемости РЛ и среди женщин — до 5% в год [10,11,14,18]. Проблема РЛ может также рассматриваться как экологическая проблема, поскольку возникновение и развитие этой опухоли связано с курением и некоторыми негативными экологическими факторами. Из специфических этиологических факторов наряду с курением особое значение имеют химические вещества и ионизирующая радиация. Канцерогенный эффект ионизирующей радиации хорошо известен и заключается в развитии опухолей практически во всех органах и тканях, поглотивших достаточную дозу облучения, особенно в районах и промышленных производствах с высоким радиоактивным фоном. Отмечается повышение заболеваемости РЛ в регионах с усиленным радиационным фоном [9,22]. При обследовании большого числа лиц, пострадавших от последствий атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, было отмечено значительное увеличение заболеваемости РЛ. Облучение в Семипалатинске равно радиационному фону в Хиросиме сразу после атомного взрыва. Уровень радиации, которой подвергаются жители Семипалатинска, где в свое время проводились ядерные испытания, до сих пор в 600 раз превышает обычные нормы и соответствует радиационному фону в Хиросиме после атомной бомбардировки.

Первый ядерный взрыв на Семипалатинском ядерном полигоне был произведен 29 августа 1949 г., последний — 19 октября 1989 г. За 40 лет на полигоне произведено 470 ядерных взрывов: 88 воздушных, 30 наземных (из них 5 не сработали), 352 подземных [7]. Информация о наземных ядерных испытаниях, содержащая наиболее полные сведения о порядковом номере,

дате, месте проведения, цели, энерговыделении и высоте подрыва ядерного устройства, представлена на первом международном семинаре по проекту РАДТЕСТ (январь 1994 г., Вена, Австрия) и отработана под эгидой Межведомственной экспертной комиссии по оценке радиационной и сейсмической безопасности подземных ядерных испытаний с уточнением данных и оценкой количества биологически значимых радионуклидов: стронция-90 и цезия-137 [2]. Помимо ядерных взрывов на полигоне проводились взрывы с применением химических взрывчатых веществ (175 взрывов), сопровождавшиеся радиационным облучением. Последний ядерный заряд в штольне в горах был уничтожен методом химического подрыва 31 мая 1995 г. За пределы полигона вышли радиоактивные облака 35 воздушных и наземных взрывов и газовая фракция 69 подземных взрывов. Это обусловило радиационное загрязнение восточной части территории Казахстана. Согласно данным архивных материалов, за период с 1949 по 1990 г. радиоактивные осадки распространились на территории 304 тыс. км² с населением около 1,7 млн человек. В 711 населенных пунктах доза облучения населения превысила годовую норму (0,1 бэр). Максимальные значения дозы достигали 448 бэр за весь период испытания. Результаты экспедиционных исследований Академии наук Республики Казахстан, проведенные еще в конце 50-х годов, показали экологическую опасность проведения испытаний, наличие повышенного радиоактивного загрязнения территорий, прилегающих к Семипалатинскому полигону, и возникновения патологии у людей. На территории полигона были распространены следующие изотопы: стронций-90, цезий-137, америций-241, плутоний-239, 240, европий-152, 155, кобальт-60 [7].

В Семипалатинске в 2 раза упала рождаемость, увеличилось число раковых заболеваний, психических расстройств, дети рождаются с патологией. Высоко радиоактивные аэрозольные частицы, называемые горячими частицами, ставят дополнительную специфически легочную проблему, которая не может быть оценена правильно в рамках стандартных легочных

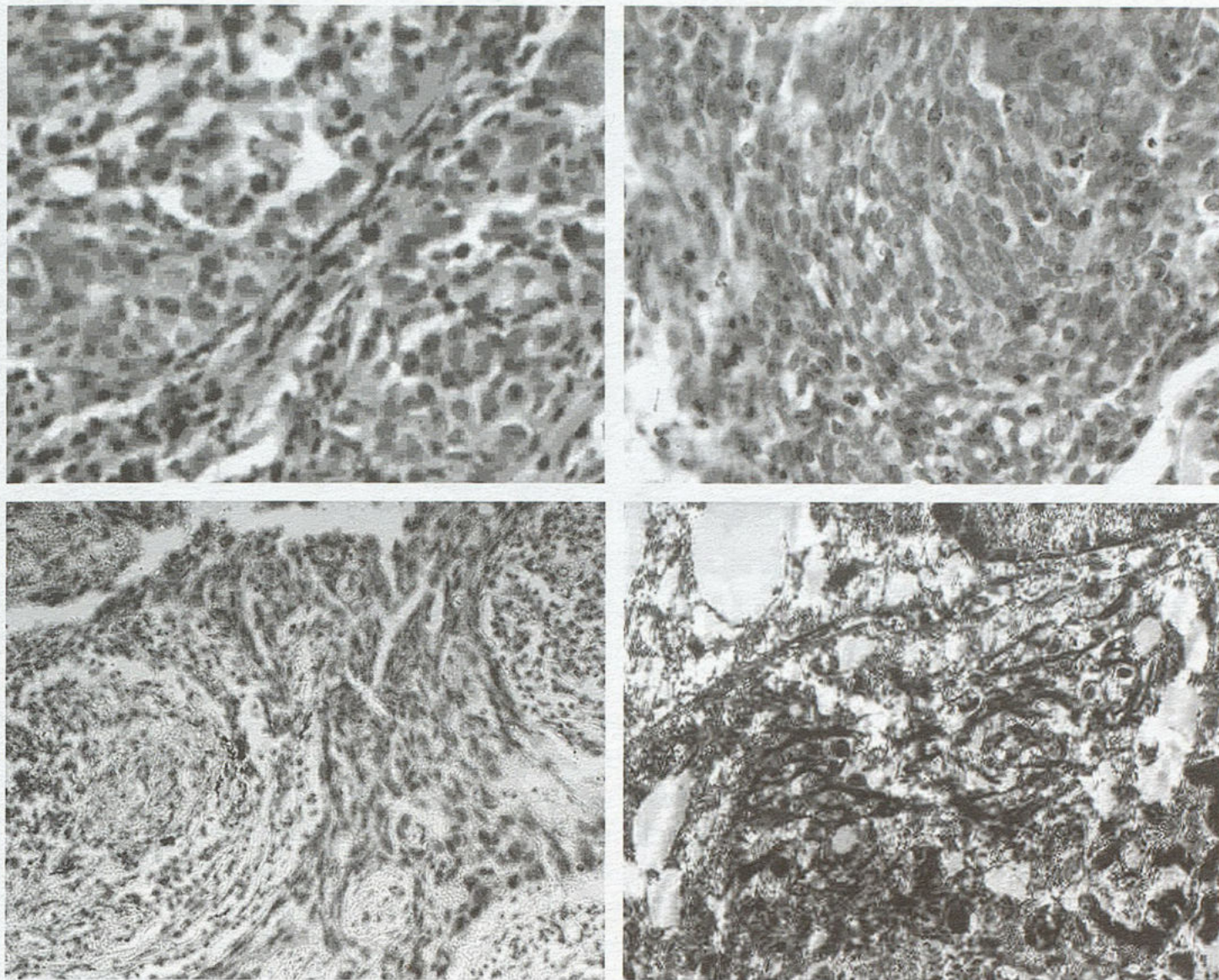


Рис. 1. Нейроэндокринные опухоли легких, развившиеся у лиц, проживавших на радиоактивно загрязненных территориях Семипалатинской области Казахстана.

а — МРЛ $\times 200$, гематоксилн и эозин; б — ПРЛ $\times 200$, гематоксилн и эозин; в — то же (см. рис. 1, б) $\times 200$, иммуногистохимия, хромогранин; г — то же (см. рис. 1, б), электронная микроскопия.

моделей, используемых в настоящее время в радиационной гигиене. Специфика такого рода частиц состоит, во-первых, в крайне неравномерном дозовом распределении вокруг них и, во-вторых, в особенностях выведения нерастворимых частиц из легких [1]. Попавшие в легкие радиоактивные частицы практически не выводятся из организма естественным путем, а оседают на внутренних поверхностях легочной ткани. Вследствие этого не исключено возникновение у этих людей различных заболеваний органов дыхания, в том числе и злокачественных опухолей [8]. Установлено, что до 90% всех заболеваний раком обусловлено действием факторов окружающей среды, из них около 10% связаны с воздействием радиационных факторов [6,15,20]. Во всем спектре онкологической заболеваемости в семипалатинской области РЛ стоит на втором месте после рака щитовидной железы.

Молекулярная биология РЛ, развившегося у лиц, которые длительное время подвергались воздействию радиации, практически не изучена. Единственным достоверным фактом является обнаружение мутантного гена-супрессора РЛ р53 в 6—7 экзонах [3], высокая экспрессия которого является неблагоприятным прогностическим фактором [5]. Известно, что радиационная опухоль возникает на фоне склеротических процессов, т.е. на фоне нарушенных стромально-паренхиматозных взаимоотношений, важнейшим регулятором которых является IGF-система [4,16,19].

Цель настоящей работы заключалась в изучении морфологических особенностей и экспрессии биомолекулярных опухолевых маркеров, в том числе членов IGF-системы, при РЛ у лиц, длительное время проживавших на радиоактивно загрязненных территориях Семипалатинской области.

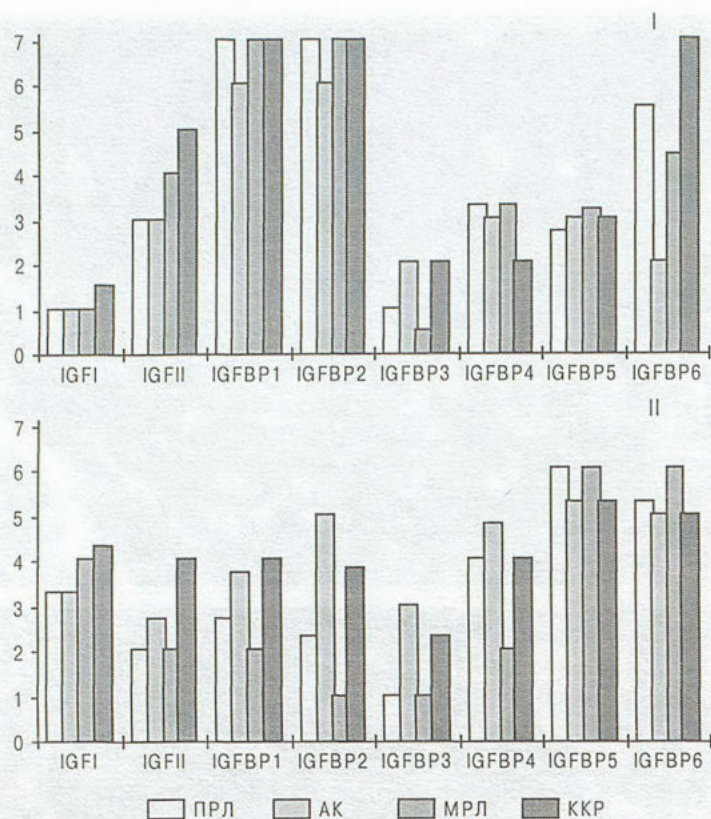


Рис.2. Аккумуляция членов семейства IGF в различных гистологических типах РЛ. I — семипалатинская группа, II — группа сравнения — здесь и на рис.3.

Исследование выполнено на операционном и биопсийном материале от 27 больных с РЛ, из которых 17 пациентов (1-я группа) с детских лет до 1993 г. проживали вблизи полигона и в течение длительного времени подвергались воздействию радиации (годовая доза облучения превысила 0,1 бэр). В качестве группы сравнения использовался операционный и биопсийный материал от 10 больных (2-я группа), проживавших в Казахстане на территории с неизменным радиационным фоном. Среди больных были 23 мужчины и 4 женщины, возраст которых колебался от 45 до 69 лет. Метастазы имелись в 5 из 17 случаев РЛ, развившегося в условиях радиации, и в 7 из 10 случаев РЛ на территориях с неизменным радиационным фоном. РЛ был представлен различными гистологическими типами опухоли, основанными на современной классификации ВОЗ [21]. Для исследования были использованы парафиновые блоки из архива онкологического центра Семипалатинска. С каждого блока готовили серийные срезы толщиной 3 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим, пикрофуксином по ван Гизону.

Для уточнения гистогенеза опухолей использовали электронную микроскопию из парафиновых блоков и полутонкие срезы с окраской метиленовым синим, азуром II, фуксином.

Проводили иммуногистохимическое исследование иммунопероксидазным методом по общепринятой методике [13] с предварительной демаскировкой антигена в микроволновой печи [12] с помощью моно- и поли-

клональных антител к хромогранину ("Dako"), IGFI ("Cell Systems"), IGFII ("Pepto tech inc."), IGFBP1, 2,3,4,6 ("Immun Diagnostic"), IGFBP5 ("Austral Biologicals"). В качестве вторичных антител применяли биотинилированные иммуноглобулины мыши и кролика ("Dako"). Для фонового докрасивания использовали гематоксилин. Ставили позитивные и негативные контрольные реакции. Результаты иммуногистохимических реакций для IGFI, IGFII, IGFBP1—6 оценивали в баллах: 2 балла соответствовали 20% и менее окрашенных опухолевых клеток, 4 балла — 20—50%, 6 баллов — более 50%. В случае ядерной локализации продукта реакции (IGFBP3) подсчитывался процент окрашенных ядер на 300 опухолевых клетках из разных участков препарата.

Морфологический анализ РЛ, развившегося у лиц в течение длительного времени проживавших в Семипалатинской области и подвергавшихся воздействию радиации, показал отсутствие различий по локализации. Имелись как центральная (1-я группа 10, 2-я — 8), так и периферическая (1-я группа 7, 2-я — 2) локализация опухоли.

РЛ 1-й группы был представлен различными гистологическими типами опухоли: мелкоклеточным РЛ (МРЛ) — 9 наблюдений (рис.1,а), из которых преобладал классический МРЛ (8) и имелся 1 случай комбинированного МРЛ; крупноклеточным РЛ (ККР — 2); плоскоклеточным РЛ (ПРЛ—4) (рис.1,б), аденокарциномой (АК—2). В группе сравнения удельный вес МРЛ был значительно ниже и были выявлены следующие гистологические типы: МРЛ (1), ККР (3), ПРЛ (3), АК (3). Вероятно, такое распределение материала не случайно, что совпадает с данными литературы [11] о преобладании МРЛ среди радиационных карцином легкого.

Отличительной особенностью РЛ 1-й группы явилось постоянное обнаружение пылевых частиц в опухолях различной локализации и гистологического типа.

В целом во всех 17 случаях РЛ 1-й группы нейроэндокринная дифференцировка (НЭД) опухолевых клеток была выявлена как в группе МРЛ, так и в группе немелкоклеточного РЛ — НМРЛ (ПРЛ, АК, ККР), что

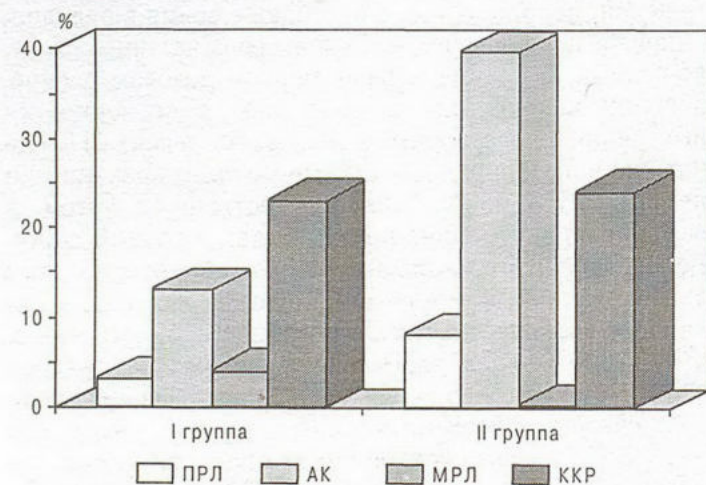


Рис.3. Ядерная экспрессия IGFBP3 в различных гистологических типах РЛ.

подтверждалось при реакции на хромогранин и электронной микроскопии. Таким образом, весь изученный РЛ, возникший у лиц в течение длительного времени проживавших в Семипалатинской области и подвергавшихся воздействию радиации, может быть классифицирован как нейроэндокринный рак, представленный МРЛ с НЭД (классический, комбинированный) и НМРЛ с НЭД (ПРЛ с НЭД, АК с НЭД, ККР с НЭД). Хромогранин обнаружен в виде коричневого продукта в цитоплазме опухолевых клеток (рис.1,в). При электронной микроскопии гранулы имели электронно-плотную сердцевину и просветление по периферии, сравнительно крупные размеры и локализовались в цитоплазме опухолевых клеток (рис.1,г). В группе сравнения НЭД не была выявлена. Полученные данные согласуются с результатами исследования *L.Kreyberg*, который показал преобладание опухолей с НЭД МРЛ, связанного с радиационным воздействием [17]. Однако дополнением послужило то, что в нашем исследовании во всех случаях НМРЛ была также обнаружена НЭД.

Помимо морфологических были обнаружены иммуногистохимические особенности РЛ.

Так, РЛ 1-й группы отличался более высоким уровнем экспрессии IGFII по сравнению с РЛ 2-й группы. В то же время РЛ 2-й группы имел более высокий уровень IGF1, что свидетельствует о различии в регуляции пролиферации клеток на уровне факторов роста в этих 2 группах опухолей (рис.2).

РЛ 1-й группы характеризуется более высокой экспрессией IGFBP1, IGFBP2, а РЛ 2-й группы — высокой экспрессией IGFBP4, IGFBP5.

Отдельно следует остановиться на IGFBP3. По данным имеющейся литературы, известно, что IGFBP3 по разному функционирует в МРЛ и НМРЛ. В МРЛ присутствие его не обязательно, а количество протеина не коррелирует со стадией заболевания. В НМРЛ IGFBP3 выявляется постоянно, а ядерная локализация протеина коррелирует с более запущенной стадией заболевания и высокой злокачественностью опухоли [4]. Показано также, что в МРЛ в отличие от НМРЛ IGFBP3 более чем в 50% случаев не экспрессировался. По нашим данным, IGFBP3 обнаружен только в 7 случаях из 17 РЛ 1-й группы, что, по данным литературы [4], является характерным для МРЛ с НЭД, а в наших результатах также и для НМРЛ с НЭД. Из 10 случаев с отсутствием экспрессии IGFBP3 в 3 были представлены НМРЛ с НЭД, а 7 случаев — МРЛ с НЭД. В целом в 1-й группе больных РЛ IGFBP3 был ниже по сравнению со 2-й группой. Уровень ядерной экспрессии был наивысшим в НМРЛ 2-й группы и наименьшим в МРЛ (рис.3).

Таким образом, в РЛ 1-й группы МРЛ отличался от НМРЛ более высокой экспрессией IGFII, IGFBP1, IGFBP2, IGFBP6 и более низкой экспрессией IGFBP3, IGFBP4.

Специально не изучался апоптоз, но, судя по умеренному уровню IGFBP3, можно предположить, что в семипалатинском радиационном РЛ следует ожидать меньшую выраженность процессов апоптоза, чем в РЛ группы сравнения.

В отличие от РЛ семипалатинской области в исследованном чернобыльском и красноярском РЛ наблюдается низкий уровень пролиферативной активности и медленный рост опухоли. Радиационный РЛ радиационному РЛ рознь, у них разные характеристики, различные источники радиации и разный состав радиоизотопов и условия возникновения опухоли.

Таким образом, описанные случаи РЛ, развившегося у лиц, проживавших на радиоактивно загрязненных территориях Семипалатинской области, различаются по морфологическим и молекулярно-генетическим особенностям, характеризуются сравнительно высокой пролиферативной активностью в сочетании с умеренными значениями проапоптозных факторов, что, вероятно, и обусловило быстрый рост опухоли и предположительно плохой прогноз.

Заключение

Отличительной особенностью РЛ, развившегося у лиц, проживавших на радиоактивно загрязненных территориях Семипалатинской области Казахстана, явилось постоянное обнаружение пылевых частиц в опухолях различной локализации и гистологического типа.

РЛ Семипалатинской области имеет гистогенетические особенности и может быть классифицирован как нейроэндокринный рак, представленный не только МРЛ с НЭД (классический, комбинированный), но и НМРЛ с НЭД (ПРЛ с НЭД, АК с НЭД, ККР с НЭД).

Исследованный РЛ имеет особые механизмы регуляции опухолевого роста семейства IGF с высокой активностью IGFII, IGFBP1,2 в отличие от группы сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко О.А., Сорока С.В., Фризюк М.А. Исследование микродозиметрических характеристик горячих частиц после аварии на ЧАЭС. В кн.: Проблемы радиационной медицины. Киев: Здоровье; 1992; вып.4: 24—28.
2. Дубасов Ю.В., Зеленцов С.А., Красилов Г.А. Хронология ядерных испытаний в атмосфере на Семипалатинском полигоне и их радиационная характеристика. Вестн. науч. программы "Семипалатинский полигон — Алтай" 1994; 4: 78—86.
3. Коган Е.А. Межклеточные взаимодействия при опухолевом росте. В кн.: Пальцева М.А., Иванова А.А. (ред.) Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина; 1995. 127—189.
4. Коган Е.А., Жак Г. Молекулярная патология рака легкого и система инсулиноподобных факторов роста. Арх. пат. 1999; 5: 55—60.
5. Коган Е.А., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Морфологические и молекулярно-генетические особенности рака легкого, развившегося у лиц, работавших на радиационных производствах и проживавших на загрязненных после аварии на Чернобыльской АЭС территориях России. Там же 1: 22—26.
6. Москалев Ю.И., Стрельцов В.Н., Василенко И.Я. О радиации и облучении как факторах риска возникновения злокачественных новообразований у человека. Вopr. онкол. 1983; 29 (3): 95—106.
7. Ходаева О.В. Столичное обозрение (Алматы) 1998; 18 дек.: 4.
8. Чучалин А.Г., Ляскина О.А., Плешанов П.Г. и др. Содержание тяжелых элементов и их соединений в клетках бронхоальвеолярных смывов и в ткани опухолей легких у лиц, подвергшихся радиационному воздействию. Тер. арх. 1999; 4: 47—51.
9. Чучалин А.Г., Грובה О.М., Черникова В.П. Радионуклид в ткани легких у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Пульмонология 1993; 4: 27—32.

10. Alavanja M.C., Brownson R.C., Lubin J.N. et al. Residential radon exposure and lung cancer among nonsmoking women. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994; 86 (24): 1829—1837.
11. Anderson R.E., Berthrong M., Fajardo L.F. Radiation injury. In: Damjanov I., Linder J., eds. *Anderson's pathology*. 10-th ed. Boston; 1996. 484—512.
12. Boon M.E., Kok L.P. Microwave cookbook of pathology. The art of microscopic visualization. Leiden; 1987.
13. Boume J. Handbook of immunoperoxidase staining methods. Carpinteria; 1983.
14. Doll R. Epidemiology of human neoplasia. In: McGee J., Isaacson P., Wright N., eds. *Oxford textbook of pathology*. Oxford; 1992. 679—693.
15. Exposure to enhanced natural radiation and its regulatory implications. Proc. of seminar held in Maastricht, March, 1985. *Sci. Total Environ.* 1985; 45: 233.
16. Jaques G., Noll K., Witten S. et al. Nuclear localization of insulin-like growth factor binding protein 3 in a lung cancer cell line. *Endocrinology* 1996; 138: 1767—1770.
17. Kreyberg L., Liebow A.A., Uehlinger E.A. Histological typing of lung tumors. Geneva: World Health Organization; 1967.
18. Olsen J.H. Epidemiology of lung cancer. *Eur. Respir. Monogr.* 1995; 1 (1): 1—18.
19. Rajah R., Valentinis B., Cohen P. Insulin-like growth factor binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor- β 1 on programmed cell death through a p53- and IGF-independent mechanism. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 11281—11288.
20. Schneider C. The indoor pollution burden. *EPA J.* 1986; August: 14.
21. World Health Organization. International histological classification of tumours. Histological typing of lung and pleural tumours / Travis W.D., Colby T.V., Corrin B. et al. Berlin; 1999.
22. Yamamoto T., Nishimori I., Tahara E., Sekine I. In: Shigematsu I., Kagan A., eds. *Cancer in atomic bomb survivors*. Tokyo; 1986. 143—154.

Поступила 10.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.24-003.4-053.8-07:[616.12+616.2]-092

Ж.К.Науменко, А.В.Черняк, Е.Л.Амелина, Г.В.Неклюдова, Е.Н.Калманова, А.Г.Чучалин

МУКОВИСЦИДОЗ ВЗРОСЛЫХ: СОСТОЯНИЕ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

J.K.Naumenko, A.V.Cherniak, E.L.Amelina, G.V.Nekludova, E.N.Kalmanova, A.G.Chuchalin

CYSTIC FIBROSIS IN ADULT PATIENTS: CARDIAC AND RESPIRATORY FUNCTION

Summary

Aim: To assess the state of cardiac and respiratory function in adult cystic fibrosis patients. 36 patients participated in the study. Lung function tests and Doppler echocardiography were performed to each patient. The majority of adult CF patients develop generalized obstructive pattern of lung function and hyperinflation. Significant decrease of VC and its part in TLC was noted. Assessment of exercise tolerance revealed significant decrease of hemoglobin oxygen saturation and heart rate increase. Right atrium and ventricle dilatation and an increase of systolic pressure in pulmonary artery were reported in 20% of patients, all of them had severe bronchial obstruction ($FEV_1 < 35\%$ pred), in 28% of patients left ventricle dysfunction of both systolic and diastolic nature was registered.

Our finding suggest that generalized obstructive disorders, hyperinflation and reduction in diffusion capacity are characteristic for adult cystic fibrosis patients. Pulmonary hypertension and cor pulmonale develop in patients with severe obstructive disorders.

Резюме

Цель исследования оценить состояния кардиореспираторной системы у взрослых больных муковисцидозом (МВ). 36 больным МВ были проведены исследования функции внешнего дыхания (ФВД), эхокардиографическое и доплерокардиографическое исследования. У взрослых больных МВ наиболее часто выявляются обструктивные нарушения ФВД генерализованного характера и гиперинфляция легких. Было выявлено значительное снижение ЖЕЛ и ее доли в структуре общей емкости легких. При исследовании толерантности к физической нагрузке отмечалось достоверное падение сатурации кислорода и повышение частоты сердечных сокращений. Увеличение правых отделов сердца и повышение систолического давления в легочной артерии наблюдалось у 20% пациентов с высокой степенью обструкции ($FEV_1 < 35\%$ долж.), у 28% отмечалась тенденция к нарушению систолической и диастолической функции левого желудочка.

Для взрослых больных МВ характерны выраженные обструктивные нарушения генерализованного характера, приводящие к гиперинфляции легких, выраженной неравномерности вентиляции, снижению диффузионной способности легких. Повышение давления в малом круге кровообращения и формирование легочного сердца выявляется у больных с выраженными обструктивными нарушениями.

В настоящее время, благодаря появлению эффективных препаратов и разработке новых схем ведения больных муковисцидозом (МВ), увеличивается доля взрослых пациентов с МВ в общей популяции больных [1]. Таким образом, МВ перестает быть сугубо педиатрической проблемой. С возрастом при прогрессировании этого заболевания развивается тяжелая дыхательная недостаточность, нарушается вентиляционная функция легких, повышается давление в легочной артерии и формируется легочной сердце, поэтому все больные МВ нуждаются в постоянном наблюдении и контроле за состоянием кардиореспираторной системы, что в конечном счете и определяет продолжительность жизни этой категории больных [10].

Учитывая вышесказанное целью нашей работы явилась оценка состояния кардиореспираторной системы у взрослых больных МВ.

С 1996 по 2000 г. в НИИ пульмонологии МЗ РФ наблюдалось 36 пациентов (20 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 15 до 35 лет (средний возраст пациентов $21,0 \pm 3,9$ года). Индекс массы тела по *Quetelet* (ИМТ) ($\text{ИМТ} = \text{масса} / \text{рост}^2$) составил $17,3 \pm 2,6 \text{ кг/м}^2$.

Диагноз МВ был поставлен на основании клинической картины и подтвержден положительным потовым тестом и/или генетическим исследованием. Среднее содержание ионов хлора составило $101,0 \pm 38,4 \text{ ммоль/л}$ (95% доверительный интервал — ДИ: 86,7—115,3 ммоль/л). 18 (50%) больных являлись компаундами по мутации $\Delta F508$, у 6 пациентов (17%) наблюдалось гомозиготное положение $\Delta F508$, у 3 (8%) пациентов — неопределяемая мутация и у 9 (25%) больных генетического исследования не проводили. Возраст постановки диагноза значительно отличался от срока первых клинических проявлений и составлял в среднем более 7 лет (95% ДИ: 4,5—10,1 года).

Исследование функции внешнего дыхания проводилось ежегодно, оно включало в себя спирометрию (FVC — форсированная жизненная емкость легких, FEV₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду,

FEF₂₅₋₇₅ — максимальный среднеэксираторный поток, FEF_x — форсированный эксираторный поток на уровне x%, FVC и PEF — пиковый эксираторный поток), общую бодиплетизмографию (VC — жизненная емкость легких, TLC — общая емкость легких, RV — остаточный объем легких, Raw — аэродинамическое сопротивление дыхательных путей и sGaw — специфическая удельная проводимость дыхательных путей), исследование диффузионной способности. Однократно у больных МВ проводили оценку равномерности вентиляции с помощью теста на вымывание азота при одиночном вдохе кислорода. Кроме того, было выполнено исследование толерантности к физической нагрузке при проведении 6-минутного нагрузочного теста (*6 min walking-test*), результаты которого коррелируют с функциональным статусом и стандартным нагрузочным тестом [11]. Все пациенты находились в клинически стабильном состоянии в течение 2 нед до исследования функции внешнего дыхания, которое проводилось одним и тем же врачом функциональной диагностики, всем пациентам были даны идентичные инструкции.

ЭхоКГ- и доплерокардиографическое исследование проводилось из стандартных позиций (использовались парастернальная, апикулярная и субкостальная позиции). Размеры левого предсердия (ЛП), левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки оценивались в М-модальном режиме в конце диастолы из парастернальной позиции длинной оси ЛЖ. Измерение размеров правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ) проводилось из апикулярной 4-камерной позиции в двухмерном режиме [8,18]. Оценка систолической функции ЛЖ проводилась по методу *Teichholz* [20]. Исследование трансмитрального потока с помощью импульсной доплероэхокардиографии позволило нам оценить диастолическую функцию ЛЖ [12,13,15—17]. Для измерения систолического давления в легочной артерии (ЛА) использовался постоянно-волновой доплеровский режим: определялась максимальная скорость трикуспидальной регургитации и вычислялся транстрикуспидальный градиент с помощью уравнения Бернулли ($pG = 4V^2$, где pG — градиент давления между ПЖ и ПП, а V — максимальная скорость трикуспидальной регургитации). Сумма транстрикуспидального градиента и давления в ПП равна систолическому давлению в ЛА (если нет стеноза ЛА). Давление в ПП принимают равным 5 мм рт.ст. при условии, что отсутствует дилатация правых отделов сердца и коллабирование нижней полой вены после глубокого вдоха составляет более 50%. Если выявляется дилатация правых отделов сердца, то давление в ПП считают равным 10 мм рт.ст. [2,6].

Функция внешнего дыхания

Анализ полученных результатов показал, что у больных МВ наиболее часто выявляются обструктивные нарушения генерализованного характера (FEF₂₅₋₇₅ 26,9% долж.; FEF₂₅ 44,2% долж.; FEF₅₀ 29,3% долж. и FEF₇₅ 21,9% долж.) и гиперинфляция легких (среднее увеличение RV до 241,4% долж.). Было выявлено

Таблица 1

Показатели респираторной функции у больных МВ

Показатель	Муковисцидоз (n=36)	
	среднее	95% ДИ
VC, % долж.	61,2	(54,4—68,1)
TLC, % долж.	105,1	(98,7—111,5)
RV, % долж.	241,4	(211,8—270,9)
RV/TLC, %	54,7	(49,5—59,9)
FVC, % долж.	63,1	(55,4—70,9)
FEV ₁ , % долж.	46,3	(38,3—54,2)
FEV ₁ /FVC, %	61,9	(57,8—65,9)
FEF ₂₅₋₇₅ , % долж.	26,9	(16,9—36,9)
PEF, % долж.	58,1	(51,2—65,1)

Примечание. ДИ — доверительный интервал здесь и в табл.3—6.

Коэффициенты корреляции между показателями функции внешнего дыхания и функциональным состоянием у больных МВ

Показатель	FVC	FEV ₁	FEF ₂₅₋₇₅	PEF	VC	RV/TLC
Возраст	-0,32 (0,056)	-0,31 (0,069)	-0,31 (0,066)	-0,41 (0,013)*	-0,35 (0,038)*	0,39 (0,018)*
МРИ	0,53 (0,001)*	0,49 (0,002)*	0,41 (0,013)*	0,49 (0,002)*	0,51 (0,001)*	-0,46 (0,004)*

Примечание. Данные представлены как коэффициент корреляции (уровень значимости); * — статистически значимые.

значительное снижение жизненной емкости легких (VC 61,2% долж.) и ее доли в структуре общей емкости легких (VC/TLC 45,3%). Общая емкость легких у наших больных оставалась в пределах нормальных значений. Между FEV₁ и VC, RV, RV/TLC была выявлена достоверная корреляционная связь ($r_{FEV_1-VC}=0,91$; $r_{FEV_1-RV}=-0,57$ и $r_{FEV_1-RV/TLC}=-0,90$; $p<0,001$). Анализ протоколов функции внешнего дыхания 36 взрослых больных МВ представлен в табл.1.

Показатели вентиляционной функции легких коррелируют с антропометрическими характеристиками пациентов (табл.2).

При исследовании равномерности вентиляции с помощью теста на вымывание азота при одиночном входе кислорода у больных МВ выявлена выраженная неоднородность вентиляции легких, о чем свидетельствует увеличение наклона III фазы кривой вымывания азота до 6,7% (95% ДИ 4,3—9,1%). Была выявлена достоверная линейная корреляционная связь между неоднородностью вентиляции легких и бронхиальной проходимостью ($r_{FEV_1}=-0,66$, $r_{FEF_{25-75}}=-0,54$, $r_{Raw}=0,77$ и $r_{sGaw}=-0,52$; $p<0,05$), легочными объемами ($r_{FVC}=-0,70$, $r_{VC}=-0,62$, $r_{RV/TLC}=0,65$; $p<0,01$), а также диффузионной способностью легких ($r_{DLco}=-0,57$, $p<0,05$).

Исследование диффузионной способности легких выявило снижение трансферфактора у 13 (52%) человек ($DL_{CO} 53,5\pm 17,8\%$ долж., $DL_{CO}/V_A 77,8\pm 17,1\%$ долж.) из 25 ($DL_{CO} 76,6\pm 29,4\%$ долж., $DL_{CO}/V_A 84,7\pm 16,8\%$ долж.). Была выявлена достоверная сильная корреляционная связь между показателями диффузионной способности легких и бронхиальной проходимости ($r_{FEV_1}=0,78$, $r_{FEF_{25-75}}=0,52$, $r_{PEF}=0,80$ и $r_{sGaw}=0,61$; $p<0,01$), а также легочными объемами ($r_{FVC}=0,85$, $r_{VC}=0,81$, $r_{RV/TLC}=-0,69$; $p<0,001$).

Исследование толерантности к физической нагрузке

При исследовании толерантности к физической нагрузке больные (в возрасте от 16 до 27 лет) МВ (13 мужчин и 7 женщин) за 6 мин в среднем прошли расстояние равное 581 м (95% ДИ 538,2—624,1 м). При сравнении с контрольной группой (5 здоровых добровольцев прошли в среднем 650 м (95% ДИ 555,5—745,6)) не было выявлено достоверных отличий в пройденном расстоянии между здоровыми людьми и больными МВ. В исследуемой группе была выявлена корреляционная связь между пройденным расстоянием и полом пациентов ($r=-0,54$, $p<0,05$), степенью выраженности нарушений бронхиальной проходимости ($r_{FVC(l)}=0,68$, $p<0,01$; $r_{FEV_1(l)}=0,47$, $p<0,05$) и диффузионной способностью легких ($r_{DLco(\%)}=0,69$, $r_{DLco/V_A} (l/\text{мин}/\text{мм рт.ст.})=0,63$, $p<0,05$). После физической нагрузки отмечалось достоверное падение сатурации кислорода на 4,35% ($p<0,05$) и повышение частоты сердечных сокращений в среднем на 26,9 в 1 мин ($p<0,001$). У 2 пациентов отмечалось более значительное падение сатурации кислорода на 15 и 11%. Подробная характеристика больных при проведении 6-минутного нагрузочного теста представлена в табл.3.

ЭхоКГ- и доплерокардиографическое исследование

Помимо исследования функции дыхания 25 больным МВ была проведена эхокардиография (ЭхоКГ) и доплерокардиография (ДКГ) для анализа состояния правых и левых отделов сердца и выявления признаков повышения давления в малом круге кровообращения. В общей группе пациентов значения эхокардиографических параметров оставались в пределах нормы (табл.4).

Таблица 3

Характеристика больных при проведении 6-минутного нагрузочного теста

Показатель	Муковисцидоз (n=20)	
	среднее	95% ДИ
Возраст, годы	20,75	19,19—22,30
FVC, % долж.	74,15	63,46—84,84
FEV ₁ , % долж.	56,40	45,19—67,61
FEF ₂₅₋₇₅ , % долж.	37,95	20,76—55,14
PEF, % долж.	65,70	53,81—77,59
DL _{CO} , %долж.	78,09	63,12—93,06
DL _{CO} /V _A , %долж.	81,40	72,03—90,77
satO ₂ , %	94,3	93,0—95,5
satO ₂ , (6 мин), %	89,9	85,1—94,7
ЧСС, 1/мин	89,5	79,8—99,2
ЧСС _(6мин) , 1/мин	116,4	102,8—130,1

Таблица 4

Значения эхокардиографических параметров у больных МВ (ЧСС < 90 в 1 мин)

Параметр	Норма	Больные МВ (среднее)	95% ДИ
PAPs, мм рт.ст.	<30	22,6	17,5—27,7
Размеры полостей сердца:			
парастернальная			
позиция, см:			
ЛЖд	<5,6	4,18	3,9—4,5
ЛПд	<4,0	2,5	2,4—2,7
апикальная позиция, см:			
ПЖд	<3,6	3,2	2,97—3,5
ППд	<3,8×4,6	2,9×3,4	
Систолическая функция ЛЖ:			
УО, мл	60—100	53,9	47,8—60,04
ФВ, %	>60	61,7	59,8—63,7
Диастолическая функция ЛЖ Е/А	>1,0	1,5	1,3—1,8

Примечание. Данные представлены как среднее ± среднее квадратичное отклонение.

Исследование кардиореспираторной системы в зависимости от степени тяжести обструктивных нарушений

Мы поделили наших больных на 2 группы в зависимости от выраженности обструктивных нарушений. Первую группу составили больные с тяжелой легочной патологией (FEV₁ менее 35% долж.), вторую группу составили больные с легкой и средней степенью тяжести (FEV₁ более 35% долж.). Подробная характеристика этих больных представлена в табл.5.

При анализе ЭхоКГ- и доплерЭхоКГ-параметров у 20% больных отмечалось увеличение размеров правых отделов сердца и повышение давления в малом круге кровообращения. У 28% пациентов выявлено нарушение систолической функции ЛЖ. Эти изменения наблюдались у больных первой группы (табл.6).

МВ является заболеванием, для которого характерно прогрессирующее ухудшение функциональных показателей дыхательной системы. В зависимости от возраста у больных МВ отмечается тенденция к ухудшению показателей бронхиальной проходимости. В нашем исследовании была получена достоверная корреляционная связь возраста с жизненной емкостью легких и со степенью гипервоздушности легких (RV/TLC). Наличие вязкого секрета в просвете бронхов и повторные воспалительные процессы, приводящие к склеротическим изменениям бронхолегочной системы, де-

Таблица 5

Характеристика взрослых больных МВ в зависимости от выраженности обструктивных нарушений

Показатель	FEV ₁ > 35% долж. (14 М, 7 Ж)		FEV ₁ < 35% долж. (6 М, 9 Ж)		p
	среднее	95% ДИ	среднее	95% ДИ	
Возраст, годы	20,04	18,9—21,2	22,33	19,5—25,2	0,084775
BMI, кг/м ²	18,08	17,0—19,2	16,13	14,7—17,5	0,023718
FVC, % долж.	79,86	74,3—85,4	39,67	34,4—44,9	0,000001
FVC, л	3,63	3,2—4,1	1,53	1,3—1,7	0,000001
FEV ₁ , % долж.	62,24	54,3—70,1	23,87	21,0—26,8	0,000001
FEV ₁ , л	2,45	2,1—2,8	0,81	0,7—0,9	0,000001
FEF ₂₅₋₇₅ , % долж.	40,62	25,9—55,4	7,60	6,5—8,7	0,000400
PEF, % долж.	68,48	60,4—76,6	43,60	35,5—51,7	0,000091
VC, % долж.	75,33	69,7—80,9	41,47	36,2—46,7	0,000001
VC, л	3,52	3,1—3,9	1,62	1,4—1,8	0,000001
TLC, % долж.	105,43	97,3—113,5	104,67	93,1—116,2	0,906895
TLC, л	6,41	5,7—7,1	5,41	4,8—6,0	0,031963
RV, % долж.	206,14	172,4—239,9	290,67	245,0—336,3	0,002812
RV, л	2,88	2,4—3,4	3,78	3,3—4,3	0,012062
RV/TLC, %	44,19	39,4—48,9	69,47	65,5—73,4	0,000001
Raw, см вод. ст/л/с	2,94	2,5—3,4	7,93	6,8—9,0	0,000001
Sgaw, см вод. ст/с	0,088	0,067—0,110	0,029	0,023—0,036	0,000218
DL _{CO} , % долж.	95,33	84,8—105,9	48,40	36,6—60,2	0,000002
DL _{CO} , мл/мин/мм рт.ст.	32,73	28,6—36,9	13,44	10,4—16,5	0,000001
DL _{CO} /V _A , % долж.	87,50	78,7—96,3	80,33	65,6—95,1	0,330636
DL _{CO} /V _A , 1/мин/мм рт.ст.	5,69	5,2—6,2	5,15	4,3—6,0	0,210872
Δ%N ₂ /л, %	4,85	3,1—6,6	11,44	4,4—18,5	0,004598
Δ%N ₂ /л, % долж.	492,9	325,6—660,3	1182,2	309,8—2055	0,007184

Сравнение ЭхоКГ- и ДКГ- параметров у больных МВ с разной степенью обструкции (ЧСС < 90 в 1 мин)

Параметр	FEV ₁ ≥ 35% долж.		FEV ₁ < 35% долж.	
	среднее	95% ДИ	среднее	95% ДИ
PAPs, мм рт.ст.	17,9	14,1—21,7	26,97	17,8—36,1
Размеры полостей сердца				
парастернальная позиция, см:				
ЛЖд	4,55	4,25—4,85	3,85	3,4—4,3
ЛПд	2,6	2,4—2,8	2,4	2,2—2,6
апикальная позиция, см:				
ПЖд	3,04	2,8—3,2	3,4	2,9—3,9
ППд	2,89×3,4	2,6—3,1×3,0—3,7	2,98×3,5	2,6—3,3×3,1—3,8
Систолическая функция ЛЖ:				
УО, мл	60,0	51,2—68,8	46,6	39,4—53,8
ФВ, %	62,2	59,2—65,1	61,2	58,1—64,2
Диастолическая функция ЛЖ:				
Е/А	1,6	1,2—2,1	1,4	0,9—1,8

формации бронхов и бронхоэктазам, обуславливают характерные изменения вентиляционной способности легких у взрослых больных МВ. Наиболее часто выявляются обструктивные нарушения, носящие, как правило, генерализованный характер по бронхолитическому типу [4], т.е. снижение всех скоростных показателей как на выдохе, так и на вдохе. Кроме того, отмечается изменение структуры общей емкости легких, что проявляется резким увеличением остаточного объема легких и одновременным снижением жизненной емкости легких и ее доли в структуре общей емкости легких. Эти изменения являются следствием бронхиальной обструкции, о чем свидетельствует наличие корреляционной связи с FEV₁. Все это ухудшает внутрилегочное распределение вдыхаемого газа: наклон альвеолярного плато (III фазы) на кривой вымывания азота при однократном вдохе кислорода, отражающий равномерность вентиляции, у больных МВ значительно увеличен по сравнению с аналогичным показателем у здоровых людей и в среднем составил 684,4% долж. По данным О.Ф.Лукиной [3], нарушение равномерности вентиляции является ранним симптомом нарушения легочной функции даже у больных МВ с нормальными легочными объемами. В предыдущих работах было показано, что у таких больных значительно увеличен объем неентируемого пространства, так называемые воздушные ловушки [7]. Это приводит к тому, что в газообмене эффективно участвует лишь часть легочного объема. Следствием выраженных обструктивных нарушений, неравномерности вентиляции и наличия воздушных ловушек является снижение диффузионной способности легких. Однако удельная диффузионная способность легких остается относительно нормальной, что свидетельствует о том, что перенос газов через альвеолярно-капиллярную мембрану не нарушен.

В исследовании с 6-минутной ходьбой приняли участие не все больные. Этот тест не проводился у

пациентов, находящихся на кислородотерапии. Таким образом, обследованные больные оказались достаточно сохранными (среднее значение FEV₁ составило 56,4% долж., 95% ДИ 45,2—67,6% долж.). У них не было выявлено снижения толерантности к физической нагрузке (за 6 мин они прошли в среднем 581 м, тогда как для добровольцев аналогичный показатель составил 650 м). Однако достоверное падение сатурации кислорода свидетельствует о том, что уже обычные минимальные нагрузки у этого контингента больных могут вызвать гипоксемию. Кроме того, полученные нами корреляционные связи указывают на то, что при ухудшении легочной функции происходит снижение толерантности к физической нагрузке. Подобные результаты были получены К. Fraser и соавт. [10]. В группе взрослых больных МВ с FEV₁ менее 40% долж. отмечалось достоверное снижение толерантности к физической нагрузке, тогда как во второй группе больных с FEV₁ более 40% долж. таких изменений не наблюдалось.

Функциональное исследование кардиореспираторной функции позволяет мониторировать состояние больного, оценить эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий и прогнозировать течение болезни. При этом FEV₁ является одним из наиболее важных прогностических факторов: у больных МВ с FEV₁ ниже 35% риск смерти в течение 2 лет превышает 50%, что служит критерием для более интенсивной терапии (легочной трансплантации) [5]. Анализ состояния кардиореспираторной системы у больных с тяжелой степенью легочной обструкции (FEV₁ < 35% долж.) и без таковой показал, что у тяжелых больных выявляются достоверное снижение всех показателей вентиляционной способности легких, увеличение гипервоздушности легких и более выраженная неоднородность вентиляции. Кроме того, у тяжелых больных по сравнению со второй группой происходит достоверное снижение диффузионной

эреспал®

фенспирид

**Новое эффективное
противовоспалительное средство**

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

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



БЕКЛОФОРТЕ

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

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

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

Пять доз Бекотида в одной ингаляции



Это сильно!

БЕКЛОФОРТЕ

Беклометазона дипропионат

Состав препарата и форма выпуска

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

Фармакологические свойства

Глюкокортикостероид для местного применения с выраженным противовоспалительным эффектом.

Показания к применению препарата

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

Способ применения и рекомендуемые дозы

Беклофорте предназначен только для ингаляционного введения.

Рекомендуемые начальные дозы препарата:

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше

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

Дети в возрасте от 4 до 12 лет

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

Побочные эффекты

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

Противопоказания

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

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



GlaxoSmithKline

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_2 -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**

 GlaxoSmithKline

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



Беродуал®

БЕРОДУАЛ® дозированный ингалятор

БЕРОДУАЛ® дозированный ингалятор — высокоэффективная, безопасная, уникальная комбинация β_2 -агониста (фенотерол) и антихолинергического препарата (ипратропиум бромид)

- ▶ Препарат первого выбора при сочетании астмы и ХОБЛ
- ▶ Первый выбор при астме у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями ССС
- ▶ При недостаточной эффективности монотерапии антихолинергических препаратов или бета-агонистов
- ▶ Препарат первого выбора при бронхообструктивном синдроме у детей старше 1 года
- ▶ Второй шаг после Беротека® при лечении астмы
- ▶ Второй шаг после Атровента® при лечении ХОБЛ

Дозированный аэрозоль во флаконах по 15 мл (300 доз)

1 доза содержит ипратропиум бромид 0,02 мг + фенотерола гидробромид 0,05 мг

Регистрационное свидетельство
П № 012123/01.2000 от 19.07.2000

Представительство австрийской фирмы "Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ"
117049, Москва, ул. Донская, д. 29/9, стр. 1
Тел.: +7 095 788 61 40, факс: +7 095 788 61 41
E-Mail: info@mos.boehringer-ingenlheim.com



Boehringer
Ingelheim

УДОБНЫЙ АНТИБИОТИК.



ТАВАНИК
(левофлоксацин)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДТВЕРЖДЕНА
У 150,000,000 ПАЦИЕНТОВ.

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

МОНИТОРИНГ ГАЗОВ NO И NO₂ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Printer NOx - монитор для определения концентрации газов NO и NO₂ при проведении терапии легочной гипертензии газом NO у больных с самостоятельным дыханием и на ИВЛ



- ✓ Небольшие размеры, легкость, портативность
- ✓ Мониторируемые газы: монооксид азота - NO и диоксид азота - NO₂ (токсический продукт обмена NO)
- ✓ Непрерывная оценка уровня газов во вдыхаемом воздухе
- ✓ Диапазон измерений: 0 - 100 ppm (NO); 0 - 20 ppm (NO₂)
- ✓ Одновременное представление на экране значений NO и NO₂
- ✓ Уникальная встроенная система забора газовой смеси с постоянной скоростью 250 мл/мин
- ✓ Графический ЖК экран
- ✓ Датчик: электрохимический
- ✓ Аудиовизуальная сигнализация
- ✓ Подзаряжаемые батареи
- ✓ Длительная работа без перегрева
- ✓ Встроенный термопринтер
- ✓ Память 24 часа

Гарантийное и постгарантийное сервисное обслуживание, обучение, ремонт

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



Гармония в единстве



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



СИМБИКОРТ®
будесонид/формотерол
ТУРБУХАЛЕР®

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

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

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

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

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

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

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

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

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

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

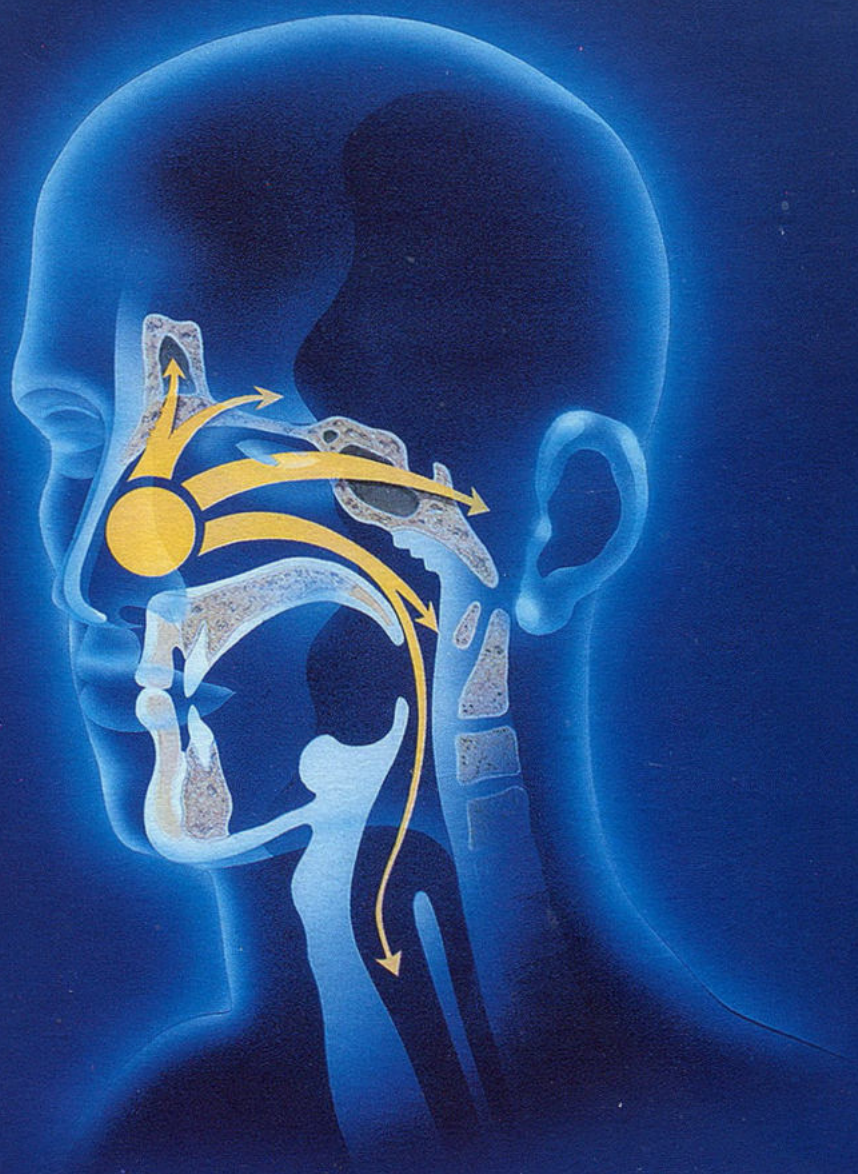
ФОРМА ВЫПУСКА: Турбухалер, ингалятор сухого порошка, содержащий 60 доз препарата, упакован в картонную коробку.

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

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

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

способности легких, что является следствием бронхиальной обструкции, наличия воздушных ловушек и неравномерности вентиляции, о чем свидетельствуют выявленные нами достоверные корреляционные связи. Более того, показатель удельной диффузионной способности легких остается практически нормальным и не отличается от аналогичного показателя в группе больных с менее выраженными нарушениями. Следовательно, перенос газов остается сохранным даже у тяжелых больных МВ.

Эти нарушения, а также нарушение вентиляционно-перфузионного равновесия неизбежно приводят к гипоксемии и нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы (развитие легочной гипертензии и формирование легочного сердца). Наши данные свидетельствуют, что у больных с выраженными обструктивными нарушениями значительно повышается систолическое давление в ЛА. Такие же данные были получены *Kristin и соавт.* [14]. У 20% больных мы выявили увеличение размеров ПЖ. Согласно данным литературы, этот процент в различных исследованиях колеблется от 0 до 72, что объясняется гетерогенностью популяции больных МВ [9,12,15,17,19]. У пациентов с тяжелой степенью обструкции отмечалось нарушение систолической и диастолической функции ЛЖ. Дисфункция ЛЖ, по-видимому, связана с гипоксемией и нарушением движения МЖП из-за дилатации ПЖ [17]. Таким образом, мы обнаружили эхокардиографические и доплерокардиографические признаки легочной гипертензии и легочного сердца не у всех больных МВ. Признаки повышения давления в малом круге кровообращения были выявлены только у больных с тяжелыми нарушениями легочной функции. Кроме того, у этих пациентов наблюдались изменения и со стороны функции ЛЖ.

Учитывая полученные данные, мы считаем, что для улучшения контроля функционального состояния кардиореспираторной системы, определения дальнейшей тактики ведения конкретного пациента необходимо регулярное мониторирование функции внешнего дыхания и проведения ЭхоКГ и ДКГ исследований у пациентов, страдающих МВ.

Выводы

1. Для взрослых больных муковисцидозом характерны выраженные обструктивные нарушения, носящие генерализованный характер. Бронхиальная обструкция приводит к гиперинфляции легких, выраженной неравномерности вентиляции, увеличению объема невентилируемых пространств и снижению диффузионной способности. Толерантность к физической нагрузке длительное время остается неизменной, однако уже повседневная нагрузка может вызвать гипоксемию.
2. У больных муковисцидозом с выраженными обструктивными нарушениями повышается давление

в малом круге кровообращения и формируется легочное сердце. Кроме того, у этих пациентов отмечается тенденция к нарушению систолической и диастолической функции левого желудочка сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амелина Е.Л., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. и др. Продолжительность жизни и доля взрослых больных муковисцидозом. В кн.: Сборник резюме 10-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург, 1—4 ноября 2000 г. Пульмонология 2000; прил.: 156 (562).
2. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. / Под ред. В.В. Митькова, В.А. Сандрикова. М.; 1998; т.1—5.
3. Лукина О.Ф. Нарушение функции легких при муковисцидозе у детей. В кн.: Муковисцидоз / Под ред. Н.И.Капранова, С.В.Рачинского. М.; 1995. 81—96.
4. Сильвестров В.П., Семин С.Н., Марциновский В.Ю. и др. Качественный анализ кривых поток-объем спирографического исследования. Тер. арх. 1989; 4: 97—105.
5. Черняк А.В., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Оценка выживаемости взрослых больных муковисцидозом. Пульмонология 2000; 3: 62—66.
6. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.; 1993.
7. Amelina E., Cherniak A., Chuchalin A. Comparison of lung volumes measured by different methods in adult patients with cystic fibrosis. *Neth. J. Med.* 1999; 54; (suppl.): s51 (110).
8. Burghuber O.C. et al. Cardiac function in patients with cystic fibrosis: evaluation by two-dimensional and Doppler echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 6: 701—706.
9. Chipps B.E., Alderson P. O., Roland J.-M.A. et al. Noninvasive evaluation of ventricular function in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1979; 95: 379—384.
10. Fraser K.L., Tullis D.E., Sasson Z. et al. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis. Role of hypoxemia. *Chest* 1999; 115: 1321—1328.
11. Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J. The 6-min walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can. Med. Assoc. J.* 1985; 132: 919—923.
12. Hirschfield S.S., Fleming D.G., Doershuk C. et al. Echocardiographic abnormalities in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1979; 75: 351—355.
13. Johnson G.L., Kanga J.F., Moffett C.B. et al. Changes in left ventricular diastolic filling patterns by Doppler echocardiography in cystic fibrosis. *Ibid.* 1991;99: 646—650.
14. Fraser K.L., Tullis D.E., Sasson Z. et al. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis. *Ibid.* 1999; 115: 1321—1328.
15. Matthay R.A., Berger H.J., Loke J. et al. Right and left ventricular performance in ambulatory young adults with cystic fibrosis. *Br. Heart J.* 1980; 43: 474—480.
16. Nishimura R.A., Housmans P.R., Hatle L.K. et al. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. I. Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin. Proc.* 1989; 64: 71—81.
17. Sahn D.J., De Maria A., Kisslo J. et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072—1083.
18. Stern R.C. et al. Heart failure in cystic fibrosis. *Am. J. Dis. Child.* 1980; 134: 267—272.
19. Teichholz L.E., Kreulen T., Herman M.V., Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in presence or absence of asynergy. *Am. J. Cardiol.* 1976; 37: 7.

Поступила 14.05.01

С.Н.Авдеев¹, Н.А.Царева¹, Г.В.Неклюдова¹, И.Е.Чазова², А.Г.Чучалин¹

ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ОКСИД АЗОТА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ВЛИЯНИЕ НА ЛЕГОЧНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ, ГАЗООБМЕН И ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА

¹ НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва;

² НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, Москва

INHALED NITRIC OXIDE IN PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION: EFFECTS ON PULMONARY HAEMODYNAMICS, GAS EXCHANGE AND OXYGEN TRANSPORT

S.N.Avdeev, N.A.Tsareva, G.V.Nekludova, I.E.Chazova, A.G.Chuchalin

Summary

The study assess effects of inhaled nitric oxide on pulmonary haemodynamics, gas exchange and oxygen transport in patients with primary pulmonary hypertension (PPH) and evaluates factors predicting the response to inhaled nitric oxide.

Ten patients with PPH (8 females, 2 males) were observed.

Oxygenation and haemodynamic variables were measured and calculated at room air and then 15 min after each sequential addition of 10, 20 and 40 ppm nitric oxide to the gas mixture. Patients were considered responders if the mean pulmonary artery pressure or pulmonary vascular resistance decreased by 20%. An electrochemical gas sensor device *PrinterNOx* provided continuous analysis of nitric oxide and oxidative nitric oxide products.

There was a dose-dependent improvement in haemodynamic variables that was maximal at 40 ppm nitric oxide (mean pulmonary artery pressure decreased from 67 ± 7 to 56 ± 5 mm Hg, pulmonary vascular resistance index decreased from 1335 ± 302 to 790 ± 102 dyne $\text{sec}/\text{cm}^{-5}$, and cardiac index increased from 2.3 to 2.7 L/min/m², all $p < 0.05$). There was a significant improvement in oxygen transport at 20 and 40 ppm nitric oxide (DO_2 improved from 684 ± 108 to 791 ± 110 and 835 ± 98 , respectively, $p < 0.05$). Five patients (50%) responded to NO. The responders differed from non-responders in such factors as distance during 6-minute walking test, paO_2 and paCO_2 (all $p \leq 0.01$).

Our data show an improvement in pulmonary haemodynamics and oxygen transport in patients with primary pulmonary hypertension.

Резюме

В статье изучены эффекты ингаляционного оксида азота (NO) на легочную гемодинамику, газообмен и транспорт кислорода у больных с первичной легочной гипертензией (ПЛГ) и факторы-предикторы ответа на NO. Наблюдали 10 больных (8 женщин, 2 мужчин) с ПЛГ.

Параметры гемодинамики и оксигенации измерялись до начала исследования и последовательно в конце сеансов ингаляции NO в концентрациях 10, 20, и 40 ppm (через 15 мин). Пациенты считались "ответчиками" при наличии снижения среднего давления в легочной артерии или легочного сосудистого сопротивления более чем на 20%. Для постоянного контроля NO и NO₂ был использован электрохимический анализатор *PrinterNOx*.

На фоне терапии NO наблюдалось дозозависимое улучшение легочной гемодинамики, максимальный эффект отмечен при NO 40 ppm (среднее легочное давление снизилось с 67 ± 7 до 56 ± 5 л/мин/м², легочное сосудистое сопротивление — с 1335 ± 302 до 790 ± 102 дин·с/см⁻⁵ и сердечный индекс увеличился с 2,3 до 2,7 л/мин/м², $p < 0,05$). При NO 20 и 40 ppm наблюдалось значимое улучшение транспорта кислорода (от 684 ± 108 до 791 ± 110 и 835 ± 98 соответственно, $p < 0,05$). Пять больных (50%) ответили на терапию NO. "Ответчики" отличались от "неответчиков" по таким показателям, как дистанция во время теста с 6-минутной ходьбой, paO_2 и paCO_2 ($p < 0,01$).

Ингаляционный оксид азота достоверно улучшает показатели легочной гемодинамики и газообмена у больных с ПЛГ.

Первичная легочная гипертензия (ПЛГ) является редким заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся повышением давления в легочной артерии и повышением сопротивления кровотоку в легочных

сосудах [1]. Заболеваемость ПЛГ составляет около 1—2 человек на 1 млн человек в год, чаще страдают женщины молодого возраста, хотя ПЛГ встречается и у мужчин, и у детей, и у пожилых [2]. Повышенное легочное сопротивление ведет к увеличению нагрузки на правый желудочек, с последующей гипертрофией, дилатацией и в конечном итоге к развитию сердечной недостаточности. ПЛГ ассоциировано с крайне плохим прогнозом: средняя 5-летняя выживаемость больных от момента диагностики составляет около 21% [3].

Выбор лекарственных препаратов, доступных для терапии ПЛГ, в настоящее время довольно ограничен [4]. Системные вазодилататоры, такие как антагонисты кальция (АК), могут приводить к снижению артериального давления в легочной артерии и улучшению функции правого желудочка [5]. У больных, “отвечающих” на прием антагонистов кальция снижением легочного давления, прогноз значительно лучше, чем у больных, не реагирующих на данный класс препаратов [3]. Серьезным препятствием для подбора эффективной дозы АК при ПЛГ является развитие серьезных побочных эффектов: системная гипотензия и тахикардия.

Относительно недавно была показана возможность использования в качестве препарата для терапии больных с различными формами легочной гипертензии ингаляционного оксида азота (NO) [6]. Ингаляционный NO соответствует представлениям об идеальном препарате для терапии ПЛГ, являясь мощным вазодилататором, он обладает селективным действием, т.е. действует только на сосуды малого круга кровообращения и следовательно лишен системных побочных эффектов. Эффективность ингаляционного NO у больных с ПЛГ была показана в отдельных клинических случаях [7], краткосрочных и длительных исследованиях [8,9]. Однако продолжается дискуссия о выборе оптимальной дозы NO. Кроме того, у данной категории больных не изучены эффекты NO на систему газообмена и транспорт кислорода. Поэтому задачами нашего исследования явилось изучение влияния ингаляционного NO у больных с ПЛГ на показатели легочной гемодинамики, газообмен и транспорт кислорода, определение оптимальной дозы NO, а также изучение факторов-предикторов ответа больных ПЛГ на терапию ингаляционным NO.

Пациенты

В исследование было включено 10 больных с ПЛГ, проходивших обследование и лечение в клинике НИИ пульмонологии в 2000—2001 гг. Все пациенты соответствовали критериям диагноза ПЛГ согласно Регистру первичной легочной гипертензии Национального института здоровья США [5]. Легочная гипертензия определялась как повышение среднего давления в легочной артерии в покое более чем на 25 мм рт.ст., при уровне давления заклинивания в легочной артерии менее 12 мм рт.ст. Были исключены вторичные причины легочной гипертензии, такие как тромбоэмболическая болезнь, врожденные пороки сердца, паренхиматозные заболевания легких, синдромы нарушения дыхания во время сна, системные заболевания соединительной ткани, легочные васкулиты, употребление различных

препаратов и субстанций (анорексигенные препараты), ВИЧ-инфекция, портальная гипертензия. От всех больных было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Протокол исследования

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ пульмонологии. До начала исследования всем больным были проведены следующие диагностические методы обследования: физикальная оценка и сбор анамнеза заболевания, оценка функции внешнего дыхания, газовый анализ артериальной крови, тест с 6-минутной ходьбой, ангиография сосудов легких.

Во время исследования больные получали ингаляционно последовательные возрастающие концентрации NO, при этом у больных оценивались показатели легочной и системной гемодинамики, газовый анализ артериальной и смешанной венозной крови, субъективное состояние. На момент включения в исследование 5 больных имели диагноз ПЛГ, подтвержденный ранее во время катетеризации легочной артерии. Исходя из этических соображений, оценка центральной гемодинамики во время ингаляции NO у данных больных проводилась только неинвазивно (доплероэхокардиография). У остальных 5 пациентов катетеризация центральных вен проводилась том числе и с целью документального подтверждения легочной гипертензии, что позволило проводить инвазивную оценку легочной гемодинамики и транспорта кислорода во время ингаляции NO. Кроме того, у этих больных в течение 3 дней от проведения катетеризации было повторно проведено изучение легочной гемодинамики во время ингаляции NO, но при помощи доплероэхокардиографии. Ответ на терапию NO оценивался как положительный при условии снижения P_{ARmean} или PVR более чем на 20% [10]. Во время ингаляции различных доз NO оценивались побочные эффекты терапии.

Ингаляция NO

Больные получали ингаляции NO через носовые канюли в дозах 10, 20 и 40 ppm, в течение как минимум 15 мин каждую дозу. Доставка NO из специально обработанных баллонов, содержащих NO 100—120 ppm в азотной среде (AGA Gas A/O, Москва) проводилась при помощи редуктора-флоуметра *Regulator Medcontrol MC 4700 B* (AGA, Lindle Gas, Швеция). Точное титрование дозы NO проводилось путем постоянного анализа вдыхаемой смеси в полости носа больных при помощи электрохимического анализатора NO/NO₂ *Printer NOx* (Micro Medical Ltd, Rochester, UK) (чувствительность 0,1 ppm, время ответа менее 30 с). Для контроля безопасности терапии NO с помощью *Printer NOx* проводилось постоянное мониторирование метаболита реакции взаимодействия NO и O₂ — NO₂, который во время всего периода исследования не превысил 0,5 ppm.

Измерения

Исследование функции внешнего дыхания проводилась путем анализа кривой поток—объем, бодиплетиз-

мографии и диффузионного теста с использованием оборудования и программного обеспечения фирмы "Sensor Medics" (*The CardioPulmonary Care Company*, США). Все измерения объемов регистрировались в системе BTPS. Оценку полученных результатов проводили при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанные по формулам Европейского сообщества стали и угля, 1993 [11,12].

Инвазивная оценка гемодинамики проводилась в условиях отделения интенсивной терапии во время катетеризации центральных вен при помощи термодилуционного катетера *Swan-Ganz 7F* (модель *Baxter 131F7*, "Irvine CA", США), который через подключичный или югулярный доступ под контролем кривой давления вводился в легочную артерию. Систолическое, диастолическое и среднее давление в легочной артерии (PAPs, PAPd, PAPmean соответственно) мониторировалось постоянно, в то время как давление заклинивания легочной артерии (PCWP) измерялось перед и в конце каждого сеанса NO-терапии. Сердечный выброс (CO) определялся при помощи термодилуционной техники (*HP Model 2350 A*; "Hewlett Packard", США) как минимум трижды. Сердечный индекс (CI) был рассчитан как отношение CO к общей поверхности тела. Легочное сосудистое сопротивление (PVR) рассчитывалось как: $PVR = 80 \cdot (PAPmean - PCWP) / CO$. Доставка (транспорт) кислорода (DO_2) рассчитывалась по формуле: $DO_2 = 10 \cdot CaO_2 \cdot CO$, где CaO_2 — содержание кислорода артериальной крови. На протяжении всего периода исследования проводилось мониторирование сердечного ритма, артериального давления и пульсоксиметрия.

Неинвазивная оценка гемодинамики проводилась при помощи доплероэхокардиографии на ультразвуковом анализаторе *Logiq-500 MD* ("General Electrics", США). Среднее давление в легочной артерии проводили в режиме импульсно-волнового доплера по методу *A.Kitabatake*: $Log_{10}(PAPmean) = -2,8 \cdot (AT/ET) + 2,4$, где AT — время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка, ET — время выброса [13]. Определение максимального систолического давления в легочной артерии (PAPs) проводили, используя постоянно-волновой доплер, по скорости струи трикуспидальной регургитации: $PAPs = 4V_{max}^2 + RAP$, где V_{max} — скорость потока трикуспидальной регургитации, RAP — давление в правом предсердии [14]. Оценку давления в правом предсердии проводили используя метод *B.Kirshir и соавт.* [15].

Газовый анализ артериальной и смешанной венозной крови проводили экспресс-методом на автоматическом анализаторе *ABL-500* ("Radiometer Copenhagen", Швеция). Забор артериальной крови для анализа осуществлялся путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем, смешанной венозной крови — через проксимальный канал катетера *Swan-Ganz*.

Тест с 6-минутной ходьбой проводился в соответствии со стандартным протоколом [16]. Пациенты были проинструктированы о целях теста, им было предложено ходить по измеренному коридору в своем собственном темпе, стараясь пройти максимальное расстояние в течение 6 мин. Пациентам было разрешено останавливаться и отдыхать во время теста, однако

они должны были возобновить ходьбу, когда они сочтут это возможным. Пациенты должны были прекратить ходьбу при возникновении следующих симптомов: тяжелая одышка, боль в грудной клетке, головокружение, боль в ногах.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 4.3*. *StatSoft, Inc.* Все численные данные представлены как $mean \pm SD$. Для оценки различий одноименных показателей по сравнению с исходными данными был использован тест *ANOVA*. Достоверность различий количественных показателей между группами определяли при помощи критерия *Mann-Whitney U-test*. Доверительный интервал >95% принимался как статистически значимый. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Характеристика больных

В исследование было включено 10 больных с ПЛГ (8 женщин и 2 мужчин). Средний возраст больных составил $38,7 \pm 11,0$ лет (от 17 до 60 лет). Согласно классификации сердечной недостаточности *New York Heart Association*, 2 больных были отнесены к I функциональному классу, 3 больных — к II классу, 3 больных — к III классу и 2 больных — к IV классу. Среднее давление в легочной артерии по данным катетеризации центральных вен составляло $63,6 \pm 18,7$ мм рт.ст. Длительность заболевания составляла $5,5 \pm 5,0$ лет (1—18 лет). Пятеро больных на момент исследования получали антагонисты кальция (максимальная суточная доза нифедипина 60 мг и исрадипина 5 мг). Больные ПЛГ характеризовались снижением диффузионной способности легких ($DLCO$: $76 \pm 10\%$ от должных значений), нормальными значениями потоков и легочных объемов. Средняя дистанция во время пробы с 6-минутной ходьбой составила 296 ± 91 м. Исходные показатели легочной и центральной гемодинамики и газообмена больных ПЛГ представлены в табл.1, 2.

Влияние NO на легочную гемодинамику

Ингаляция NO приводила к снижению систолического и среднего давления в легочной артерии, оцененного как прямым, так и неинвазивным методами (табл.1, 2). Гипотензивный эффект NO являлся дозозависимым, т.е. его эффективность нарастала по мере повышения дозы и максимальный эффект наблюдался при концентрации NO 40 ppm во вдыхаемом воздухе. При ингаляции NO наблюдалось уменьшение легочного сосудистого сопротивления в среднем на $500 \text{ дин} \cdot \text{с} / \text{см}^5$ ($p < 0,05$) и $560 \text{ дин} \cdot \text{с} / \text{см}^5$ ($p < 0,01$) при концентрациях NO 20 и 40 ppm соответственно (рис.1). Давление заклинивания в легочной артерии не менялось при всех использованных дозах NO; незначительное, но достоверное ($p < 0,05$) снижение давления в правом предсердии было отмечено во время ингаляции NO 40 ppm.

Во время ингаляции NO 20 и 40 ppm наблюдалось значимое и достоверное повышение сердечного выброса (в среднем, на 0,6 и 0,8 л/мин) и сердечного индекса (в среднем, на 0,2 и 0,4 л/мин/м²) ($p < 0,05$ и $p < 0,01$).

Таблица 1

Показатели легочной и центральной гемодинамики и газообмена больных с ПЛГ (исследование гемодинамики при помощи доплероэхокардиографии) ($n=10$)

Показатель	Исходно	NO 10 ppm	NO 20 ppm	NO 40 ppm
PAPs, мм рт.ст.	91±11	87±9	82±10*	79±10*
PAPmean, мм рт.ст.	67±7	63±5	60±4*	56±5**
SAPmean, мм рт.ст.	78±8	77±6	78±7	76±8
HR, ударов в мин	78±4	80±5	76±5	77±6
p_aO_2 , мм рт.ст.	69±5	68±4	69±6	68±4
p_aCO_2 , мм рт.ст.	34±2	35±2	35±3	34±3
SaO ₂ , %	94±4	93±4	94±5	94±5

Примечание. PAPs — систолическое давление в легочной артерии, PAPmean — среднее давление в легочной артерии, SAPmean — среднее системное давление, HR — пульс, p_aO_2 — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, p_aCO_2 парциальное напряжение углекислоты в артериальной крови, SaO₂ — насыщение артериальной крови кислородом. * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$.

Влияние NO на показатели газообмена и транспорт кислорода

При всех использованных дозах NO не было отмечено каких-либо значимых изменений показателей напряжения O₂ и CO₂ артериальной крови и насыщения артериальной крови кислородом ($p>0,05$) (табл.1, 2). Однако при проведении катетеризации центральных вен было отмечено повышение насыщения кислородом смешанной венозной крови, причем при концентрации NO

40 ppm прирост SvO₂ составлял в среднем 7 мм рт.ст. ($p<0,05$). Влияние NO на транспорт кислорода также носило дозозависимый характер, достоверное увеличение DO₂ наблюдалось при NO 20 и 40 ppm (в среднем на 105 и 150 мл/мин соответственно, $p<0,05$) (рис.2).

Побочные эффекты NO

Ингаляции NO хорошо переносились больными, на протяжении всего периода исследования не наблюдалось ни одного серьезного побочного эффекта. У 2 больных во время ингаляции NO (дозы 10 и 40 ppm) наблюдалось легкое преходящее головокружение. Показатели системной гемодинамики во время ингаляции NO не менялись (табл.1, 2).

Оценка ответа на ингаляцию NO

В соответствии с приведенными выше критериями (снижение PAPmean или PVR более чем на 20%) 5 больных были оценены как "ответчики" на вазодилатирующую терапию. Во время ингаляции NO 10 ppm положительный ответ на NO был выявлен у 4 больных, при NO 20 ppm — у 5 больных, при NO 40 ppm — у тех же 5 больных. Группы больных "ответчиков" и "неответчиков" не различались по исходным гемодинамическим показателям, достоверные различия между группами были обнаружены по таким показателям, как дистанция во время теста с 6-минутной ходьбой (423±66 м против 258±103 м, $p=0,01$), p_aO_2 (77±6 мм рт.ст. против 65±3 мм рт.ст., $p=0,008$), p_aCO_2 (37±2 мм рт.ст. против 33±2 мм рт.ст., $p=0,01$).

Таблица 2

Показатели легочной и центральной гемодинамики и газообмена больных с ПЛГ (исследование гемодинамики при помощи катетера Swan-Ganz) ($n=5$)

Показатель	Исходно	NO 10 ppm	NO 20 ppm	NO 40 ppm
PAPmean, мм рт.ст.	66±8	60±10*	57±6*	57±5*
RAP, мм рт.ст.	8±6	ND	ND	7±4*
PCWP, мм рт.ст.	9±2	9±2	8±2	8±2
PVR, дин·сек/см ⁻⁵	1355±302	938±110	851±99*	790±102**
CO, л/мин	3,8±0,9	4,2±0,8	4,4±1,0*	4,6±0,8*
CI, л/мин/м ²	2,3±0,6	2,4±0,5	2,5±0,4*	2,7±0,5*
SAPmean, мм рт.ст.	75±5	74±4	78±4	76±4
HR, ударов в мин	77±2	80±3	81±4	76±3
SaO ₂ , %	93±3	93±2	93±2	94±4
SvO ₂ , %	58±4	59±4	61±5	65±4*
DO ₂ , мл/мин	684±108	756±95	791±110*	835±98*

Примечание. PAPs — систолическое давление в легочной артерии, PAPmean — среднее давление в легочной артерии, SAPmean — среднее системное артериальное давление, RAP — давление в правом предсердии, PCWP — давление заклинивания в легочной артерии, PVR — легочное сосудистое сопротивление, CO — сердечный выброс, CI — сердечный индекс, DO₂ — транспорт кислорода, HR — пульс, p_aO_2 — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, p_aCO_2 парциальное напряжение углекислоты в артериальной крови, SaO₂ — насыщение артериальной крови кислородом. ND — не определяли; * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$.

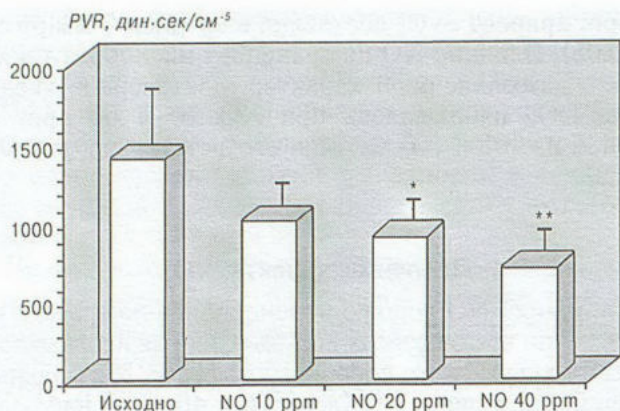


Рис.1. Эффект ингаляционного NO на легочное сосудистое сопротивление (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$).

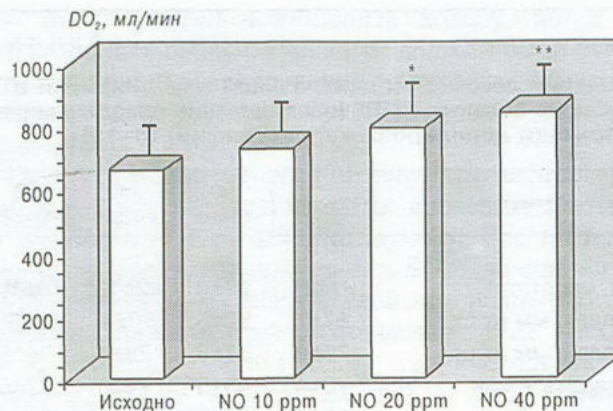


Рис.2. Эффект ингаляционного NO на доставку кислорода (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$).

Дискуссия

Активное широкое изучение NO началось после 1987 г., когда две независимые группы ученых под руководством *R.Palmer* и *L.Ignarro* показали, что мощный эндогенный вазодилататор эндотелийзависимый релаксирующий фактор является ни чем иным, как оксидом азота [17,18]. Эндогенный NO образуется из L-аргинина при помощи кальцийзависимого фермента NO-синтазы III. Анатомической мишенью NO являются гладкомышечные клетки резистивных сосудов (артерий и артериол). Диффундируя через альвеолярную мембрану, NO попадает в эти клетки, где он повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к запуску цепи реакций, результатом которых является снижение тонуса гладких мышц сосуда [19]. Затем NO поступает к системный кровоток, где и происходит его инактивация вследствие связывания с оксигемоглобином и образования конечных продуктов — метгемоглобина и нитратов. Концентрация NO, достаточная для релаксации гладкой мускулатуры сосудов, составляет 10^{-10} М [20].

Мощный вазодилатирующий эффект и возможность обеспечения селективного действия на сосуды малого круга при ингаляционном пути введения NO очень быстро привлекли внимание исследователей к данной молекуле. В настоящее время как селективный вазодилататор NO активно используется при таких состояниях, как острый респираторный дистресс синдром, легочная гипертензия новорожденных, легочная гипертензия после операций на сердце, эмболия легочной артерии, первичные и вторичные формы легочной гипертензии [20].

Впервые ингаляционный NO для терапии ПЛГ был использован в 1991 г. *J.Pepke-Zaba и соавт.* [6]. Наше исследование, как и ранее проведенные исследования [8,9,21], показало, что ингаляционный NO эффективно снижает давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление, а также значительно улучшает сердечный выброс у больных с ПЛГ. Механизм улучшения сердечного выброса на фоне ингаляции NO пока изучен недостаточно. Существуют данные об отрицательном инотропном эффекте оксида азота у больных левожелудочковой сердечной недостаточностью [22]. Однако *B.Cockrill и соавт.* показали, что ингаля-

ционный NO у больных с тяжелыми формами легочной гипертензии не влияет на сократимость миокарда, а положительный эффект NO на сердечный выброс является следствием снижения постнагрузки на правый желудочек [23].

Наше исследование показало, что NO у больных с ПЛГ значительно улучшает транспорт кислорода, который исходно оказался значительно сниженным у изученных больных (684 ± 108 мл/мин, в норме превышает 850 мл/мин). Способность NO повышать транспорт O_2 была показана у больных с острым респираторным дистресс синдромом (ОРДС) [24]. Однако механизмы повышения DO_2 во время ингаляции NO у больных ОРДС и ПЛГ различны. При ОРДС NO уменьшает истинный шунт и улучшает вентиляционно-перфузионный дисбаланс, т.е. увеличивает CaO_2 и практически не влияет на другую составляющую транспорта кислорода — сердечный выброс [24,25]. У больных ПЛГ, как показало наше исследование, NO практически не влияет на показатели p_aO_2 и ScO_2 , и в конечном итоге и на CaO_2 и следовательно увеличение транспорта O_2 может быть обусловлено только повышением сердечного выброса.

У больных с ПЛГ NO играет важное диагностическое значение, так как данный агент позволяет оценить реактивность сосудов легких, т.е. выявить больных, положительно отвечающих на вазодилататоры — “ответчики”, что имеет важное прогностическое значение [2]. Снижение тонуса сосудов легких может наблюдаться через несколько секунд от начала ингаляции NO. Отсутствие ответа на вазодилататоры у больных с ПЛГ можно объяснить необратимыми структурными изменениями легочных сосудов (ремоделинг). В нескольких исследованиях было показано, что “острые тесты” с ингаляционным NO позволяют выявить больных, которые реагируют на пероральные антагонисты кальция с точностью до 90% [8]. Тест с NO более безопасен по сравнению с нифедипином или дилтиаземом (частота развития побочных эффектов при “остром” тесте с антагонистами кальция достигает 38%: системная гипотензия, шок и даже летальные исходы) [8]; кроме того, “острый тест” с NO занимает гораздо меньше времени (10–40 мин) по сравнению с пробой с антагонистами кальция (до 6–8 ч).

В нашем исследовании число ответчиков составило 50% от всех больных, данный результат занимает промежуточное место между данными *O.Sitbon* и *соавт.* (30%) и данными *P.Jolliet* и *соавт.* (60%) [8,21], что, вероятно, отражает гетерогенность популяции больных ПЛГ. Возможным объяснением такого разброса выявления числа "ответчиков" могут быть также различные дозы NO в исследованиях *O.Sitbon* и *соавт.* и *P.Jolliet* и *соавт.*, соответственно — 10 и 40 ppm. В нашем исследовании, при использовании концентрации NO 10 ppm число "ответчиков" составило бы 40% по сравнению с 50% при NO 20 или 40 ppm. Данные проведенного исследования показывают, что у больных с ПЛГ дозы NO должны составлять не менее 20 ppm.

Другим перспективным направлением использования ингаляционного NO при ПЛГ является длительное назначение данного газа с лечебной целью. Число долговременных исследований пока невелико [9,26,27]. При продолжительном использовании в дополнение к своим гемодинамическим эффектам NO может играть важную роль в предотвращении и обратном развитии ремоделирования легочных сосудов и правого желудочка. В работах *in vitro* была продемонстрирована способность NO регулировать процесс утолщения интимы легочных артерий, включая пролиферацию, миграцию и апоптоз гладкомышечных клеток, а также формирование экстрацеллюлярного матрикса [28].

Выводы

1. У больных с первичной легочной гипертензией ингаляционный оксид азота в дозах 20 и 40 ppm достоверно снижает давление в легочной артерии, легочное сосудистое сопротивление и повышает сердечный выброс
2. Ингаляционный NO у больных с ПЛГ улучшает транспорт кислорода, данный эффект имеет дозозависимый характер.
3. В группе больных ПЛГ доля "ответчиков" на NO может составлять 50% (при дозах NO 20—40 ppm). Группы больных "ответчиков" и "неответчиков" могут иметь различия по таким показателям, как дистанция во время теста с 6-минутной ходьбой, p_aO_2 и p_aCO_2 .

ЛИТЕРАТУРА

1. Rubin L.J. ACCP Consensus Statement: primary pulmonary hypertension. Chest 1993; 104: 236—250.
2. Brij S., Peacock A.J. Pulmonary hypertension: its assessment and treatment. Thorax 1999; 54 (suppl.2): S28—S32.
3. Groechevich E. Cor pulmonale. Treatment of pulmonary hypertension. Blackwell Science, Berlin—Vienna, 1999; pp 146.
4. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению легочного сердца. Рус. мед. журн. 2000; 8 (2): 83—86.
5. Rich S., Dantzker D.R., Ayres S.M. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann. Intern. Med. 1987; 107: 216—223.
6. Pepke-Zaba J., Higgenbottam T.W., Dinah-Xuan A.T. et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. Lancet 1991; 338: 1173—1174.
7. Чукалин А.Г., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К., Черняев А.Л. Применение ингаляции оксида азота при первичной легочной гипертензии. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 35—37.
8. Sitbon O., Humbert M., Jagot J. et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. Eur. Respir. J. 1998; 12: 265—270.
9. Channick R.N., Newhart J.W., Johnson F.W. et al. Pulsed delivery of inhaled nitric oxide to patients with primary pulmonary hypertension. An ambulatory delivery system and initial clinical tests. Chest 1996; 109: 1545—1549.
10. Weir E.K., Rubin L.J., Ayres S.M. et al. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 140: 1623—1630.
11. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Eur. Respir. J. 1993; 6 (suppl.16): 5—40.
12. Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer Ph.H. et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Eur. Respir. J. 1993; 6 (suppl.16): 41—52.
13. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed doppler technique. Circulation 1983; 68: 302—309.
14. Berger M., Haimovitz A., Van Tosh A. et al. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. J. Am. Coll. Cardiol. 1985; 6: 359—365.
15. Kirshir B., Himelman R.B., Schiller M.B. Right atrial pressure estimation in respiratory behavior of the inferior vena cava. Circulation 1988; 78: II—550 (2196).
16. Enright P.L., Sherrill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1384—1387.
17. Palmer R.M., Ferridge A.G., Moncada S. Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. Nature. 1987; 327: 524—526.
18. Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987; 84: 9265—9269.
19. Ignarro L.J. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. Circ. Res. 1989; 65: 1—21.
20. Siddons T.E., Asif M., Higgenbottam T.W. Therapeutic role of nitric oxide in respiratory disease. Medscape 2000; 4 (2), Inc.
21. Jolliet P., Bulpa P., Thorens J.-B., Ritz M., Chevreton J.-C. Nitric oxide and prostacyclin as test agents of vasoreactivity in severe precapillary pulmonary hypertension: predictive ability and consequences on haemodynamics and gas exchange. Thorax 1997; 52: 369—372.
22. Loh E., Stamler J.S., Hare J.M. et al. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1994; 90: 2780—2785.
23. Cockrill B.A., Kacmarek R.M., Fifer M.A. et al. Comparison of the effects of nitric oxide, nitroprusside, and nifedipine on hemodynamics and right ventricular contractility in patients with chronic pulmonary hypertension. Chest 2001; 119: 128—136.
24. Puybasset L., Rouby J.-J., Mourgion E. et al. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 318—328.
25. Hopkins S.R., Johnson E.C., Richardson R.S. et al. Effects of inhaled nitric oxide on gas exchange in lungs with shunt or poorly ventilated areas. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 484—491.
26. Koh E., Niimura J., Nakamura T. et al. Long-term inhalation of nitric oxide for a patient with primary pulmonary hypertension. Jpn. Circ. J. 1998; 62: 940—942.
27. Perez-Penate G., Julia-Serda G., Pulido-Duque J.M. et al. One-year continuous inhaled nitric oxide for primary pulmonary hypertension. Chest 2001; 119: 970—973.
28. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: A new therapeutic target. Am. J. Cardiol. 1997; 79: 3—8.

Поступила 27.11.01

В.Ю. Мишин

ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Кафедра туберкулеза Московского государственного медико-стоматологического университета

DRUG-RESISTANT LUNG TUBERCULOSIS: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

V.Yu.Mishin

S u m m a r y

The article contains data of clinical monitoring of 106 patients with drug-resistant tuberculosis. The great attention was paid to various microbiological methods of *Micobacterium tuberculosis* drug sensitivity investigation including sputum investigation with the method of absolute concentrations and the *BACTEC-46 TB* system.

An important role of timely correction of the therapy using the express-method of detection *Mycobacterium*'s sensitivity to anti-tuberculosis drugs to arise the chemotherapy efficacy for drug-resistant lung tuberculosis was highlighted.

Studying of efficiency of various anti-tuberculosis drug combinations in drug-resistant lung tuberculosis patients is of great importance for concrete *Micobacteria* drug resistance. The necessity was shown to add two reserve drugs at least to the chemotherapeutic scheme for patients with the resistance to isoniazid and rifampicine and 5 reserve drugs at least for patients with multidrug resistance.

Recommendations were given to treat different groups of patients with drug resistant lung tuberculosis.

Р е з ю м е

В статье приводятся данные динамических клинических наблюдений за 106 больными лекарственно устойчивым туберкулезом легких. Особое внимание уделено значению различных методов микробиологического исследования лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (исследования мокроты методом абсолютных концентраций и в системе *BACTEC-46 TB*).

Отмечена важная роль своевременной коррекции лечения по быстрым методам определения чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам в повышении эффективности химиотерапии лекарственно устойчивого туберкулеза легких.

Важное место отводится изучению эффективности различных комбинаций противотуберкулезных препаратов у больных лекарственно устойчивым туберкулезом легких при конкретной лекарственной резистентности микобактерий. Показано, что у больных с резистентностью к изониазиду или рифампицину в режим химиотерапии необходимо вводить не менее двух, а у пациентов с множественной лекарственной резистентностью — не менее пяти резервных химиопрепаратов.

Приведены рекомендации по лечению различных групп больных лекарственно устойчивым туберкулезом легких.

Лекарственно-устойчивый туберкулез легких (ЛУТЛ) развивается у больных, выделяющих лекарственно-резистентные (ЛР) микобактерии туберкулеза (МБТ) [4]. Формирование резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам — одна из главных причин недостаточно эффективной химиотерапии. В виду этого больные ЛУТЛ длительное время остаются бактериовыделителями и могут заражать окружающих ЛР МБТ. Чем большее число больных выделяют ЛР МБТ, тем выше риск распространения инфекции среди здоровых и появления новых случаев заболевания [9].

Феномен ЛР МБТ имеет важное клиническое значение. В большой и активно размножающейся микобактериальной популяции всегда имеется небольшое

количество ЛР-мутантов, которые при правильной и адекватной химиотерапии практического значения не имеют. Однако, если лечение противотуберкулезными препаратами проводится неправильно и не контролируется медицинскими работниками, то по мере уменьшения бактериальной популяции под влиянием химиотерапии изменяется соотношение между количеством чувствительных и резистентных МБТ [8]. В этих условиях происходит размножение главным образом ЛР МБТ, эта часть бактериальной популяции увеличивается [3].

Следовательно, в клинической практике необходимо исследовать ЛР МБТ и результаты этого исследования сопоставлять с динамикой туберкулезного процесса в легких.

В последние годы в связи с ухудшением эпидемической ситуации в России существенно нарастает число больных, выделяющих ЛР МБТ к основным и самым активным противотуберкулезным препаратам, обладающим бактерицидным действием, таким как изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин. По данным Центрального НИИ туберкулеза РАМН, у каждого второго впервые выявленного и ранее не леченного противотуберкулезными препаратами больного в мокроте выявлялись ЛР МБТ, из них у 27,7% была резистентность к 2 основным противотуберкулезным препаратам — изониазиду и рифампицину. При хроническом фиброзно-кавернозном туберкулезе частота вторичной ЛР штаммов МБТ возрастает до 95,5% случаев [9].

Для повышения эффективности лечения ЛУТЛ необходимо в первую очередь использовать ускоренные бактериологические методы обнаружения ЛР МБТ, что позволит своевременно изменять режим химиотерапии, отменив препараты, к которым выявлена резистентность МБТ, и назначить противотуберкулезные средства, к которым чувствительность МБТ сохранена [3,5,6,10].

Исследование ЛР МБТ в настоящее время возможно по непрямому и прямому методу исследования мокроты при посеве на плотные питательные среды, в которые добавляются стандартные концентрации противотуберкулезных препаратов, так называемый метод абсолютных концентраций. Метод абсолютных концентраций исследования ЛР МБТ основан на добавлении в плотную питательную яичную среду Левинштейна-Йенсена определенных стандартных концентраций химиопрепаратов, которые принято называть предельными при расчете в мкг/мл. Для изониазида это составляет 1 мкг/мл, рифампицина — 40 мкг/мл, стрептомицина — 10 мкг/мл, этамбутола — 2 мкг/мл, канамицина — 30 мкг/мл, амикацина — 8 мкг/мл, протионамида (этионамида) — 30 мкг/мл, офлоксацина (таривада) — 5 мкг/мл, ломефлоксацина (максаквина) — 7 мкг/мл, циклосерина — 30 мкг/мл и пиразинамида — 100 мкг/мл. Определение ЛР МБТ к пиразинамиду проводят на специально приготовленной яичной среде с pH 5,5—5,6. Культура МБТ считается резистентной к той или иной концентрации противотуберкулезных препаратов, которая содержится в пробирке, если в пробирке со средой выросло более 20 колоний.

При прямом методе исследования результаты определения чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам учитываются на 21—28-й день, что позволяет в этот срок провести коррекцию химиотерапии.

Непрямой метод определения чувствительности МБТ требует от 30 до 45 сут. При этом коррекция химиотерапии носит отсроченный характер, как правило, уже на конечном этапе интенсивной фазы химиотерапии.

В последнее время нами для ускоренного определения лекарственной чувствительности применялся радиометрический метод с использованием автоматической системы *BACTEC-460 TB* (*Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD*), которая позволяет выявлять лекарственную резистентность МБТ на жидкой среде *Middlebrook 7H9*, содержащую радиоактивный C_{14} .

При размножении МБТ утилизируют C_{14} и выделяют $C_{14}O_2$, в этом случае учет идет по нарастанию $C_{14}O_2$. Наличие роста регистрируется на 4—5-й день от момента посева, учет идет в течение 6 нед.

Вторая и не менее важная задача — это правильное лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких с применением современных режимов химиотерапии с использованием в интенсивной фазе лечения комбинации из 4—5 основных противотуберкулезных препаратов до получения результатов ЛР МБТ [3]. В этих случаях существенно повышается вероятность того, что даже при наличии первичной лекарственной устойчивости МБТ бактериостатическое действие окажут 2 или 3 химиопрепарата, к которым чувствительность сохранена. Именно несоблюдение научно-обоснованных режимов контролируемой химиотерапии в лечении впервые выявленных больных и назначение им в большинстве случаев 2—3 химиопрепаратов, в конечном счете, ведет к формированию вторичной ЛР МБТ.

Наличие у больного туберкулезом легких ЛР МБТ существенно снижает эффективность лечения, приводит к появлению хронических и неизлечимых форм, а в ряде случаев и к летальным исходам. Особенно тяжело протекает ЛУТЛ у больных, которые имеют множественную ЛР, как минимум к изониазиду и рифампицину, т.е. к основным и самым активным противотуберкулезным препаратам [3,4,8]. Множественная ЛР МБТ является на сегодня наиболее тяжелой формой бактериальной устойчивости, а специфические поражения легких при этом имеют распространенный характер с тяжелыми клиническими проявлениями [4]. ЛР МБТ имеет не только чисто клиническое и эпидемиологическое, но и экономическое значение, так как лечение таких больных обходится намного дороже, чем больных с чувствительными МБТ к основным химиопрепаратам. Поэтому разработка тактики и современной методологии лечения ЛУТЛ является одним из важнейших и приоритетных направлений современной фтизиатрии.

Основной целью этого исследования явилась оценка эффективности диагностики и различных схем и режимов химиотерапии больных ЛУТЛ, выделяющих МБТ, резистентных к одному или более основным противотуберкулезным препаратам.

Под наблюдением находилось 106 больных с деструктивными формами ЛУТЛ в возрасте от 20 до 60 лет. Диссеминированный туберкулез был у 21, инфильтративный — у 22, казеозная пневмония — у 15 и фиброзно-кавернозный туберкулез легких — у 48 больных. У 106 пациентов при микробиологическом исследовании мокроты методом абсолютных концентраций выявлены МБТ, резистентные к основным противотуберкулезным препаратам. Параллельно у 62 больных использовали прямой метод определения чувствительности МБТ и у 22 определение чувствительности проводили радиометрическим методом с использованием системы *BACTEC-460 TB*. Контрольную группу составили 25 пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких, выделяющих МБТ, чувствительных к основным противотуберкулезным препаратам.

С клинической точки зрения 106 больных, выделяющих ЛР МБТ, были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 67 впервые выявленных больных, которые ранее никогда не принимали противотуберкулезных препаратов. Однако среди них было 20 пациентов, которые уже лечились стрептомицином, канамицином, амикацином, рифампицином и фторхинолонами по поводу неспецифических воспалительных заболеваний органов дыхания, мочевыводящих путей, ЛОР-органов и др.

Во 2-ю группу вошло 39 больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, которые уже неоднократно и неэффективно лечились как основными, так и резервными препаратами, такими как этионамид (протионамид), канамицин, амикацин, офлоксацин или ципрофлоксацин.

Частота и характер ЛР МБТ у больных с деструктивными формами ЛУТЛ в выделенных группах представлены в табл.1.

Как видно из табл.1, для 1-й группы больных была характерна ЛР МБТ к одному или двум противотуберкулезным аминогликозидам. Следует особо обратить внимание на частоту первичной резистентности у больных 1-й группы, где она установлена в 81,3% к стрептомицину и канамицину и в 58,8% к рифампицину. Столь высокую первичную ЛР к аминогликозидам и рифампицину можно объяснить тем, что данные противотуберкулезные антибиотики еще необоснованно применяются врачами общей лечебной сети при лечении неспецифических воспалительных заболеваний, в том числе и легких. Короткие курсы и неадекватные дозы препаратов могут за короткое время привести к формированию вторичной ЛР МБТ [3]. Уже настало время, чтобы данные препараты не применялись в лечении неспецифических воспалительных заболеваний, а их номенклатура была бы исключена из продажи в аптеках. В противном случае в ближайшее время в виду необоснованного применения этих лекарственных средств мы будем иметь ЛР МБТ к стрептомицину,

канамицину, амикацину и рифампицину и тем самым исключим эти препараты из лечения больных туберкулезом. Обращает внимание также высокая частота первичной множественной ЛР МБТ у впервые выявленных больных 1-й группы (46,3% случаев). Это свидетельствует о высоком риске экзогенной суперинфекции ЛР МБТ, что определяет их большую эпидемиологическую опасность в современных условиях.

У больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (2-я группа), как правило, преобладали пациенты с вторичной множественной ЛР МБТ к изониазиду и рифампицину в сочетании с другими химиопрепаратами (53,7% случаев). Естественно, тактика лечения и подбор схем и режимов химиотерапии у этой группы больных будут различными.

Больным с впервые выявленными деструктивными формами ЛУТЛ до получения сведений о лекарственной чувствительности МБТ интенсивную фазу химиотерапии, направленную на подавление быстро размножающейся микобактериальной популяции, начинали с применения в течение 2—3 мес 4—5 основных препаратов: изониазида, рифампицина, пиразинамида, стрептомицина или этамбутола. Коррекция химиотерапии с заменой основных препаратов на резервные проводилась только после получения данных микробиологического исследования и определения чувствительности МБТ. При этом интенсивная фаза химиотерапии после замены препаратов продолжалась еще в течение 2—3 мес до прекращения бактериовыделения.

Вторая фаза продолжения лечения, направленная на предотвращение возобновления процесса репликации и нового размножения оставшейся микобактериальной популяции, а также воздействия на медленно размножающиеся и персистирующие МБТ, продолжалась в течение 6 мес теми противотуберкулезными препаратами, к которым сохранилась чувствительность МБТ [3].

В клинических условиях среди впервые выявленных больных 1-й группы при выявлении ЛР МБТ к противотуберкулезным препаратам могут быть пациенты:

Таблица 1

Частота и характер ЛР МБТ у больных с деструктивными формами ЛУТЛ в выделенных группах

Характер лекарственной резистентности	Число больных	1-я группа	2-я группа
Монорезистентность к S или K	18	15 83,3	3 16,7
Резистентность к S и K	16	13 81,3	3 18,7
Резистентность к H+др.	14	10 71,4	4 28,6
Резистентность к R+др.	17	10 58,8	7 41,2
Резистентность к H+R+другие химиопрепараты	41	19 46,3	22 53,7

Примечание. Здесь и в табл.2 и 3: H — изониазид, R — рифампицин, S — стрептомицин, K — канамицин.

Возможные режимы химиотерапии при лечении больных с впервые выявленными деструктивными формами ЛУТЛ (1-я группа)

Резистентность МБТ	Режим химиотерапии	Длительность интенсивной фазы лечения, мес	Режим химиотерапии	Длительность фазы продолжения лечения, мес
S	H+R+Z+E	2	H+R	4
S+K	H+R+Z+E	2	H+R	4
H+S	R+Z+E+Et(Pr)+K	3	R+Z+Et(Pr)	9
H+S+K	R+Z+E+Et(Pr)+A	3	R+Z+Et(Pr)	9
H+S+E	R+Z+Et(Pr)+K+Fq	3	R+Z+Et(Pr)	9
R+S	H+Z+E+Et(Pr)+Fq(Rf)	3	H+Z+Et(Pr)	9
R+S+K	H+Z+E+Et(Pr)+Fq(Rf)	3	H+Z+Et(Pr)	9
R+E+S	H+Z+Et(Pr)+K+Fq(Rf)	3	H+Z+Et(Pr)	9
R+E+K	H+Z+Et(Pr)+A+Fq(Rf)	3	H+Z+Et(Pr)	9
R+Z	H+E+Et(Pr)+K+Fq(Rf)	3	H+E+Et(Pr)	9
R+Z+S	H+E+Et(Pr)+K+Fq(Rf)	3	H+E+Et(Pr)	9
R+Z+K	H+E+Et(Pr)+A+Fq(Rf)	3	H+E+Et(Pr)	9
H+R+другие ПТП	Pr+Fq+Kap+Cyc+Pas	3	Pr+Fq+Pas	12

Примечание: Z — пиразинамид, E — этамбутол, Et — этионамид, Pr — протионамид, A — амикацин, Fq — фторхинолоны (Of — офлоксацин, Cip — ципрофлоксацин, Lom — ломефлоксацин), Rf — рифамбутин, Kap — капреомицин, Cyc — циклосерин, Pas — ПАСК, ПТП — противотуберкулезные препараты.

- выделяющие МБТ, резистентные как минимум к изониазиду;
- выделяющие МБТ, резистентные как минимум к рифампицину;
- выделяющие МБТ, резистентные к отдельным противотуберкулезным препаратам или к их сочетанию, но не к изониазиду или рифампицину;
- выделяющие МБТ с множественной ЛР МБТ к изониазиду, рифампицину и другим противотуберкулезным препаратам.

В этих случаях в режим химиотерапии вносятся изменения путем замены противотуберкулезных препаратов, к которым установлена ЛР МБТ, при сохранении основных химиопрепаратов, к которым сохранилась чувствительность.

Следует отметить, что при выявлении резистентности МБТ отдельно к изониазиду или рифампицину в режим химиотерапии необходимо вводить не менее двух резервных противотуберкулезных препаратов и удлинять сроки лечения. Один резервный противотуберкулезный препарат никогда не добавляют к неэффективному режиму из-за опасности монотерапии и формирования индуцированной вторичной ЛР МБТ [7]. При множественной ЛР МБТ лечение проводится комбинацией резервных противотуберкулезных препаратов.

Возможные схемы и режимы химиотерапии при выявлении ЛР МБТ больных 1-й группы с впервые выявленными деструктивными формами ЛУТЛ представлены в табл.2.

При лечении больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с множественной ЛР МБТ к изониазиду, рифампицину и другим противотубер-

кулезным препаратам (2-я группа) наиболее эффективным режимом химиотерапии является комбинация, состоящая не менее чем из 5 резервных препаратов: этионамида (протионамида), канамицина (амикацина), фторхинолонов (офлоксацина, ципрофлоксацина или ломефлоксацина), капреомицина, циклосерина и ПАСК. Однако при отсутствии циклосерина, капреомицина или ПАСК, которые не всегда имеются на фармацевтическом рынке России, возможно применение в схеме лечения протионамида (этионамида), канамицина (амикацина) и фторхинолонов (офлоксацина, ципрофлоксацина или ломефлоксацина) в сочетании с пиразинамидом и этамбутолом, к которым медленно и довольно редко формируется ЛР МБТ [3]. При лечении ЛУТЛ может применяться также рифабутин (микобутин), так как от 10 до 15% штаммов МБТ, резистентных к рифампицину, могут быть чувствительны к рифабутину. В данных условиях может быть также применен относительно новый препарат фторхинолонового ряда — ломефлоксацин (максаквин), эффективность которого доказано у больных ЛУТЛ, особенно осложненной вторичной неспецифической бронхолегочной инфекцией [2]. Этот режим химиотерапии использовался у 11 пациентов 2-й группы.

В режиме лечения других 11 больных 2-й группы использовался циклосерин в комбинации с протионамидом (этионамидом), канамицином (амикацином), фторхинолоном и пиразинамидом.

Все резервные препараты обладают довольно низкой бактериостатической активностью, поэтому общая длительность химиотерапии у больных с хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и с множественной ЛР МБТ должна составлять не менее 12 мес.

Таблица 3

Частота и характер прекращения бактериовыделения у больных с деструктивными формами ЛУТЛ

Лекарственная резистентность МБТ	Число больных	Срок прекращения выделения МБТ, мес			МБТ (+) после 6 мес
		1—2	3—4	5—6	
Чувствительные	25	23 92,0%	2 8,0%	—	—
Монорезистентные к S или K	18	16 88,9%	2 11,1%	—	—
Резистентные к S и K	16	13 81,3%	3 18,7%	—	—
Резистентные к H+др.	14	6 42,8%	4 28,6%	4 28,6%	—
Резистентные к R+др.	17	9 52,9%	3 17,6%	4 23,5%	1 5,9%
Резистентные к H+R+другие химиопрепараты	41	11 26,8%	11 26,8%	7 17,1%	12 29,3%

При отсутствии эффекта от проводимой химиотерапии резервными противотуберкулезными препаратами возможно применение лечебного пневмоторакса и хирургических методов лечения [1,5]. Во избежание серьезных осложнений и возможных летальных последствий при хирургических вмешательствах оперировать следует при самом низком уровне микобактериальной популяции, выявляемой при микроскопии мокроты по Цилю-Нильсену или при посеве мокроты на питательные среды. После операции следует продолжать применять тот же режим химиотерапии минимум 8—10 мес. Лечебный искусственный пневмоторакс у больных с деструктивными формами ЛУТЛ должен продолжаться не менее 12 мес.

Частота и сроки прекращения бактериовыделения у больных с деструктивными формами ЛУТЛ в процессе комбинированной химиотерапии представлены табл.3.

Как видно из табл.3, у больных с монорезистентностью к стрептомицину или канамицину и дрезистентностью к стрептомицину и канамицину частота прекращения бактериовыделения к концу 2-го и 4-го месяцев химиотерапии существенно не отличалась ($p>0,05$). При

этом эффективность химиотерапии у этих пациентов практически не отличалась от эффективности лечения у больных с деструктивным туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-чувствительные МБТ.

В то же время у больных с резистентностью МБТ к изониазиду или рифампицину в сочетании с одним или двумя другими основными противотуберкулезными препаратами, где из схемы химиотерапии исключались эти два самых эффективных бактерицидных препарата, темпы прекращения бактериовыделения за эти же сроки наблюдения были существенно ниже по сравнению с пациентами, имеющими монорезистентность или устойчивость МБТ к стрептомицину и канамицину ($p<0,05$).

Так, к концу 2-го месяца химиотерапии прекращение бактериовыделения было установлено только у 42,8% пациентов с ЛР МБТ к изониазиду и другим основным препаратам и у 52,9% — с ЛР к рифампицину и другим препаратам. Это диктовало продление сроков интенсивной фазы химиотерапии еще на 3—4 мес до прекращения бактериовыделения. К концу же этого срока у больных с ЛР МБТ к изониазиду или рифам-

Таблица 4

Частота и характер прекращения бактериовыделения у больных с деструктивными формами ЛУТЛ в зависимости от коррекции режима химиотерапии по различным методам определения ЛР МБТ

Метод выявления лекарственной резистентности МБТ	Число больных с коррекцией химиотерапии по методу выявления лекарственной резистентности МБТ	Срок прекращения бактериовыделения, мес			Число больных с МБТ через 6 мес
		1—2	3—4	5—6	
ВАСТЕС—460	22	19 86,4%	3 13,6%	—	—
Прямой	62	31 50,0%	18 29,0%	13 21,0%	—
Непрямой	62	6 9,7%	33 53,2%	8 12,9%	15 24,3%

пищину и другим основным химиопрепаратам удавалось достигнуть прекращения бактериовыделения соответственно в 100 и 94,1% случаев.

Следовательно, при выявлении ЛР МБТ, по крайней мере к изониазиду или рифампицину, и заменой их на резервные химиопрепараты, такие как протионамид (этионамид), канамицин (амикацин), фторхинолоны, обладающие более низкой бактериостатической активностью, интенсивная фаза химиотерапии должна быть продлена еще на 3—4 мес от момента коррекции лечения до прекращения бактериовыделения.

Наиболее низкая эффективность лечения по темпам прекращения бактериовыделения была установлена у больных с деструктивными формами ЛУТЛ с множественной ЛР МБТ к изониазиду и рифампицину. Эти больные, как правило, принимали комбинацию из резервных химиопрепаратов протионамида (этионамида), канамицина (амикацина), фторхинолонов или циклосерина в сочетании с пиразинамидом и этамбутолом. Данный режим химиотерапии (см. табл. 3) к концу 2-го месяца позволил абациллировать 26,8%, а к концу 4-го — всего 53,6% пациентов. И только к концу 6-го месяца химиотерапии прекращение бактериовыделения удалось достигнуть в 70,7% случаев. 29,3% больных оставались бактериовыделителями и после 6-го месяца лечения. Основной причиной неэффективности химиотерапии в этих случаях была индукция (усиление) вторичной ЛР МБТ, не только к основным, но и резервным химиопрепаратам [7].

Таким образом, при любом выбранном режиме, особенно когда используются резервные препараты, лечение должно проводиться длительно и под непосредственным медицинским контролем, а также обязательным контролем бактериологических результатов лекарственной устойчивости МБТ в процессе проведения лечения не реже 1 раза в месяц.

Из вышеприведенных данных следует, что снижение эффективности химиотерапии больных с ЛУТЛ по показателю прекращения бактериовыделения полностью зависит от наличия и характера ЛР МБТ к противотуберкулезным препаратам. Особенно опасна множественная ЛР МБТ. Поэтому своевременная и быстрая коррекция химиотерапии с заменой препаратов, к которым выявлена устойчивость МБТ, на препараты, к которым сохранена чувствительность, является основным фактором повышения эффективности лечения данной категории больных туберкулезом легких.

Мы провели анализ эффективности химиотерапии у больных с деструктивными формами ЛУТЛ в зависимости от коррекции лечения по различным методам выявления чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам. Были использованы ускоренные методы, такие как система *ВАСТЕС-460*, у 22, прямой метод посева мокроты на питательные среды с противотуберкулезными препаратами у 62, а также традиционный непрямой метод выявления лекарственной чувствительности — метод абсолютных концентраций у 62 пациентов (табл. 4).

Как следует из табл. 4, при коррекции химиотерапии по данным системы *ВАСТЕС-460* прекращение

бактериовыделения наступало в 100% случаев к окончанию интенсивной фазы лечения (к 3—4-му месяцу), при коррекции химиотерапии по прямому методу прекращение бактериовыделения за эти же сроки было у 79,0% пациентов, а по непрямому методу — только 62,9% больных ($p < 0,05$).

Следовательно, быстрая и своевременная коррекция химиотерапии по данным, полученным ускоренными методами определения лекарственной чувствительности МБТ, является существенным и наиболее важным моментом в повышении эффективности лечения пациентов с ЛУТЛ. Однако следует отметить, что система *ВАСТЕС-460* является в настоящее время очень дорогостоящим методом и поэтому еще труднодоступным в практике противотуберкулезных диспансеров.

Заключение

Повышение эффективности лечения больных с ЛУТЛ в значительной степени зависит от быстрой и своевременной микробиологической диагностики ЛР МБТ и соответствующей коррекции химиотерапии с заменой противотуберкулезных препаратов, к которым развилась ЛР МБТ, на препараты, к которым чувствительность МБТ сохранена. Чем ранее проведена коррекция лечения, тем быстрее происходит уничтожение ЛР микобактериальной популяции и тем выше эффективность химиотерапии. Длительно сохраняющаяся и размножающаяся микобактериальная популяция поддерживает воспалительный процесс, ведет к его прогрессированию. Для лечения больных ЛУТЛ, особенно с множественной ЛР МБТ, необходимо использование резервных препаратов протионамида (этионамида), канамицина (амикацина), фторхинолонов (офлоксацина, ципрофлоксацина или ломефлоксацина), циклосерина, рифабутина, капреомицина и ПАСК. Эти препараты в отличие от основных (изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, стрептомицина) дорогостоящие и менее эффективные, имеют много побочных эффектов, а такие как циклосерин, каприомицин и ПАСК еще недостаточно присутствуют на фармацевтическом рынке в РФ. Они должны быть доступны только для специализированных противотуберкулезных учреждений, а не для свободной продажи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Осадчая О.В. Искусственный пневмоторакс при лечении полирезистентного туберкулеза легких. В кн.: 9 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 1999. 172.
2. Мишин В.Ю., Васильева И.А., Мартынова Л.П. Эффективность применения ломефлоксацина в комплексном лечении больных с полирезистентным туберкулезом легких, осложненным неспецифической бронхо-легочной инфекцией. Пробл. туб. 1999; 6: 20—22.
3. Мишин В.Ю., Степанян И.Э. Контролируемая химиотерапия туберкулеза органов дыхания в современных условиях. Проблемы лекарственной устойчивости. Рус. мед. журн. 2000; 12: 496—509.
4. Мишин В.Ю. Современная стратегия лечения лекарственно устойчивого туберкулеза легких. Лечащий врач 2000; 3: 4—9.

5. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Наумов В.Н. Современные подходы к повышению эффективности химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких. В кн.: Химиотерапия туберкулеза. М.; 2000. 48—49.
6. Мишин В.Ю. Лекарственно устойчивый туберкулез легких: диагностика и лечение. В кн.: Инфекционные болезни на рубеже 21 века: Материалы науч. конф. 1 ММА. М.; 2000; ч. 2: 4.
7. Мишин В.Ю., Чуканов В.И. Феномен индукции нарастающей поливалентной лекарственной резистентности микобактерий при стандартных курсах химиотерапии. В кн.: 10 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. СПб.; 2000. 293.
8. Чуканов В.И., Мишин В.Ю., Васильева И.А. Полирезистентный туберкулез — проблемы выявления и лечения. Бюл. Сиб. отд-ния РАМН 2000; 1: 56—62.
9. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Geneva; 1997.
10. Mishin V. Ways to improve acacia of drug-resistant pulmonary TB treatment. Clin. Microbiol. Infect. 2000; 6 (suppl.): 67—68.

Поступила 06.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.24-002.5-085.849.19

Н.А.Жук, Е.Е.Калинина, М.В.Левченко

ЛАЗЕРОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Противотуберкулезный диспансер № 17, Москва

LASER THERAPY IN TREATMENT AND REHABILITATION OF LUNG TUBERCULOSIS

N.A.Zhuk, E.E.Kalinina, M.V.Levchenko

Summary

Combined chemotherapy and laser therapy were used together with a rehabilitation complex in 159 patients of the basic group. After 3-month treatment Mycobacterium tuberculosis stopped to be isolated in 80.1% of the patients and decay cavities vanished in 65.7%. The control group involved 87 patients, and the corresponding parameters for them were 56.2% and 40.3%. After 6-month complex therapy 94.8% of the basic group patients ceased to excrete Mycobacterium tuberculosis and decay cavities disappeared in 85.1%. The control group received a standard chemotherapy showed 68.5% and 40.3% accordingly. Lung function became normal in 64.0% of the patients treated with the rehabilitation complex and ventilation disorders became moderate in 30.2%. The control group demonstrated 40.2% and 21.7% correspondingly.

Резюме

Комбинированная химио-лазеротерапия сочеталась с комплексом реабилитационных воздействий у 159 больных основной группы. К 3 мес лечения прекратилось выделение МБТ у 80,1%, закрытие полостей распада произошло у 65,7%. В контрольной группе из 87 больных эти показатели составили 56,2 и 40,3% соответственно. К 6 мес комплексного лечения основной группы больных 94,8% перестали выделять МБТ, а полости распада закрылись у 85,1%. В контрольной группе при стандартной химиотерапии эти показатели составили 68,5 и 40,3% соответственно. У пациентов, получавших комплекс реабилитационных воздействий, вентиляционные нарушения нормализовались у 64,0%, а у 30,2% стали умеренными. В контрольной группе они отмечены у 40,2 и 21,7% соответственно.

На рубеже XXI века в России сформировалась выраженная тенденция роста распространенности и смертности населения от туберкулеза. Отрицательное влияние неблагоприятных социально-экономических факторов на состояние иммунозащитных функций организма привели к увеличению удельного веса остroteкущих генерализованных и деструктивных форм, к нарастанию агрессивности туберкулезного процесса с неблагоприятными исходами и снижению эффективности ранее использованных методов лечения.

Проблема повышения эффективности лечения больных с прогрессирующими формами туберкулеза диктует необходимость поиска и внедрения в лечебный процесс

методов комплексного воздействия не только на подавление вирулентности МБТ, но и в равной степени на восстановление фагоцитарной функции макрофагов и других иммунных и защитных функций клеточных и гуморальных структур организма. В конечном итоге, исход туберкулезного процесса (как болезни) зависит от состояния защитных функций организма.

Широкий диапазон биологических эффектов в клеточно-тканевых структурах при воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в области длин волн 630—890—1300 нм проявляется в увеличении микроциркуляции, ускорении процессов метаболизма, увеличении производства АТФ, синтеза про-

теинов и нуклеиновых кислот, потребления кислорода и активации многочисленных цитоплазматических ферментов, влияния на многочисленные факторы иммунной системы, является наиболее перспективным в лечении туберкулеза.

Начиная с 1989 г., нами пролечены 582 пациента с активными формами туберкулеза с использованием НИЛИ местного и общего воздействия в сочетании со стандартными курсами химиотерапии.

Особенность туберкулезного процесса по своему патогенетическому развитию, течению и клиническому проявлению обязывает клиницистов учитывать не только фазы специфического воспаления, но и предвидеть направленность лазерного воздействия: противовоспалительное, антиаллергическое, усиление регенерации и тканевой пролиферации, стимуляции иммуннозащитных функций организма в целом.

В начале своей клинической практики использования НИЛИ в лечении туберкулеза мы руководствовались методиками лечения пульмонологических больных, утвержденными методическими указаниями. Из 49 пролеченных больных в течение 1989—1990 гг. методом внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) с помощью аппарата "АЛОК-1" выраженный положительный результат получен у 29 пациентов, у которых было отмечено ускорение процессов заживления полостей распада и прекращение бацилловыделения. Однако у 11 пациентов возникли признаки обострения специфического процесса с увеличением инфильтрации в зоне туберкулезного процесса, появление кровохарканья у 4 больных, а в 2 случаях возникли легочные кровотечения.

Появление нового поколения аппаратов лазерной терапии (АЛТ) "Мустанг" фирмы "Техника" обеспечивающего импульсно-модулированный, непрерывный режим лазерного излучения с широким диапазоном длин волн и мощностей и управляемой частотой импульсов: 80, 150, 300, 600, 1500 и 3000 Гц позволила нам выработать оптимальные режимы лазерных воздействий при туберкулезе на основе клинических наблюдений и данных рентгенологических и лабораторных исследований. При этом пришлось пересмотреть рекомендованные в методических изданиях режимы НИЛИ при острых и хронических воспалительных и дегенеративно-воспалительных процессах.

Методика накожного облучения сосудов

С помощью лазерной головки ЛО1 проводят облучение кубитальных сосудов и области сонно-артериовенозного пучка. Методика: контактная, стабильная, длина волны 0,89 мкм, ИМ 5 Вт, ЧИ 80 Гц, с 4-го сеанса 150 Гц, с 7-го — 1500 Гц с 10-го снова 80 Гц. Время воздействия на одно поле 64—128 с, в сеансе не более 10 мин, на курс 12 ежедневных процедур.

Накожное облучение сосудов (НОС) позволяет воздействовать на оптимизацию процессов саморегуляции через ЦНС и ее вегетативные активность ферментов и всех компонентов иммунитета. Назначается больным с выраженными признаками туберкулезной интокси-

кации, истощенным с явлениями дыхательной и сердечной недостаточности и иммунодефицита.

Нами модифицирована методика накожного облучения легких (НОЛ) с учетом специфических особенностей туберкулезного процесса.

Методика НОЛ: контактная, стабильная, длина волны 0,89 мкм, ИМ 5—8 Вт, ЧИ 80 Гц; с 4-го сеанса 150 Гц, с 7-го 600 Гц, с 10-го снова 80 Гц. Время воздействия 64—128 с, в сеанс не более 10 мин, на курс лечения 12 ежедневных процедур.

Накожное облучение легких производится по полям: 1-е поле — проекция очага воспаления на грудной клетке в межреберном промежутке;

2—7-е поле — паравертебральные зоны по 3 справа и слева на уровне ThIV—ThVIII;

8—9-е поле — область предплечий (поля *Кренига*).

Поля воздействия чередуют ежедневно, не более 6 полей за 1 сеанс, курс лечения 12 процедур ежедневно.

При распространенных процессах используется импульсная излучающая матрица (МЛОК) площадью 12,5 см², длина волны 0,89 мкм, импульсная мощность не менее 50 Вт с возможностью подключения магнитных насадок.

В АЛТ "Мустан" базовые модели 017, 023, 026 имеют зеркальные и магнитные насадки типа ЗН-1, ЗН₂, ЗН₄, позволяющие производить зеркально-контактный магнитолазерный способ воздействия лазерного излучения, которое повышает биоэффекты в тканях. Дистантное положение излучателя позволяет производить воздействие по стабильной либо мобильной методике, когда излучающей головкой осуществляется сканирование облучаемой поверхности.

Нами проанализированы результаты клинической эффективности у 669 пациентов, получавших стандартные схемы химиопрепаратов, 408 из них дополнительно получали НИЛИ местно и общего воздействия, а 261 лечились только химиопрепаратами и служили контрольной группой. Среди больных преобладали лица мужского пола (67,4%). В возрасте до 30 лет — 21,1%, от 31 до 60 лет — 53,4%, старше 60 лет — 26,5%.

В 1-ю группу отнесены 159 больных с впервые установленным диагнозом, у которых преобладали остротекучие формы туберкулеза с наличием деструкции у 71,7% и бацилловыделения у 76,7%. Первый курс НИЛИ назначался через 10—12 дней после развернутой химиотерапии и производилось накожное облучение легких (НОЛ) с воздействием на проекцию очага поражения с помощью излучающей матрицы — МЛО1 и на сегментарные паравертебральные 3—4 точки лазерной головкой ЛО1 при длине волны 0,89 мкм, частоте импульсов 80—300 Гц, мощности от 5 до 10 Вт, через день, 10—12 сеансов.

После 4-недельного перерыва назначался повторный курс НОЛ в сочетании с общим воздействием НОС в подключичной и кубитальной области лазерной головкой ЛО2 при длине волны 0,89 мкм, частоте импульсов 600—1500 Гц, мощности 10—12 Вт через день, 15 сеансов. Сочетанным воздействием НОЛ и НОС достигалось иммуностимулирующее влияние фа-

Таблица 1

Результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких

Методика лечения	Количество больных			Через 3 мес, %		При выписке, %	
	абс. число	из них					
		МБТ+	КВ+	МБТ	КВ	МБТ–	КВ–
ХТ+НЛИ	159	122	114	80,1	65,7	94,8	85,1
Только ХТ	87	67	62	46,8	40,3	78,0	68,5

Примечание. ХТ — химиотерапия.

гоцитарной способности макрофагов, усиление митотической и пролиферативной активности клеток и регенеративных процессов в зоне поражения.

Высокая эффективность комбинированной химио-лазерной терапии этой группы больных была отмечена уже к 3 мес, когда закрытие полостей распада было зафиксировано у 65,7%, а прекращение бацилловыделения у 80,1% больных. При лечении стандартными режимами химиотерапии без лазерных воздействий такие показатели достигались через 6—9 мес непрерывного курса лечения (табл.1).

Длительность основного курса химиотерапии этой категории больных составила 4—6 мес, при этом прекращение бацилловыделения было зафиксировано у 94,8%, а закрытие полостей распада — у 88,4% больных.

Необходимо отметить, что в отдельных случаях комбинированного лечения отмечались клинические и рентгенологические признаки усиления воспалительного процесса. Однако эти признаки очень быстро исчезали, а в зоне туберкулезного процесса отмечалась быстрая инволюция специфического воспаления.

У пациентов, лечившихся стандартными схемами химиотерапии без НЛИ, закрытие полостей распада к трем месяцам отмечено у 40,3%, а к концу основного курса 9 мес лечения — у 69,5%.

2-ю группу (249 человек) составили больные с хроническими формами туберкулеза, ранее неэффективно лечившиеся короткими курсами с частыми перерывами лечения и негативным отношением к лечебному процессу. Эти больные страдали алкоголизмом — 72,3%, наркоманией — 22%, никотинозависимостью —

89,1%, около 50% социально дезадаптированные. Полости распада имели 186 (72,6%) пациентов, бацилловыделение определялось у 70,2% методом посева, к тому же у 31 (11,5%) больного МБТ определялись только при люминесцентной микроскопии, т.е. бациллоносительно имели 81,7%. Значительная часть этой категории больных (55,8%) имела лекарственную устойчивость к химиопрепаратам, а 20,3% — полирезистентность. Этой группе больных вначале назначался курс рациональной стандартной химиотерапии 20—30 дней с использованием дезинтоксикационных (реополиглюкин и др.) и патогенетические средств (антиоксиданты, тиосульфат натрия, инсулин и т.п.).

Подходы к назначению НЛИ данной группе больных строились на иных патогенетических воздействиях. При этом в первую очередь использовались методики иммуностимулирующего характера. Проводилось над-венное НЛИ-облучение сосудов в области локтевых сгибов и во 2—3-м межреберье по обе стороны грудины по 2 мин с частотой 1500 Гц, 10—12 сеансов ежедневно.

В дальнейшем после снятия признаков прогрессирования туберкулезного процесса и интоксикации назначались повторные курсы комбинированного лазерного облучения местного и общего характера с целью усиления процессов репарации. Эффективность лечения этой категории больных отражена в табл.2.

Химиотерапия, сочетанная с патогенетическими препаратами и комбинированным воздействием НЛИ, обеспечила закрытие полостей распада к 3 мес от начала лечения у 50,8% и к 6 мес лечения — у 69,8% больных. У пациентов этой категории, получавших только противотуберкулезные препараты без НЛИ, закрытие полостей распада к 3 мес составило 19,6%, а к концу лечения — 28,7%.

Следует особо отметить высокую эффективность реабилитационных мероприятий при лечении плевритов. Анализ результатов комплексного лечения 28 пациентов с использованием реабилитационных воздействий: НИЛИ местного и общего воздействия, электростимуляции диафрагмы, специальных методик ЛФК и др. ускоряло рассасывание экссудата в 1,5—2 раза с полным восстановлением экскурсии диафрагмы. У 26 больных, получавших стандартное лечение без реабилитационных методов, экссудат рассасывался медленно (1—2 мес). У 21 (80,7%) пациента на рентгенограммах отмечались плевральные спайки, ограничения экскурсии диафрагмы и значительные нарушения функции дыхания.

Таблица 2

Эффективность лечения больных химиолазеротерапией с хроническими формами туберкулеза

Клинические формы тебуркулеза	Количество больных			Через 3 мес, %		При выписке, %	
	абс.	из них					
		МБТ+	КВ+	МБТ–	КВ–	МБТ–	КВ–
ХТ+НЛИ	249	174	186	64,9	50,8	74,7	69,3
Только ХТ	174	108	84	39,8	19,6	66,0	28,7

Важнейшим критерием клинического излечения больного туберкулезом и другими заболеваниями органов дыхания является восстановление респираторной функции. По данным наших исследований, методом бронхоспирометрии с определением всех параметров петли поток-объем у 146 больных туберкулезом, нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) были устранены у 83,4%. При этом выраженные признаки обструкции имели 62,1%, а 36,7% из общего числа пациентов имели генерализованные рестриктивно-обструктивные нарушения. Больные, выделяющие большое количество мокроты, в первые дни стационарного лечения получали процедуры перкуссионного массажа и постурального дренажа в сочетании с муко- и бронхолитиками. Реабилитационные воздействия вспомогательной вентиляцией легкого (ВИВЛ), высокочастотной вентиляцией с МДКВ до 5 см вод. ст., оксигенотерапия, специальные комплексы дыхательной гимнастики с акцентом на развитие диафрагмального дыхания проводили при стихании острых признаков тубинтоксикации и нормализации температуры.

Идеологической основой реабилитации больных туберкулезом с выраженными клиническими признаками бронхолегочной обструкции являются методы воздействия, улучшающие дренажную (очистительную) функцию мукоцилиарного аппарата.

Определение методов лечебно-реабилитационных воздействий, их комбинаций, интенсивности и продолжительности строились на основе клинических и функциональных исследований органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Продолжительность реабилитации составляла от 1 до 3 мес, коррекция отдельных процедур и методик производилась индивидуально каждые 10—12 дней.

В результате реабилитационных воздействий отмечалось выраженное уменьшение имевших место клинических проявлений: одышка перестала определяться у 76,5%, кашель — у 80,6%, мокрота — у 78,2% пролеченных больных. Вентиляционные нарушения нормализовались у 64% и у 30,2% стали умеренными. У больных, получивших реабилитационные воздействия с использованием НИЛИ, быстро снижались признаки туберкулезной интоксикации, улучшался сон, аппетит, прекращалось бацилловыделение и ускорялись репаративные процессы.

Выводы

Анализ полученных данных клинических наблюдений, лабораторных и рентгенологических исследований позволяет утверждать, что использование низкоинтенсивных лазерных излучений в комплексе со специфической химиотерапией больных остропрогрессирующими фор-

мами туберкулеза способствует ускоренному восстановлению иммунозащитных механизмов на уровне клеточно-тканевых структур и иммуногенеза в целом.

При этом отмечается быстрое снижение признаков интоксикации и снятия остроты туберкулезного процесса за счет усиления фагоцитарной способности макрофагов. В этой связи быстро уменьшается массивность бактериовыделения и наступает обезбациливание. Рентгенологически отмечается ускоренное рассасывание инфильтративных изменений в легочной ткани и закрытие полостей распада.

Восстановление микроциркуляции в зонах туберкулезного воспаления улучшает метаболические и энергетические процессы в поврежденных клеточно-тканевых структурах и ускоряет репаративные процессы, что приводит к сокращению сроков лечения в 1,5—2 раза.

Нами отмечено уменьшение токсико-аллергических реакций, возникающих при приеме химиопрепаратов, при этом улучшается функция печени.

В представленных данных рентгенологических исследований в зонах туберкулезного воспаления и даже при наличии деструкции при лечении с использованием НИЛИ остаточные изменения были менее выражены, что свидетельствует о более полном восстановлении морфологических структур в тканях и их функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буйлин В.А., Козлов В.И. Лазеротерапия с применением АЛТ "Мустанг". М.; 1993. 22—34.
2. Добкин В.Г., Багиров М.А. Использование различных типов лазеров в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания. Пробл. туб. 1996; 6: 54.
3. Ерохин В.В. Морфологические признаки недостаточной эффективности химиотерапии экспериментального туберкулеза. Там же 1998; 3: 61.
4. Жук Н.А. Лазеро-химиотерапия туберкулеза. В кн.: Труды Конгресса "Человек и лекарство". М.; 1997. 195.
5. Жук Н.А. Влияние лазерного воздействия "Мустанга" на эффективность лечения туберкулеза. В кн.: Сборник тезисов Конгресса "Лазер и здоровье". Кипр; 1997. 42, О 148.
6. Загузский С.Л. Биуправляемая лазерная терапия. М.: ТОО "Техника"; 1995. 56—58.
7. Калинина Е.Е. Влияние хронобиологического эффекта при лазерной терапии на репаративные процессы в легких. Пробл. туб. 1997; 6: 41.
8. Кончужова Т.В. Экспериментальное обоснование иммуномоделирующего действия инфракрасного лазерного излучения. В кн.: Сборник тр. Российского науч. центра реабилитации и физиотерапии. М.; 1993. 72.
9. Скоблекин О.К. Применение аппаратов "Мустанг" в пульмонологии. Врач 1996; 5: 23.
10. Хоменко А.Г., Чуканов В.И. Туберкулез возвращается. Медицина и жизнь 1999; нояб.—дек.: 15—21.
11. Шилова М.В. Эпидемиология туберкулеза в Российской Федерации. Вестн. НИИ фтизиатр. 1999; 1: 14—20.

Поступила 22.09.2000

*А.К.Стрелис, Г.В.Янова, Г.Г.Перемитин, В.В.Поливахо, Л.Е.Петрова,
А.А.Платоненкова, С.Г.Шведова, Е.В.Некрасов, А.А.Стрелис, Л.Н.Буйнова,
О.В.Филинчук*

СТРАТЕГИЯ DOTS — ПУТЬ К УСКОРЕННОМУ ИЗЛЕЧЕНИЮ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ЛЕГОЧНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РОССИИ

Томское областное объединение "Фтизиатрия", Сибирский медицинский университет

DOTS STRATEGY IS A WAY TO RAPID RECOVERY OF NEW DIAGNOSED LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS IN RUSSIA

*A.K.Strelis, G.V.Yanova, G.G.Peremitin, V.V.Polivakho, L.E.Petrova, A.A.Platonenkova, S.G.Shvedova,
E.V.Nekrasova, A.A.Strelis, L.N.Buinova, O.V.Filinyuk*

S u m m a r y

DOTS strategy includes several important points, primarily, detection of tuberculosis patients and a strong monitoring of treatment efficacy.

Specialists on lung tuberculosis from Tomsk have 5-year experience in work with DOTS programme. They observed 675 patients asked medical care in tuberculosis settings of Tomsk region from the March 1995 to November 1996. The patients ere divided into the group A and B. The group A received anti-tuberculosis therapy adopted in Russia. The group B was given directly observed treatment short course (DOTS) according to WHO standard. It included the intensive phase (2 months for new diagnosed cases and 3 months for repeated therapy course) and the continued phase of 2—4 (new diagnosed cases) to 5 months (repeated course) length. Typical WHO modes were used the first line drugs, such as isoniasid, rifampicin, pyrasinamid, etambutol, streptomycin. The therapy delayed results were assessed with criteria accepted by WHO and in Russia as well. Seventy one per cent of the patients recovered: 69% from the group A and 74% from the group B. The treatment failures were registered in 15 (4.2%) patients of the group A and 18 (5.6%) of the group B. Residual lesions of respiratory system were less severe in the group A patients just at the early period; there was no significant difference between the groups by the 30-th month of the observation. Meantime the cost-effectiveness of WHO standard treatment is 1.9 times less than that of Russian traditional schemes. Generally, a positive tendency in lung tuberculosis patients' treatment and observation effectiveness has been noted in the Tomsk region for the last 5 years due to the DOTS strategy, so that it takes a positive role for tuberculosis patients' cure.

Р е з ю м е

Стратегия DOTS включает ряд важных элементов, в первую очередь выявление больных туберкулезом — бацилловыделителей и строгий мониторинг эффективности лечения больного.

Томские фтизиатры имеют 5-летний опыт работы по программе DOTS. Наблюдалось 675 больных, обратившихся в противотуберкулезные учреждения Томской области в период с марта 1995 г. по ноябрь 1996 г. Пациенты были разделены на группы А и Б: группа А получала лечение по принципам традиционной российской фтизиатрии, группе Б назначали краткосрочный курс лечения под непосредственным наблюдением (ККХ) по стандартам ВОЗ, состоящий из интенсивной фазы (2 мес для новых случаев и 3 мес для повторного лечения) и продолжающей фазы длительностью от 2—4 мес (новые случаи) до 5 мес (повторное лечение). Использовались классические режимы ВОЗ с назначением препаратов первой линии: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин. Отдаленные результаты лечения оценивались по критериям, принятым как ВОЗ, так и в российской фтизиатрии. Излечено 71% пациентов: в группе А — 69%, в группе Б — 74%. Неудовлетворительные итоги лечения констатированы в группе А у 15 (4,2%) человек, в группе Б — у 18 (5,6%) больных. Характер остаточных изменений со стороны органов дыхания был более благоприятным в группе А только на раннем этапе, а к 30 мес наблюдения статистически значимой разницы между группами А и Б не отмечено. Вместе с тем затраты на лечение по протоколам ВОЗ в 1,9 раза меньше, чем по принятым в России методикам. В целом благодаря стратегии DOTS в Томской области за последние 5 лет достигнута положительная динамика показателей эффективности лечения и диспансерного наблюдения больных туберкулезом, что подтверждает позитивную роль стратегии в излечении больных.

В первую очередь следует подчеркнуть, что *DOTS* (*Directly Observed Treatment Short-course*, т.е. краткосрочный курс лечения под непосредственным наблюдением) — это комплексная стратегия для всех стран, разработанная не только для больных туберкулезом (ТБ). Она в равной степени применима для любого инфекционного заболевания. По сути *DOTS* — пакет стратегических программ, предназначенных для широкого применения, которые сведены воедино и основаны на хорошо отработанной системе управления. Стратегия *DOTS* — путь к разрешению проблем туберкулеза в мире и включает ряд важных элементов.

Приоритет отдается выявлению больных-бацилловыделителей, затем необходимы меры, способные разорвать цепочку передачи МБТ с одновременным использованием стандартизированных схем химиотерапии, а также строгий мониторинг эффективности лечения больного с оценкой течения самого ТБ. Но не менее важно обеспечение требуемым запасом медикаментов на полный курс химиотерапии. Без этого никакая стратегия, никакое лечение не могут быть успешны! Вот поэтому со стороны правительства должны быть финансовые и политические обязательства. При таком простом, но строго скоординированном подходе к проблеме удастся излечить 85% впервые выявленных больных ТБ, а в высокоразвитых странах Европы даже 95%. Особенностью стратегии *DOTS* является то, что именно государство берет на себя повышенную ответственность за обеспечение излечения больных от ТБ. Если бацилловыделитель с легочным ТБ не получает данной помощи, это трагедия не только для него, но и для окружающих его здоровых лиц, для всего общества, ибо он становится источником заражения.

Курсы краткосрочной химиотерапии (ККХ) больных ТБ под непосредственным контролем, применяющиеся во многих странах мира, дали выраженный эпидемиологический эффект, проявляющийся в уменьшении случаев неэффективного лечения и рецидивов, сокращении количества хронических бацилловыделителей, снижении приобретенной, а затем первичной лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ, наличие стандартных режимов химиотерапии ТБ становится вполне оправданным. Независимо от присутствия или отсутствия клинического опыта в области фтизиатрии, врач общей практики, применяя протоколы экспертов ВОЗ по ККХ, способен осуществлять не просто лечение своих пациентов, но и добиваться их излечения, вернее абациллирования. Характер же остаточных изменений после полностью выполненного ККХ в пораженном органе (каверна, инкапсулированные фокусы, очаги, фиброз, плевральные наложения) ведущего значения уже не имеет. Критерии ВОЗ в оценке эффективности ККХ больных ТБ предусматривают прежде всего эпидемиологический подход. В первую очередь ставится задача предотвратить распространение МБТ от человека-бацилловыделителя на окружающее население.

Критерии излечения российской фтизиатрии, отработанные и проверенные практикой на протяжении десятилетий, более строгие, намного сложнее и эко-

номически дорогие. В этом вопросе и были заложены основные разногласия. С точки зрения специалистов западных стран, применяемые в России схемы и методы слишком многочисленны, сложны для правильного выбора практически врачом. Они, действительно, включают перечень разработанных способов медикаментозного лечения, назначение патогенетических средств, применение хирургических вмешательств. Основной курс химиотерапии продолжителен, период постлечебного наблюдения измеряется годами и под это создана сложная классификация групп диспансерного учета.

По их мнению, процент рецидивов, который имеет место при российской системе (до 3), может быть достигнут более простым путем за счет соблюдения двух основных принципов контроля ТБ: 1) непрерывной краткосрочной химиотерапии впервые выявленных больных; 2) организации лечения под прямым контролем приема туберкулостатиков.

Российских же фтизиатров смущает термин “стандарт”, ибо в нашем понимании он не учитывает особенности конкретного пациента. Ради смыслового значения следует уточнить, что в понимании экспертов ВОЗ “стандартный” — значит упорядоченный и контролируемый. Индивидуальный подход к пациенту все же заложен в систему классификации категории больных ТБ, ибо они подразумеваются по клиническому, микробиологическому и рентгенологическому статусу каждого человека. Наконец, нельзя игнорировать “издержки” самого индивидуального подхода, ибо адекватность химиотерапии больного ТБ будет зависеть во многом от профессионального и жизненного опыта конкретного врача, его желания максимально сотрудничать с данным пациентом для достижения благоприятного эффекта. Здесь порой трудно избежать значительной доли субъективных суждений, несомненно, влияющих на конечный результат и судьбу пациента.

Сегодня томские фтизиатры имеют 5-летний опыт работы по программе *DOTS* и окончательные результаты совместного сотрудничества с сотрудниками “МЕРЛИН” международного клинического исследования, касающегося 675 больных старше 18 лет, обратившихся в противотуберкулезные учреждения Томской области в период с марта 1995 г. по ноябрь 1996 г. Пациенты распределялись по группам А и Б в зависимости от недели выявления заболевания. Группа А получила лечение по принципам традиционной российской фтизиатрии (индивидуальные режимы, адекватные пути введения туберкулостатиков, патогенетическая терапия, хирургические вмешательства по показаниям). Группе Б назначали стандартное лечение ККХ по категориям ВОЗ, все туберкулостатики (кроме стрептомицина) перорально с исключением патогенетических средств и хирургических вмешательств. ККХ состоял из интенсивной (2 мес для новых случаев и 3 мес для повторного лечения) и продолжающей фазы сроком от 2—4 (новые случаи) до 5 мес (повторное лечение). Использовались классические режимы ВОЗ с назначением 5 препаратов первой линии: изониазид (Н),

Категории и режимы лечения больных активным туберкулезом

Категория ВОЗ	Классические режимы ВОЗ		Варианты режимов томской программы	
	интенсивная фаза	продолжающая фаза	интенсивная фаза	продолжающая фаза
I	2HRZS	4HR или 4H3R3	А. 2HRZS+1HRZS+1-2HRZ Б. 2HRZS+2HRZE+1-2HRZ В. 2HRZS(мазок-, тяжелый ТБ, клинически ЛУ) +1HRZE	4HR или 4H3R3 или 6HR — тяжелый ТБ. Схемы для всех вариантов
II	2HRZSE/1HRZE	5HRE или 5H3R3E3	А. мазок+2HRZSE+1-2-3HRZE Б. мазок-2HRZE В. мазок-, но через 2 мес мазок+2HRZE+1HRZE+1-2HRZ	5HRE или 5H3R3E3 4HR или 4H3R3 4HR
III	2HRZ	2HR или 6HE (S<10 см ²)	А. мазок-2HRZ Б. мазок-посев+2HRZ В. мазок-посев+мазок+ через 2 мес 2HRZ+1HRZ	2HR или 2H3R3 4HR или 4H3R3 3HR или 3H3R3

Примечание. Н — изониазид, Р — рифампицин, Z — пиразинамид, Е — этамбутол, S — стрептомицин.

рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (Е), стрептомицин (S). Часть больных получала комбинированные таблетки: рифатер (Н+R+Z) в интенсивной фазе, рифинаг (Н+R) в продолжающей фазе ККХ. В разработку вошли больные ТБ органов дыхания, которые разделены по трем категориям в соответствии с классификацией ВОЗ.

Категория I. Больные с впервые выявленным легочным ТБ (новые случаи) с положительными результатами исследования мазков и вновь выявленные больные с тяжелыми формами ТБ.

Категория II. Лица с рецидивом ТБ и неэффективностью лечения “+ в мазке”.

Категория III. Пациенты с легочным ТБ “- в мазке” с ограниченным поражением паренхимы.

Больным I—II—III категорий назначались ККХ по классическим режимам ВОЗ (см. таблицу). Пациенты группы А также распределялись по трем категориям, основной курс химиотерапии, как и в группе Б, состоял из двух фаз, но продолжительность их определялась более индивидуально в зависимости от характеристик специфического процесса.

Микроскопия мокроты, рентгенологическое исследование проводили через 2—4—6 мес и в конце полного курса лечения. Посевы мокроты с определением чувствительности МБТ к АБП до получения двух последовательно отрицательных результатов и в контрольные сроки. Контрольные клинико-рентгено-лабораторные обследования после ККХ на 9—12—18—24—30-й мес наблюдения.

Анализ эффективности лечения пациентов I—II—III категорий ВОЗ не показал достоверной разницы негативации мокроты между обеими группами. Это относится к негативации мазка мокроты 2—4—6 мес, а также к абациллированию по бактериологическому

посеву. Тем не менее через 9, 12, 18, 24 мес наблюдения показатели абациллирования в группе Б были несколько выше. К 30-му месяцу постлечебного наблюдения удельный вес лиц, имеющих БК+ по мазку, был низким в обеих группах (3,7 и 3,4% соответственно). Примерно такие же особенности между обеими группами, за исключением первых 2 мес, прослеживались по частоте закрытия полостей распада. Данные постлечебного наблюдения до 30 мес получены от 613 из 675 пациентов. Отдаленные результаты лечения больных ТБ оценивались по критериям, принятым как ВОЗ, так и российской фтизиатрии; излечено 71% пациентов, причем в группе А 69%, в группе Б 74%. Неудовлетворительные итоги химиотерапии констатированы в группе А у 15 (4,2%) человек, в группе Б у 18 (5,6%). Отрыв от лечения в группе А наблюдался у 40 (11,3%) человек, в группе Б — у 22 (6,8%). Характер остаточных изменений со стороны органов дыхания более благоприятный в группе А наблюдался только на раннем этапе и через 9 мес, к 30-му месяцу постлечебного наблюдения статистически значимой разницы по характеру остаточных изменений в группах А и Б не отмечено.

Таким образом, мы получили подтверждение, что сегодня в условиях крайне недостаточного финансирования противотуберкулезной службы оправдано сокращение сроков стационарного лечения при хорошей организации работы по оказанию медицинской помощи населению по месту жительства, особенно на ФАП. Затраты на лечение больных ТБ по протоколам ВОЗ в 1,9 раза меньше, чем по методикам, принятым в российской фтизиатрии. Применение ККХ по категориям ВОЗ в условиях обеспеченности препаратами первой линии и контролируемости их приема способствует не только снижению затрат на оказание помощи

больным ТБ, но и обеспечивает достаточно высокую эффективность лечения. В излечении больных ТБ решающее значение принадлежит комбинированной химиотерапии, приводящей к подавлению бактериальной популяции в организме человека путем подавления репликации МБТ и их разрушения.

Реализация DOTS-стратегии (быстрое выявление больных ТБ, госпитализация на период интенсивной фазы химиотерапии, укороченная продолжительность основного курса лечения) держится на применении новой комбинации туберкулостатиков по 2-этапному принципу. Применение стандартизированной химиотерапии из 4—5 АБП на первоначальном этапе лечения больных I—II категории вызвано не только стремлением преодолеть возможную ЛУ к 1—2 препаратам, но также необходимостью подавления размножающейся популяции МБТ и уменьшения ее количества. Задачи продолжающей фазы ККХ: разрушение оставшейся части бактериальной популяции — медленно размножающихся, персистирующих МБТ и параллельно предотвращение возобновления размножения МБТ. Главное условие эффективного курса лечения — уменьшение бактериальной популяции в организме больного под влиянием комбинации химиопрепаратов. Так, изониазид способен вызвать гибель более 90% МБТ после 1 нед применения, подавляя при этом синтез миконево́й кислоты в бактериальной стенке, разрушая цитоплазму и ее гранулярную субстанцию, состоящую из ДНК. Рифампицин, подавляя активность рибосомной ДНК-полимеразы и ингибируя синтез ДНК, влияет бактерицидно, как и изониазид, не только на быстро, но и медленно размножающиеся и даже персистирующие МБТ. Пиразинамид оказывает наибольший эффект в кислой среде на персистирующие штаммы и бактерицидный по отношению к медленно размножающимся МБТ, в том числе располагающимся внутриклеточно, в макрофагах. Стрептомицин обладает слабым бактерицидным действием, ингибируя рибосомные протеины, подавляя их синтез. Бактерицидное действие этамбутола с разрушением стенки микробной клетки проявляется только в больших дозах (24 мг/кг).

Суммация бактерицидного эффекта каждого из этих АБП позволяет нам на основании клинического исследования согласиться с возможностью применения ККХ продолжительностью 6—8 мес у большинства больных ТБ I—II категорий.

Так, почти у 4/5 (79,6%) всех бациллярных больных группы Б достигнута негативация мокроты по мазку в течение первых 2 мес химиотерапии. К 4-му мес ККХ этот показатель возрос до 88,2%, к 6-му месяцу он достиг 89,7%, а через 30 мес наблюдения соответствовал 92,7%. Закрытие полостей распада в легких имело место в 29,7% случаев через 2 мес, почти у 2/3 больных к 6-му месяцу, а к концу периода наблюдения у 86,5% пациентов.

Процессы уменьшения популяции МБТ и негативации мокроты происходят, как правило, параллельно с клинико-лабораторно-рентгенологической динамикой заболевания. У больных постепенно исчезают грудные и общие симптомы туберкулезной интоксикации: улуч-

шается самочувствие и аппетит, нормализуется температура, исчезает или уменьшается кашель и количество мокроты, возрастает масса тела, восстанавливаются показатели гемограммы и СОЭ. Однако примерно у 10—15% больных сегодня выявляется особый остро прогрессирующий туберкулез, характеризующийся наличием тяжелых и распространенных поражений легких с кавернозным компонентом, массивным бацилловыделением, выраженным интоксикационным синдромом на фоне вторичного иммунодефицита, заметного белкового голодания и алиментарной дистрофии. Остро прогрессирующее течение заболевания может наблюдаться при казеозной пневмонии, генерализации высоковирулентной инфекции с поражением сразу нескольких органов, массивных двусторонних инфильтративных процессах в легких, распространенной диссеминированной форме поражения органов дыхания гематогенного генеза. Все пациенты нуждаются в обязательной госпитализации в специализированные отделения для впервые выявленных больных при туберкулезных больницах, оснащенных современными технологиями лечения на фоне сбалансированного лечебного питания. Стандартный подход с применением массивной химиотерапии вполне возможен у лиц безотягощенного фона туберкулезного заболевания. Тем не менее в этих случаях возникают проблемы достижения абацилляции больных. В Томской программе, продолженной после клинического исследования, предусмотрены варианты режимов интенсивной фазы ККХ (см. таблицу).

Если через 2 мес (8—9 нед) интенсивного лечения по категории I не произошло негативации мокроты, больной продолжает прием 4 препаратов (HRZS или HRZE) ежедневно в течение 1 мес. При этом стрептомицин остается в комбинации препаратов только в случаях сохранения лекарственной чувствительности к нему МБТ. В случаях, когда и после 3-го мес мазок +, то после посева мокроты с отменой АБП на 3 дня возобновляется интенсивная фаза приема трех препаратов (HRZ). Если же не наступила негативация мокроты через 4 мес, то пациент продолжает прием прежней комбинации химиопрепаратов (HRZ) еще 1 мес. В конце 5-го месяца исследуется мокрота (после 3-дневной отмены АБП). В случаях негативации — переход на режим продолжающей фазы, если абацилляции по мазку нет больной регистрируется как “неэффективное” лечение и начинает повторное лечение по режиму категории II. В единичных случаях, когда после 2-месячной интенсивной фазы химиотерапии (HRZS) имело место мазок-, но на фоне распространенного, тяжелого казеозного процесса в легких сохранились симптомы интоксикации, выраженные сдвиги гематологических показателей и СОЭ (>50 мм/ч) при отсутствии положительной рентгенологической динамики, признаках клинической ЛУ МБТ, мы удлиняли эту фазу еще на 4 нед с заменой S на E.

Выделены три варианта схем ККХ пациентов категории II. Так, после 3-месячного первоначального курса лечения по классическому варианту ВОЗ (2HRZSE/1HRZE) больных II категории с мазок+, интенсивная фаза химиотерапии может быть удлинена на 1—2 мес

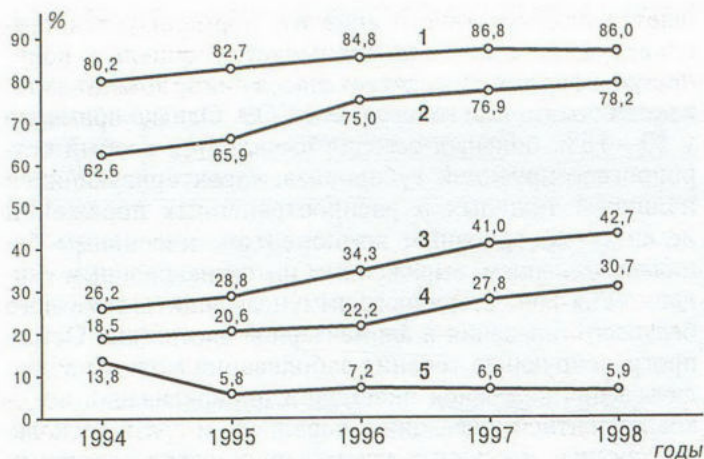


Рис. Динамика показателей эффективности лечения и диспансерного наблюдения больных туберкулезом, %.

1 — прекращение бацилловыделения у вновь выявленных больных, 2 — закрытие полостей распада у вновь выявленных больных, 3 — абациллирование контингентов бацилловыделителей, 4 — клиническое излечение больных ТОД, 5 — летальность больных туберкулезом.

(HRZE) в случаях сохранения бацилловыделения по бактериоскопии (Циль—Нельсен) в контрольных исследованиях мокроты спустя 3-й и 4-й месяцы от начала ККХ. Если к концу 5-го месяца все еще мазок+, то случай регистрируется как “неэффективное лечение”, если мазок–, то переходят на продолжающую фазу (5H₃R₃E₃ или 5HRE) ККХ.

Еще большие сложности представляет проведение химиотерапии больным с остропрогрессирующим ТБ при наличии отягощенного фона (алкоголизм, наркомания, выраженная алиментарная дистрофия, тяжелые осложнения специфического процесса, хронические сопутствующие заболевания). У них доминирует выраженный вторичный иммунодефицит, существенная гипоальбуминемия, плохая переносимость 4—5 АБП и частая ЛУ МБТ к отдельным из них. Медикаментозная терапия пациентов с отягощенным остропрогрессирующим туберкулезом, конечно, ориентирована на общие принципы современной химиотерапии. Однако в силу многофакторности отягощающих характеристик общего функционального состояния макроорганизма врач вынужден волей меняющегося статуса больного все время вносить свои коррективы в общий план лечения, ибо без этого не только проблематично наступление его излечения, но и предотвращение смертельного исхода. По нашему мнению, в этих случаях необходим строго индивидуальный режим комплексного лечения, который позволяет учитывать и решать возникающие клинические проблемы “неклассических” больных ТБ. Здесь оправдано применение адекватного набора патогенетических средств, массивной дезинтоксикационной и общеукрепляющей терапии, а затем методов экстракорпорального (гемосорбция) и физиотерапевтического (внутривенное лазерное облучение крови) воздействия. Прием каждого АБП при индивидуальных режимах химиотерапии осуществляется в строго отведенные часы. Значительная часть больных этой когорты с отягощенным остропрогрессирующим ТБ

умирает в первые месяцы после выявления, ибо они обречены в силу некурабельности или недостаточно квалифицированного лечения. Смерть от ТБ в этих случаях не понижает показателей эффективности химиотерапии всей когорты вновь выявленных больных в отчетах ВОЗ и России, ибо она автоматически исключается из общего анализа и переносится в графу “умершие” или “летальный исход”. Такой подход не может стимулировать разработку новых технологий лечения сверхтяжелых вновь выявленных больных ТБ, а они, как показывает статистика, диагностируются все больше и больше.

Опыт предшествующего клинического исследования в Томске подсказал также возможность выделения при ограниченных поражениях легких в категории II когорты больных с мазок–. В этих случаях используется режим ККХ (2HRZE/4HR или 4H₃R₃), в котором продолжающая фаза проводится без назначения этамбутола и сокращена на 1 мес.

Если у пациента II категории при выявлении заболевания мазок–, а при контрольном исследовании мокроты через 2 мес ККХ обнаруживают мазок+, то дальнейшая тактика к проведению интенсивной и продолжающей фаз совпадает с подходом как у больных категории I.

Пациенты категории III с ограниченным характером поражения легких также не однородны в эпидемиологическом отношении. Поэтому режим ККХ впервые выявленных больных с мазок– (2HRZ/2HR или 2H₃R₃) совпадает с классическим ВОЗ. В случаях, когда мазок–, а посев мокроты дал рост МБТ, продолжающая фаза удлиняется на 2 мес (схема III; см.таблицу). Наконец, если у больного первоначально мазок–, затем посев положительный, а через 2 мес ККХ и мазок+, то интенсивная фаза удлиняется на 1 мес и после достижения абациллирования микроскопией по Цилю—Нельсену, фаза продолжения составляет 3 мес (схема III; см.таблицу).

Рассматривая указанные варианты продолжительности фаз ККХ, следует иметь в виду, что замедленная регрессия специфического процесса может быть результатом и нерегулярного приема больным лекарств, главное, прием всех АБП должен быть строго контролируемым. Если в условиях круглосуточного или дневного стационаров контроль за приемом медикаментов не представляет особых затруднений, то в амбулаторных условиях, особенно в сельской местности, встречаются изъяды и многое зависит от личностных установок самих пациентов.

В целом благодаря стратегии DOTS, в Томской области за последние 5 лет достигнута положительная динамика (см.рисунк) показателей эффективности лечения и диспансерного наблюдения больных туберкулезом. Прекращение бактериовыделения среди впервые выявленных больных ТБ в 1998 г. достигло 86%, закрытие полостей распада — 78,3%. Таким образом, томский 5-летний опыт работы в соответствии со стратегией DOTS подтверждает ее позитивную роль в борьбе с туберкулезом, особенно в излечении больных.

Поступила 07.02.2000

А.Б.Малахов, С.А.Макарова, М.А.Малахов, В.С.Мальшев, Н.А.Селиверстова

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Ивановская государственная медицинская академия,
детская клиническая больница скорой помощи, Владимир

NEW ABILITIES IN TREATMENT OF BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME IN CHILDREN

A.B.Malakhov, S.A.Makarova, M.A.Malakhov, V.S.Malyshev, N.A.Seliverstova

Summary

The authors performed an opened randomized study of therapeutic efficacy of various medications for bronchoobstructive syndrome (BOS) treatment in different aged children. Sixty nine children aged from 1.5 months to 8 years were observed; they were divided into 2 groups equal in age, demographic and functional parameters according to medications received. Each of the groups was divided into subgroups according to BOS severity. The medications efficacy was scored for the patients' general status, dyspnoea, cough, wheezing, the lung auscultation and for visual and mathematical characteristics of bronchophonogram which are objective parameters.

The data obtained evidence that the inhaled nebulized therapy with the modern bronchodilating drugs, such as Berotec, Salgim, ipratropium bromide, Berodual is effective in most cases (more than 97%): clinical symptoms were solved, the patients' general status and lung function parameters became normal confirmed by normal values of bronchophonography. The nebulized therapy with ipratropium bromide (Atrovent) was reliably shown to be optimal for BOS treatment in infants in term of tolerability, efficiency and safety.

Резюме

Авторами проведено открытое рандомизированное исследование терапевтической эффективности разных медикаментозных комплексов при лечении бронхообструктивного синдрома (БОС) у детей различных возрастных групп. Под наблюдением находилось 69 детей в возрасте от 1,5 мес до 8 лет, которые в зависимости от получаемых медикаментозных комплексов были разделены на 2 группы, идентичные по возрастно-демографическим и функциональным показателям. В каждой группе были выделены подгруппы соответственно степени тяжести БОС. Эффективность лекарственных средств оценивалась (в баллах) по субъективной выраженности клинических симптомов (общее состояние, одышка, кашель, дистанционные хрипы, аускультативная картина в легких), а также по объективному критерию — визуальной и математически рассчитанной характеристике бронхофонограммы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ингаляционная небулайзерная терапия современными бронхолитическими средствами (беротек или сальгим, ипратропиум бромида, беродуал) является в большинстве случаев (более 97%) эффективной: купировались клинические симптомы при нормализации общего состояния пациентов и восстановлении функции внешнего дыхания, подтвержденного нормальными показателями бронхофонографии. Достоверно показано, что небулайзерная терапия ипратропиума бромидом (атровент) оптимальна при лечении БОС у детей раннего возраста с точки зрения эффективности, переносимости и безопасности.

Респираторные заболевания имеют наибольший удельный вес в структуре инфекционной заболеваемости детей (по данным официальной статистики от 50 до 73%). Известно, что часто болеющие респираторными инфекциями дети составляют группу риска по развитию бронхитов, бронхолитов, включая их обструктивные формы. В последние годы наблюдается смещение начала обструктивных состояний нижних дыхательных путей на более ранний возраст. Повторные эпизоды бронхиальной обструкции в этом возрасте могут усугублять бронхиальную гиперреактивность и создают

предпосылки для развития генерализованной реакции повышенной чувствительности с формированием рецидивирующих форм бронхитов и бронхиальной астмы. Исходя из этого, поиск оптимальных медикаментозных средств, восстанавливающих в короткие сроки нарушенную проходимость бронхов, является весьма актуальной проблемой для педиатров-пульмонологов. По современным представлениям, средствами первой линии при купировании БОС, согласно его основным патогенетическим механизмам, должны быть β_2 -агонисты короткого действия и/или антихолинергические

Дизайн проведенного исследования

Отбор	Рандомизация 1	Калибровочная доза	Рандомизация 2	Сравнительная оценка медикаментозных комплексов
Состояние здоровья (БОС)	Произвольная выборка	Алгоритм неотложной терапии	Балансировка групп по нозологической форме	Атровент Беродуал + базисные средства Эуфиллин
Возраст	Балансировка групп по полу, тяжести БОС			Эуфиллин + преднизолон

препараты. Известно также, что эффективность лечения зависит не только от того, какие медикаментозные средства назначались при БОС, но и какой способ их доставки применялся. Ингаляционный путь введения наиболее целесообразен при лечении заболеваний респираторной системы, однако дозированные аэрозольные ингаляторы бронхолитиков не всегда удается использовать у детей раннего возраста, даже при наличии маски или спейсера.

В связи с этим в последнее время широкое распространение в неотложной помощи БОС независимо от его генеза получает небулайзерная терапия. К преимуществам последней относятся простота и удобство выполнения, отсутствие необходимости координации вдоха и ингаляции, получение аэрозоля с оптимальной величиной частиц менее 5 мкм, создание высокой депозиции лекарственного вещества в дыхательных путях. Однако до настоящего времени небулайзерная терапия в педиатрической практике используется недостаточно широко. В данной работе приведен анализ эффективности небулайзерной терапии современных бронхолитиков у детей раннего возраста при купировании БОС различного генеза в условиях стационара. Программа исследования представлена в табл. 1

Под наблюдением находилось 69 детей доставленных в детскую клинику скорой помощи по поводу обструктивного синдрома с февраля по май 2001 г. В возрастном аспекте преобладали дети раннего возраста (табл. 2), у которых БОС, как правило, имел тенденцию к рецидивам. Развившееся нарушение бронхиальной проходимость у наблюдаемых детей было обусловлено в 48,9% случаев (37 детей) обструктивным бронхитом, бронхиолитом у 18 пациентов и обострением бронхиальной астмы в 20,3% случаев

Таблица 2

Распределение включенных в исследование детей по возрасту (n=69)

Возраст	0—3 мес	4—6 мес	7—12 мес	13—23 мес	2 года—6 лет	Старше 6 лет
Число больных	4	9	18	16	17	5

(14 детей). Верификация диагноза проводилась по комплексу общепринятых критериев: все дети при поступлении имели явные признаки бронхиальной обструкции (экспираторную одышку, малопродуктивный кашель, диффузные физикальные изменения в легких при аускультации). Выраженность клинических симптомов БОС оценивали по 4-балльной шкале (табл. 3). Нарушения бронхиальной проходимость были подтверждены объективными функциональными методами (бронхофонография и/или спирометрия). Для проведения анализа эффективности лечения пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю составили 48 детей, у которых терапия БОС проводилась современными медикаментозными комплексами (атровент или беродуал + базисные противовоспалительные средства). Пациенты 2-й группы (21) получали традиционный комплекс, основу которого составлял эуфиллин или эуфиллин в сочетании с парентеральным введением преднизолона. При назначении терапии учитывалась степень выраженности синдрома бронхиальной обструкции по клиническим симптомам и функциональным изменениям на бронхофонограмме или спирограмме. По степени тяжести 52 (75,4%) ребенка имели обструктивный синдром средней степени тяжести, ос-

Таблица 3

Оценка клинических симптомов БОС (в баллах)

Балл	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 активность ребенка	Вызывают пробуждение 2 раза и более за ночь
4	Выражены большую часть дня, нарушают нормальную активность ребенка	Значительно нарушают сон

		Тяжелый БОС
		многократные через небулайзер
Легкий БОС	Среднетяжелый БОС	беродуал каждые 4-6 ч
однократные	повторные через небулайзер	стероиды парентерально или через небулайзер
бронхолитики (атровент или β ₂ -агонисты)	беродуал каждые 6 ч	зуфилли 5-8 мг/кг внутривенно капельно каждые 8 ч

Рис.1. Алгоритмический подход к ингаляционному лечению БОС.

тальные (24,6%) — тяжелый. Алгоритм неотложной помощи и последующей интенсивной терапии наблюдаемых детей представлен на рис.1.

Ингаляции лекарственных средств у детей 1 группы проводились с помощью небулайзеров *Pari Junior Boy* (Германия), максимально приспособленных для низких объемов дыхания детей раннего возраста. Для небулайзерной терапии использовались специальные растворы бронхолитиков, не вызывающие повреждения слизистой бронхов и альвеол, а аэрозольные частицы,

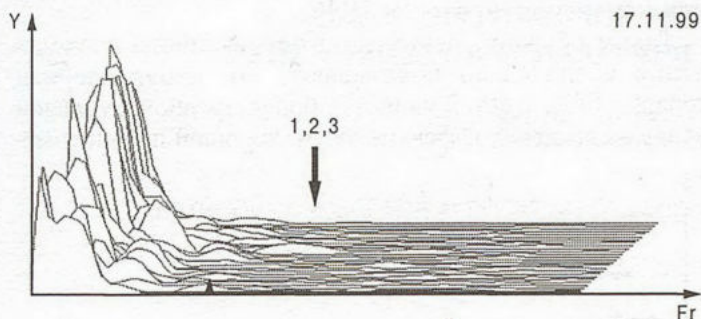


Рис.2. Пример бронхофонограммы ребенка Ч., первый день лечения с бронхиальной обструкцией средней тяжести.

1 — звуковые колебания фиксируются в высокочастотной области (выше 5 кГц),
2 — звуковые колебания фиксируются постоянно, 3 — амплитуда звуковых коле-

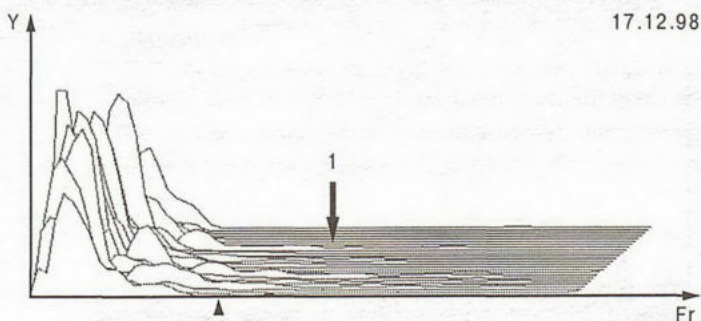


Рис.3. Пример бронхофонограммы ребенка Д., 3-й день лечения с обструктивными нарушениями легкой степени.

1 — звуковые колебания невысокой амплитуды фиксируются в высокочастотной области (выше 5 кГц).

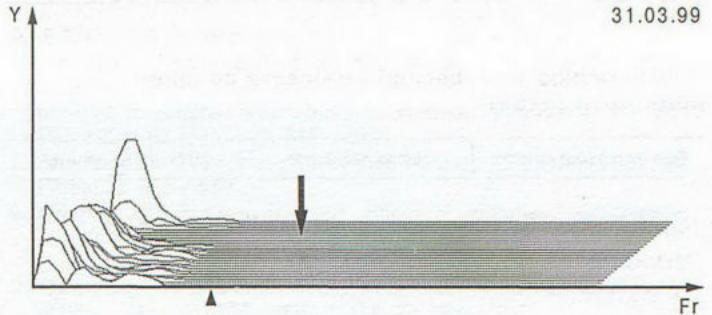


Рис.4. Пример бронхофонограммы ребенка П., 6-й день болезни без обструктивных нарушений.

1 — звуковые колебания не фиксируются в высокочастотной области (выше 5 кГц).

которых сохраняли все терапевтические свойства лекарственного вещества. Атровент (ипратролиума бромид) назначали, как правило, в дозе 10—12 капель на ингаляцию 3—4 раза в сутки. Беродуал (ипратролий/фенотерол) у детей до года 1—2 капли на 1 кг на ингаляцию до 4 раз в сутки, после года 10—15 капель 3—4 раза в день. Порядок и объем терапии БОС зависел от степени тяжести и всегда подчинялся следующим общим принципам:

- оценивалось состояние больного и проводилась балльная оценка выраженности симптомов,
- уточнялось ранее проводимое лечение (количество доз бронхолитиков, путь их введения и время, прошедшее с момента последнего приема),
- объем терапии соответствовал тяжести бронхиальной обструкции (см. алгоритм). В динамике наблюдения тяжесть могла быть пересмотрена,
- мониторировались клинические симптомы и параметры бронхофонографии и/или спирометрии (исходно, на фоне терапии в 1, 3—5 и 7—10-й дни).

В случае легкой выраженности БОС на догоспитальном этапе больным назначался β-агонист короткого действия в виде дозированного аэрозоля с помощью аэроочамбера или другого спейсера. При необходимости ингаляции повторяли с помощью небулайзера раствором атровента.

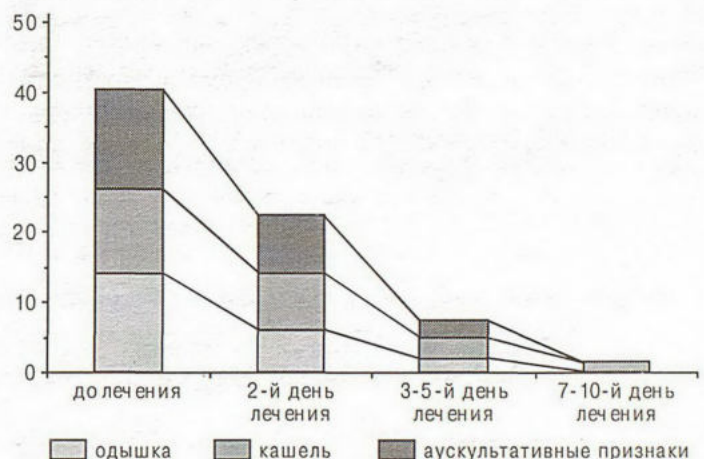


Рис.5. Динамика основных клинических симптомов на фоне лечения атровентом.

Таблица 4

Эффективность ингаляций атровента со слов родителей (n=69)

Оценка эффективности	Число пациентов	Процент пациентов
Полное	56	81,2
Частичное	13	18,8
Отсутствует	—	—

При нестабильном состоянии и недостаточном эффекте больного госпитализировали и дальнейшее лечение проводили согласно выше приведенного алгоритма (рис.4). Основным раствором для небулирования в этом случае был комплексный препарат беродуал.

При углубленном анализе основных параметров у большинства больных (68,3%) со среднетяжелым течением БОС симптомы обструкции были купированы к 3—5-му дню. Однако при полном регрессе клинических симптомов на бронхофонограмме (рис.2,3,4) нарушения бронхиальной проходимости сохранялись более длительно, что требовало продолжения бронхолитической терапии еще 4—5 дней.

У пациентов с тяжелыми проявлениями бронхиальной обструкции клинические симптомы подвергались обратной динамике медленней. Почти у половины наблюдаемых (47,5%) к 3-му дню наблюдалось уменьшение симптомов до 3—4 баллов, а к 5—7-му дню клинические показатели были выражены 1—2 баллами. Аускультативные изменения в легких в этот период не выявлялись. Однако на бронхофонограмме, как правило, нарушения легкой бронхиальной проходимости регистрировались до 10-го дня болезни. На рис.5 представлена в обобщенном виде динамика основных клинических симптомов на фоне небулайзерной терапии БОС различной степени тяжести.

Ретроспективно проведена оценка переносимости и эффективности небулайзерной терапии бронхолитиков (атровент, беродуал) у детей 1-й группы (табл.4,5,6).

Следует отметить, что, по мнению родителей и врачей, эффективность небулирования указанными растворами достаточно высока. Так, в 97,2% случаев врачи регистрировали результат лечения как “отличный” или “хороший”. В то же время имеет место хорошая переносимость антихолинергических препаратов (95,6% не отмечали побочных эффектов или нежелательных реакций).

Таблица 5

Врачебная оценка небулайзерной терапии БОС (n=69)

Оценка эффективности	Число пациентов	Процент пациентов
Отличная	36	52,2
Хорошая	31	44,9
Низкая	2	2,9

Таблица 6

Врачебная оценка переносимости (n=53)

Оценка переносимости	Число пациентов	Процент пациентов
Хорошая	66	95,6
Удовлетворительная	3	4,4
Плохая	—	—

Нами проведен также сравнительный анализ симптомов и изменений на бронхофонограмме у детей 2-й группы на фоне парентерального введения при БОС эуфиллина в сочетании последнего с преднизолоном. Отчетливой достоверной разницы по совокупности клинических симптомов не наблюдалось. Однако длительность изменений (в баллах) была более выражена при терапии эуфиллином (приблизительно в 1,3 раза, а нарушения проходимости бронхов на бронхофонограмме у детей этой группы была в 1,6 раза выше, чем в 1-й группе (рис.6,7)).

Обращает на себя внимание и факт значительного процента побочных эффектов или реакций на фоне лечения производными метилксантиновой группы. Так, более 22% детей, получавших эуфиллин, отмечали гастроинтестинальные, кардиоваскулярные нарушения или изменения со сторон ЦНС.

Таким образом, результаты проведенного исследования убедительно показывают, что небулайзерная терапия БОС у детей является более предпочтительной ввиду ее высокой эффективности, хорошей переносимо-

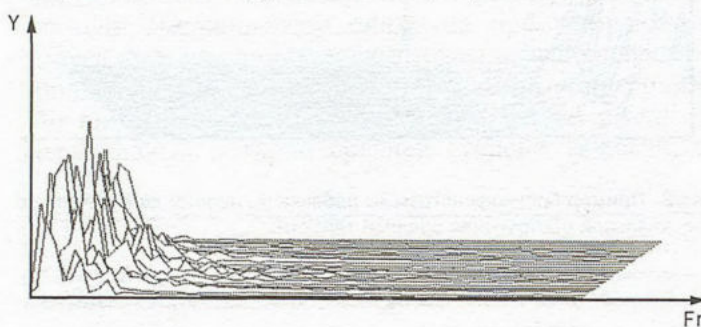


Рис.6. Бронхофонограмма ребенка К., со среднетяжелой обструкцией на фоне терапии эуфиллином, 8-й день лечения.

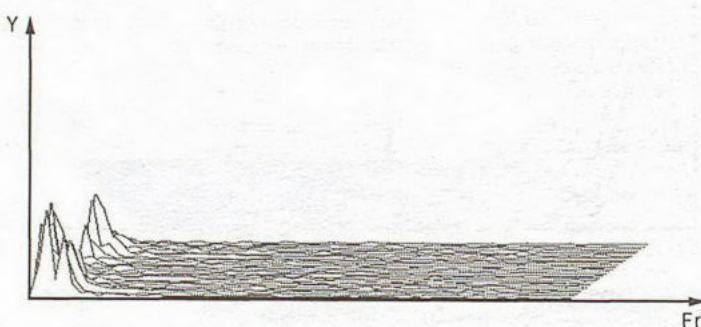


Рис.7. Бронхофонограмма ребенка П., 10-й день терапии эуфиллином. Исходно со среднетяжелым БОС.

сти и легкости выполнения. Небулирование современных бронхолитических средств снижает потребность в парентеральном введении эуфиллина. Все вышеперечисленное обосновывает необходимость более широкого использования антихолинергических препаратов в качестве стартовых при купировании синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Геппе Н.А.* Небулайзерная терапия при бронхиальной астме у детей. Пульмонология 1999; 2: 42—48.
2. Неотложная терапия бронхиальной астмы у детей: Пособие для врачей / Геппе Н.А., Коростовцев Д.С., Малахов А.Б и др.; Под ред. А.А.Баранова. М.; 1999.
3. *Середа Е.В.* Современная терапия при бронхитах у детей. Детский доктор 1999; 2: 30—32.
4. *Beck R.* Use of ipratropium bromide by inhalation in treatment of acute asthma in children. Arch. Pediatr. 1995; 2 (suppl.2): 145S—148S.
5. *Bisgaard H.* Patient-related factors in nebulized drug delivery to children. Eur. Respir. Rev. 1997; 51 (7): 376—377.
6. *Jedrys U., Kurzawa R. et al.* Evaluation of the bronchodilatory activity of berodual and its components: fenoterol and ipratropium bromide in children with bronchial asthma. Pneumonol. Allergol. Pol. 1994; 62 (11—12): 615—622.
7. *Muers M.F.* Overview of nebuliser treatment. Thorax 1997; 52 (suppl.2): s25—s30.
8. *Quershi F., Pestian J. et al.* Effect of nebulized ipratropium bromide on the hospitalization rates of children with asthma. N. Engl. J. Med. 1998; 339 (5): 1030—1035.
9. *Rubin B.K., Albers G.M.* Use of anticholinergic bronchodilation in children. Am. J. Med. 1996; 100 (1a): 49s—53s.
10. *Schuh S., Johnson D.W., Callahan S. et al.* Efficacy of frequent nebulizer ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe asthma. J. Pediatr. 1995; 126 (4): 639—645.
11. *Watson W.A., Becker A.B., Simons F.E.* Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution, and their combination administered by nebulizer and face mask to children with acute asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1988; 82 (6): 1012—1018.

Поступила 26.10.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.248-053.2-085.234

С.В.Лукьянов, А.С.Духанин, Е.В.Середа, О.Ф.Лукина, Ю.Б.Белюсов

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛА) ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Российский государственный медицинский университет,
НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, Москва

PATHOGENIC BASIS FOR APPLICATION OF FENSPIRID (ERESPAL) IN BRONCHIAL ASTHMA CHILDREN

S.V.Lukjanov, A.S.Dukhanin, E.V.Sereda, O.F.Lukina, Yu.B.Belousov

Summary

We observed 31 children received fenspirid (Erespal) including 15 bronchial asthma children (the study group) and 16 children with chronic non-specific inflammatory bronchopulmonary diseases (the comparative group).

The bronchial asthmatic children showed increased H₁-receptors sensitivity for histamine accompanied by exceeded intracellular calcium ion concentration as a response to the histamine stimulation. They also showed an increase of α_1 -adrenoreceptors number. Meantime the intracellular calcium ion concentration arise less than it was in the children with chronic non-specific inflammatory bronchopulmonary diseases under the noradrenaline stimulation.

Against the background of treatment with fenspirid (Erespal) the H₁-histamine receptors sensitivity as well as calcium ions response to histamine and noradrenalin stimulations decreased in the bronchial asthma children and the similar events appeared in less degree after the histamine stimulation in children with chronic inflammatory bronchopulmonary diseases. Simultaneously clinical bronchial obstruction signs solved and lung function improved.

Резюме

Под наблюдением находился 31 ребенок, получавший фенспирид (эrespал), в том числе 15 детей с бронхиальной астмой (основная группа) и 16 детей с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями (группа сравнения).

У детей с бронхиальной астмой имела место повышенная чувствительность H₁-рецепторов к гистамину, сопровождающаяся чрезмерным увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция в ответ на стимуляцию гистамином. У детей с бронхиальной астмой отмечалось повышение количества α_1 -адренорецепторов. Однако увеличение концентрации ионов кальция в клетках при их стимуляции

норадреналином у них было выражено слабее, чем у детей с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями.

На фоне лечения фенспиридом (эреспалом) происходило снижение чувствительности H_1 -гистаминовых рецепторов у детей с бронхиальной астмой и уменьшение выраженности кальциевого ответа на стимуляцию гистамином и норадреналином при бронхиальной астме и, в меньшей степени, на стимуляцию гистамином при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях. Это сопровождалось уменьшением клинических симптомов бронхообструкции и улучшением функции внешнего дыхания.

По современным представлениям в основе патогенеза бронхиальной астмы лежит хроническое аллергическое воспаление слизистой оболочки бронхов [3].

Фенспирид (эреспал) представляет собой лекарственное средство, оказывающее противовоспалительное действие на бронхи [9]. Он снижает тонус гладкой мускулатуры бронхов, усиливает мукоцилиарный транспорт, снижает миграцию нейтрофилов и макрофагов. Препарат подавляет как раннюю (сосудистую), так и позднюю (клеточную) фазы воспаления. Механизм действия фенспирида обусловлен влиянием на рецепторы, а также опосредованным влиянием на обмен мембранных фосфолипидов, что приводит к уменьшению синтеза простагландинов, лейкотриенов и некоторых цитокинов [8].

Во-первых, фенспирид блокирует H_1 -рецепторы гистамина, препятствуя проявлению его эффектов, таких как спазм гладкой мускулатуры бронхов и отек их слизистой оболочки [12]. При этом происходит также уменьшение содержания цГМФ в клетке, что способствует снижению поступления ионов кальция в цитоплазму.

Во-вторых, фенспирид блокирует α_1 -адренорецепторы, что приводит к ингибированию АТФазы, уменьшению распада АТФ и образованию аденозина, оказывающего бронхоконстрикторное действие, увеличению синтеза цАМФ в клетке [8]. Это ведет к снижению поступления ионов кальция в клетку и уменьшению высвобождения медиаторов аллергии.

В-третьих, фенспирид, уменьшая поступление ионов кальция внутрь макрофагов и тучных клеток, снижает активность фосфолипазы A_2 и липооксигеназы. В результате этого уменьшается образование из арахидоновой кислоты лейкотриенов и простагландинов, оказывающих провоспалительный эффект. Кроме того, фенспирид ингибирует образование таких участвующих в воспалении цитокинов, как фактор некроза опухоли α [11].

Тем не менее основным в механизме действия фенспирида считается его способность блокировать H_1 -гистаминовые и α_1 -адренорецепторы.

В то же время стимуляция этих рецепторов может быть одной из причин бронхообструктивного синдрома при бронхиальной астме и хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях [6].

Важнейшим передаточным звеном для активизации многих внутриклеточных процессов являются ионы кальция. На роли изменения концентрации ионов кальция в клетке основана "кальциевая" гипотеза гиперреактивности бронхов при бронхиальной астме [3]. Одним из показателей эффективности лекарственных веществ, действующих через рецепторный аппарат

клетки, может быть их влияние на внутриклеточную концентрацию ионов кальция [1]; к таким препаратам относится, в частности, фенспирид.

Описанный механизм действия фенспирида изучался в основном в экспериментальных условиях [9,12]. До настоящего времени исследований влияния фенспирида на функциональное состояние клеточных рецепторов и внутриклеточный кальциевый обмен у детей с бронхиальной астмой и бронхообструктивным синдромом другого генеза не проводилось. В клинических условиях в России фенспирид применялся главным образом при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей [2], острых, рецидивирующих и хронических бронхитах [4,7]. Об использовании этого препарата при бронхиальной астме имеются лишь единичные сообщения.

Целью нашей работы явилось исследование влияния фенспирида (эреспала) на H_1 -гистаминовые и α_1 -адренергические рецепторы у детей с бронхиальной астмой и хроническими бронхолегочными заболеваниями, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом.

Клинические наблюдения включали 31 ребенка от 4 до 15 лет. Основную группу составили 15 детей с бронхиальной астмой. В группу сравнения вошло 16 детей с хронической пневмонией, т.е. хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями, у которых ведущим клиническим проявлением являлось обострение хронического бронхита, протекающего с бронхообструктивным синдромом. Все дети получали фенспирид (эреспал® фирмы "Сервье", Франция) в виде сиропа по 30—60 мг 2 раза в день в течение 2—3 нед (из расчета 4 мг/кг в сутки). Другие лекарства с антигистаминным или адренолитическим эффектом не применялись. До и после лечения фенспиридом выполнялись следующие исследования.

Оценка клинического статуса

Клиническое обследование включало оценку выраженности бронхообструктивного синдрома (БОС): отсутствие БОС, единичные сухие хрипы при форсированном выдохе (минимальный БОС), рассеянные сухие хрипы (умеренный БОС), удлиненный выдох, сухие свистящие и влажные хрипы в сочетании с одышкой (значительный БОС).

Исследование функции внешнего дыхания

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) вычисляли по кривой поток — объем форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на приборе "Мастер-Скрин" (фирма "Ерих Егер", Германия). Кроме ФЖЕЛ, они включали объем форсированного выдоха

Влияние фенспирида на функциональное состояние H_1 -гистаминовых и α_1 -адренергических рецепторов лейкоцитов у детей с бронхиальной астмой (БА)

Нозологическая форма	форма Ca^{2+} - базальный, нМ	Ca^{2+} - стимулированный гистамином, нМ	Ca^{2+} - стимулированный норадреналином, нМ	Кд (3H -гистамин), нМ	$V_{\max}$ (3H -гистамин), фМ/мг белка	Кд (3H -празозин), нМ	$V_{\max}$ (3H -празозин), фМ/мг белка
БА (до лечения, $n=15$)							
<i>M</i>	95	458	195	14	224	59	249
<i>SD</i>	20	75	34	4	56	17	58
<i>mt</i>	10	38	17	2	28	9	29
БА (после лечения, $n=15$)							
<i>M</i>	102	351	128	20	258	61	239
<i>SD</i>	36	60	42	9	75	21	51
<i>mt</i>	18	31	21	5	38	10	26
<i>p</i>	0,29	0,000001	0,00004	0,006	0,097	0,41	0,32

за первую секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно (ИТ), пиковую объемную скорость выдоха (ПСВ), максимальную объемную скорость в точках прохождения кривой через ординаты, соответствующие 25, 50 и 75% ЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅).

Для исследования H_1 -гистаминовых, α_1 -адренергических рецепторов и концентрации ионов кальция в лейкоцитах утром натощак из локтевой вены брали 10 мл крови в пробирку с 1 мл 10% раствора Na_2 ЭДТА. Для оценки связывающей способности H_1 -гистаминовых рецепторов полиморфно-ядерных лейкоцитов и α_1 -адренорецепторов моноцитов периферической крови применяли радиолигандный метод, основанный на конкурентном связывании H^3 -гистамина и H^3 -празозина с не мечеными гистамином и празозином соответственно. Определяли число мест связывания ($V_{\max}$), т.е. количество (концентрацию) рецепторов лейкоцитов и константу диссоциации (Кд), характеризующую степень сродства (аффинность, чувствительность) рецепторов к лигандам. Исследовали также базальный и стимулированный гистамином и норадреналином уровень ионов кальция соответственно в полиморфно-ядерных лейкоцитах и моноцитах.

Изучение специфического связывания лигандов H_1 -гистаминовых рецепторов с полиморфно-ядерными лейкоцитами

Пробы отмытых полиморфно-ядерных лейкоцитов (концентрация клеток $2-5 \cdot 10^6$ /мл) инкубировали с 3H -гистамином (10 нмоль/л) 15—20 мин при комнатной температуре в общем объеме 200 мкл в присутствии возрастающих концентраций немеченого гистамина (до конечной концентрации $10^{-8}-10^{-3}$ М в среде инкубации). После инкубации 100 мкл суспензии переносили в пластиковые пробирки и клетки осаждали центрифугированием при 10 000 *g* в течение 2 мин.

Специфическое связывание гистамина вычисляли как разницу между количеством связанного клетками гистамина в отсутствии и присутствии 100-кратного

избытка немеченых лигандов H_1 -рецепторов (пириламидина малеата и ципрогептадина).

По окончании инкубации аликвоты проб (100 мкл) быстро переносили на фильтры GF/C "Whatman" и дважды отмывали 2 мл НЕРЕС-буфера при температуре 4°C. Фильтры помещали во флаконы со сцинтилляционной жидкостью для определения содержания меченого 3H -гистамина методом жидкостной радиометрии.

Оптимальное время инкубации и концентрацию клеток определяли в предварительных экспериментах.

Изучение специфического связывания лигандов α_1 -адренергических рецепторов с моноцитами

Пробы отмытых моноцитов (концентрация клеток $2-5 \cdot 10^6$ /мл) инкубировали с 3H -празозином (10 нмоль/л) 15—20 мин при комнатной температуре в общем объеме 200 мкл в присутствии возрастающих концентраций немеченого празозина (до конечной концентрации $10^{-8}-10^{-3}$ М в среде инкубации). После инкубации 100 мкл суспензии переносили в пластиковые пробирки и клетки осаждали центрифугированием при 10 000 *g* в течение 2 мин. Последующие процедуры проводили аналогично описанной выше схеме.

Жидкостная сцинтилляционная радиометрия

В основе метода лежит свойство β -частиц вызывать сцинтилляцию веществ в специальных средах, что дает возможность с большой эффективностью регистрировать β -излучение, обладающее малой энергией.

Для регистрации радиоактивности образец на фильтре помещали в 5 мл сцинтилляционной жидкости. Ее состав: РРО (2,5-дифенилоксазол) — 4 г, РОРОР (1,4-бис-2-метил-5-фенилоксазолилбензол) — 0,4 г, толуол — до 1 л. Смесь тщательно перемешивали и радиоактивность образца регистрировали на жидкостном сцинтилляционном радиометре SL-30 "Intertech-nique" (Франция). Эффективность счета для 3H составляла 20—25%, для ^{14}C — 70% (в среднем).

Влияние фенспирида на функциональное состояние H_1 -гистаминовых и α_1 -адренергических рецепторов лейкоцитов у детей с хронической пневмонией (ХП)

Нозологическая форма	Ca^{2+} -базальный, нМ	Ca^{2+} -стимулированный гистамином, нМ	Ca^{2+} -стимулированный норадреналином, нМ	Кд (3H -гистамин), нМ	$V_{\max}$ (3H -гистамин), фМ/мг белка	Кд (3H -празозин), нМ	$V_{\max}$ (3H -празозин), фМ/мг белка
ХП (до лечения, $n=16$)							
<i>M</i>	103	350	241	18	223	57	208
<i>SD</i>	19	52	45	6	54	15	44
<i>mt</i>	9	26	22	3	26	7	22
ХП (после лечения, $n=16$)							
<i>M</i>	106	317	229	22	248	53	213
<i>SD</i>	25	49	52	9	67	21	69
<i>mt</i>	12	24	25	4	33	10	34
<i>p</i>	0,28	0,03	0,07	0,074	0,155	0,23	0,37

Исследование внутриклеточной концентрации ионов кальция

Внутриклеточную концентрацию ионов кальция определяли с помощью флуоресцентного индикатора — зонда ФУРА-2/АМ [5]. Данное вещество в силу своей гидрофобности проникает через мембрану клетки в цитоплазму, где под действием эстераз гидролизует до тетракислоты. При взаимодействии с кальцием резко меняется конформация этого соединения, что отражается в изменении параметров флуоресценции. К образцу клеток объемом 3 мл (50 млн/мл) добавляли раствор ФУРА-2/АМ в диметилсульфоксиде до конечной концентрации 6 мкМ и инкубировали при 25°C в течение 40 мин. Затем клетки дважды отмывали HEPPES-буфером следующего состава: NaCl 140 мМ, KCl 5 мМ, MgSO₄ 1 мМ, глюкоза 5 мМ, Na₂HPO₄ 1 мМ, CaCl₂ 1 мМ, HEPPES 10 мМ. 2 мл суспензии клеток (3 млн/мл) помещали в ячейку спектрофлуориметра "Hitachi MPF-3", термостатируемую при 37°C. Длина оптического пути составляла 1 см, ширина щелей — 6 и 8 нм, длины волн возбуждения — 350 и 385 нм, регистрации — 500 нм. Концентрация ионов кальция пропорциональна отношению концентраций связанной и свободной форм зонда. Ее рассчитывали на основании измерений при двух длинах волн возбуждения (F_1 и F_2), используя следующую формулу: $[Ca^{2+}] = K_d (R - R_{\min}) / (R_{\max} - R_{\min})$, где $R = F_1/F_2$, F_1 — интенсивность флуоресценции, регистрируемая при 500 нм, длина волны возбуждения 350 нм, F_2 — интенсивность флуоресценции, регистрируемая при 500 нм, длина волны возбуждения 385 нм, K_d — равновесная константа диссоциации комплекса зонда ФУРА-2 с кальцием при pH 7,35 (K_d 225 нМ). Для определения параметров $R_{\max}$ и $R_{\min}$ необходимо соблюсти условие, когда практически весь зонд находится в связанном и свободном состоянии соответственно. Для определения $R_{\max}$ цитоплазматическую мембрану лейкоцитов, содержащихся в среде с насыщающей для ФУРА концентрацией ионов кальция (более 1000 Кд), разрушают

40 мкМ дигитонином. $R_{\min}$ определяют, добавляя после этого 5 мМ MnCl₂, который вытесняет ионы кальция из комплекса с красителем.

В результате проведенных исследований обнаружено, что при равном количестве H_1 -рецепторов их чувствительность к гистамину при бронхиальной астме достоверно выше, чем при хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях (константа диссоциации в среднем 14 и 18 нМ соответственно). При сходной базальной концентрации ионов кальция в полиморфно-ядерных лейкоцитах, концентрация ионов кальция, стимулированная гистамином, при бронхиальной астме также достоверно выше, чем при хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях (в среднем 458 и 350 нМ соответственно) — табл.1,2.

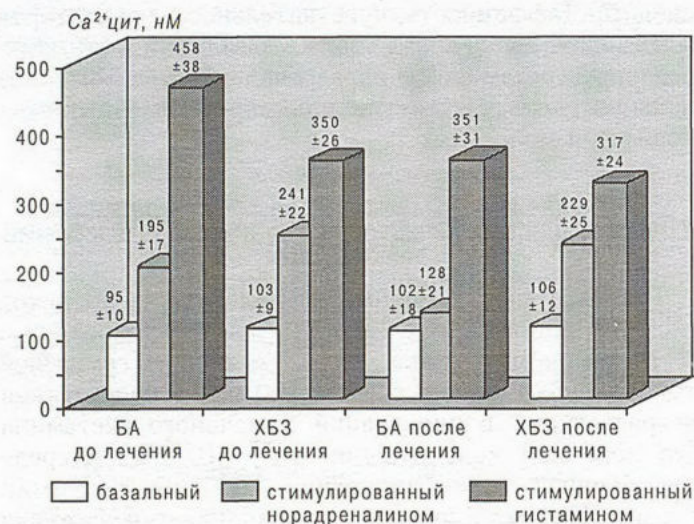


Рис. 1. Влияние фенспирида на базальную и стимулированную гистамином и норадреналином концентрацию Ca^{2+} в лейкоцитах у детей с бронхиальной астмой (БА) и хроническими бронхолегочными заболеваниями (ХБЗ).

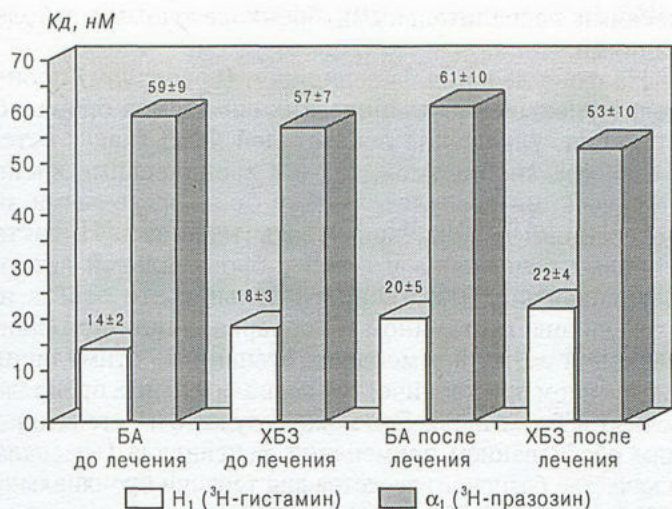


Рис.2. Влияние фенспирида на чувствительность (Kd) H₁-гистаминовых и α₁-адренергических рецепторов лейкоцитов детей с бронхиальной астмой (БА) и хроническими бронхолегочными заболеваниями (ХБЗ).

На фоне лечения фенспиридом (эреспалом) (табл.1,2) у всех детей наблюдалось статистически значимое снижение стимулированной гистамином концентрации ионов кальция (в среднем на 107 нМ при бронхиальной астме и на 33 нМ при хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях), и только у детей с бронхиальной астмой отмечалось статистически значимое повышение константы диссоциации H₁-гистаминовых рецепторов (до 20 нМ), т.е. снижение их чувствительности к гистамину.

Кроме того, у детей с бронхиальной астмой обнаружено статистически достоверное увеличение количества

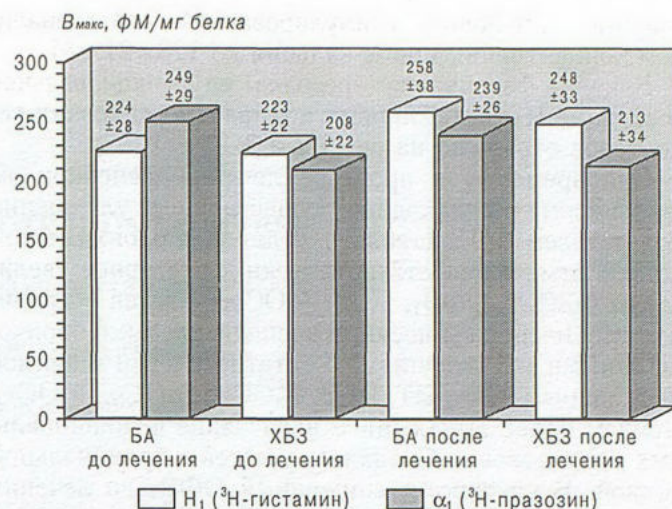


Рис.3. Влияние фенспирида на количество (B_{макс}) H₁-гистаминовых и α₁-адренергических рецепторов лейкоцитов у детей с бронхиальной астмой (БА) и хроническими бронхолегочными заболеваниями (ХБЗ).

α₁-адренорецепторов по сравнению с детьми с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями (249±29 фМ/мг против 208±22 фМ/мг). Это сопровождалось статистически достоверным снижением стимулированной норадреналином концентрации ионов кальция в клетках (195±17 нМ при бронхиальной астме против 241±22 нМ при хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях).

На фоне лечения фенспиридом (эреспалом) у детей с бронхиальной астмой наблюдалось статистически

Таблица 3

Влияние фенспирида на показатели ФВД

Показатели	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ИТ	ПСВ	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅
Бронхиальная астма до лечения (n=13)							
M	95,1	81,1	91,2	81,2	77,1	74,3	74,8
SD	19,6	22,1	91,2	25,0	32,6	33,9	39,0
mt	10,7	12,0	49,6	13,6	17,7	18,4	21,2
Бронхиальная астма после лечения (n=13)							
M	102,8	94,3	94,5	95,3	88,4	85,3	84,2
SD	21,3	25,3	13,3	30,5	31,8	35,0	31,7
mt	11,6	13,8	7,2	16,6	17,3	19,0	17,2
p	0,0232	0,0028	0,0510	0,0021	0,0726	0,0111	0,0780
Хроническая пневмония до лечения (n=16)							
M	86,7	74,4	92,8	91,5	75,8	62,1	56,2
SD	18,2	17,2	7,7	22,9	18,3	22,1	29,9
mt	8,9	8,4	3,8	11,2	9,0	10,8	14,6
Хроническая пневмония после лечения (n=16)							
M	91,2	80,2	96,2	100,2	84,6	72,4	66,0
SD	13,9	12,8	7,6	20,8	22,0	21,4	23,6
mt	6,8	6,3	3,7	10,2	10,8	10,5	11,6
p	0,074	0,043	0,022	0,020	0,038	0,021	0,030

значимое снижение стимулированной норадреналином концентрации ионов кальция до 128 ± 21 нМ.

Влияние фенспирида (эrespала) на функциональное состояние H_1 -гистаминовых и α_1 -адренергических рецепторов отражено на рис.1,2 и 3.

Одновременно в процессе лечения фенспиридом (эrespалом) происходило существенное улучшение показателей ФВД (табл.3): у детей с бронхиальной астмой отмечалось статистически достоверное увеличение ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПСВ, МОС₅₀, у детей с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями — статистически значимое повышение ОФВ₁, ИТ, ПСВ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅. Причем более выраженное нарастание функциональных параметров наблюдалось у детей с бронхиальной астмой. В частности, сниженный ОФВ₁ до лечения имел место у 7 из 13 детей с бронхиальной астмой и 8 из 16 детей с хронической пневмонией. После лечения фенспиридом (эrespалом) ОФВ₁ ниже нормы сохранялся у 2 детей с бронхиальной астмой и 6 детей с хронической пневмонией.

Терапия фенспиридом (эrespалом) сопровождалась также улучшением состояния и самочувствия больных, выражающимся в исчезновении или уменьшении клинических БОС, в частности в урежении и ослаблении кашля, уменьшении количества хрипов в легких, прекращении одышки. Побочных эффектов фенспирида (эrespала) ни в одном случае не зарегистрировано.

Выводы

У детей с бронхиальной астмой имеет место повышенная чувствительность H_1 -рецепторов к гистамину, сопровождающаяся чрезмерным увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция в ответ на стимуляцию гистамином.

У детей с бронхиальной астмой отмечается повышение количества α_1 -адренорецепторов. Однако увеличение концентрации ионов кальция в клетках при их стимуляции норадреналином у них выражено слабее, чем у детей с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями.

Обнаруженные изменения в состоянии клеточной рецепции могут являться одной из причин гиперреактивности бронхов и БОС, способствовать воспалительному процессу в бронхах у детей с бронхиальной астмой и отчасти у детей с хроническими неспеци-

ческими воспалительными бронхолегочными заболеваниями.

На фоне лечения фенспиридом (эrespалом) происходит уменьшение клинических симптомов бронхообструкции, улучшение показателей ФВД (как у детей с бронхиальной астмой, так и с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями), снижение чувствительности H_1 -гистаминовых рецепторов у детей с бронхиальной астмой и уменьшение выраженности кальциевого ответа на стимуляцию гистамином и норадреналином при бронхиальной астме и в меньшей степени на стимуляцию гистамином при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях. Это может служить патогенетическим обоснованием применения фенспирида (эrespала) в качестве базисного средства для терапии бронхиальной астмы и других хронических бронхообструктивных заболеваний у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдонин Т.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. М.; 1984.
2. Балясинская Г.Л., Попов Д.В. Терапия эrespалом заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Дет. доктор 2000; 3: 27—30.
3. Чучалин А.Г. (ред.). Бронхиальная астма. М.; 1997; т.1.
4. Овчаренко С.И. Противовоспалительная терапия хронического бронхита. Рус. мед. журн. 2001; 9 (5): 201—204.
5. Орлов С.Н., Лабас Ю.А. Концентрация свободного кальция в цитоплазме: Методы регистрации, достижения и артефакты. Биол. мембраны 1989; 9: 901—938.
6. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы. М.; 1999.
7. Баранов А.А., Каганов Б.С. (ред.) Фенспирид (эrespал) в терапии бронхитов у детей. М.; 2001.
8. Advenier C. Fenspiride et relaxation de la musculature tracheo-bronchique — mecanisme d'action. Rhinology 1988; suppl. 4: 67—75.
9. Evard Y., Kato G., Bodinier M.C., Chapelain B. Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (Rev. 2): 93—100.
10. Kips J.C., Joos G.F., Pawells R.A. The effect of fenspiride on the allergen induced airwayresponse in sensitized rats. Eur. Respir. J. 1993; suppl.17: 254.
11. Pipy B., Evard Y. Inflammation experimentale et effets du fenspiride sur les cytokines, les metabolites de l'acide arachidonique et la migration cellulaire. Lettre Pharmacol. 1992; 6 (suppl.7): 13—19.
12. Quartulli F., Pinelli E. et al. Le fenspiride inhibe les repinses induites par l'histamin dans cellulaire epitheliale pulmonaire. Eur. J. Pharmacol. 1998; 348: 297—304.

Поступила 10.10.01

Е.М.Непомнящая, С.Ж.-П.Босенко

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ МЕЗОТЕЛИОМЫ ПЛЕВРЫ

Научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ, Ростов-на-Дону

MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMAS

Е.М.Nepomnyashchaya, S.J.-P.Bosenko

Summary

We performed a clinical-and-morphological analysis of 6 cases of malignant pleural mesotheliomas in 1990 to 1999 years. The diagnosis was made in operated material. It was shown that malignant pleural mesotheliomas constitute 0.6% of all lung carcinomas. Pathognomonic clinical signs of malignant pleural mesotheliomas were not found. Males suffer from this disease more frequent (5 cases) than females (1 case). The patients' age varied between 44—67 years. The tumours had diffuse or papillary histological structures.

Резюме

В работе проведен клинико-морфологический анализ 6 наблюдений злокачественных мезотелиом плевры за 10 лет (1990—1999 гг.), диагностированных на операционном материале. Показано, что злокачественные мезотелиомы плевры по отношению к раковым опухолям легких составляют 0,6%. Клинических патогномоничных симптомов для злокачественных мезотелиом плевры обнаружено не было. Болели преимущественно мужчины — 5, женщин — 1. Возраст больных от 44 до 67 лет. По гистологическому строению опухоли имели диффузный и папиллярный тип.

Мезотелиомы — это опухоли, возникающие из серозных оболочек, которые выстилают внутренние полости человека. По литературным данным, чаще поражаются плевра (57,1%), брюшина (39,1%), перикард (1%) [1,2,6].

В последние годы отмечается тенденция к увеличению выявления мезотелиом. В США ежегодно регистрируется около 1100 новых случаев злокачественных мезотелиом. Подобная ситуация наблюдается в Норвегии, Швеции, Дании, Англии, Австрии, то же относится и к России [2].

Основным этиологическим фактором возникновения и развития злокачественных мезотелиом является асбест. В анамнезе большинства больных отмечается, что эти пациенты имели контакт с асбестом. Пик заболеваемости приходится, как правило, на период 40—50 лет. Асбестовая пыль, содержащая тонкие нити, обычно попадает в легкие и может привести к пневмосклерозу, а также к утолщению плевры и образованию плевральных фиброзных бляшек. Для развития рака легкого или мезотелиомы плевры имеет значение не продолжительность контакта с пылью, а массивность запыления. Между моментом иногда однократного, но массивного запыления, и временем развития мезотелиомы может пройти 20—40 лет [1,8]. Описаны также наблюдения мезотелиомы перикарда, связанные с наличием в легких асбестовых телец и без них [2,3].

При морфологической и клинико-рентгенологической диагностике ранних стадий новообразований серозных оболочек возникают значительные трудности.

По гистогенезу первичные опухоли серозных оболочек подразделяют на 1) опухоли, происходящие из мезотелия, — мезотелиомы и 2) опухоли, развивающиеся из субмезотелиальной ткани. Выделены локализованные и диффузные новообразования [6,7].

В классификации первичных опухолей серозных оболочек [7] субмезотелиальные опухоли делятся на следующие типы: субмезотелиальная фиброма (“локализованная фиброзная мезотелиома”) и фибросаркома (“злокачественная субмезотелиальная фиброзная опухоль”). Диффузные опухоли подразделяются на мезотелиальные и субмезотелиальные [4,5].

Мезотелиальные в свою очередь имеют следующее строение: злокачественная мезотелиома (эпителиальная, тубулопапиллярная, нежелезистая (солидная)); саркоматозная, бифазная, недифференцированная (низкодифференцированная); кистозная злокачественная мезотелиома; папиллярная карцинома брюшины (с вариантами пограничной и высокодифференцированной); редкие варианты диффузной злокачественной мезотелиомы плевры: десмопластический, мелкоклеточный, лимфогистиоцитозный, мезотелиома *in situ*, злокачественная мезотелиома влажной оболочки яичка, локализованная мезотелиома.

Субмезотелиальные опухоли подразделяют на ангиосаркому, эпителиоидную гемангиоэндотелиому.

Гистохимическая характеристика. Нормальные мезотелиальные клетки секретируют гликозаминогликаны, гиалуроновую кислоту, которая действует как



Рис. 1. Флюорограмма больного П.

смазывающее вещество. Неопластический мезотелий сохраняет эту секреторную активность. Окраска муцикармином помогает в дифференциальной диагностике эпителиальных диффузных злокачественных мезотелиом и аденокарцином. Положительная реакция с муцикармином свидетельствует в пользу аденокарциномы.

Главным электронно-микроскопическим признаком паренхиматозных элементов эпителиальной мезотелиомы, так же как и неопухолевого мезотелия, является наличие тонких длинных “кустистых” микроворсинок на поверхности клеток. Характерно обилие тонофиламентов, ориентированных вокруг ядра, невысокий профиль околядерного шероховатого эндоплазматического ретикулума, цитоплазматические агрегаты гликогена, крупные и многочисленные десмосомы, соединяющие опухолевые клетки друг с другом, отсутствие внутриклеточных гранул муцина, окруженных мембраной [7].

Иммуногистохимия. Антитела к промежуточным филаментам имеют очень большую ценность в диагностике опухолей. Среди промежуточных филаментов цитокератины представляются наиболее полезными [7].

Для саркоматозных диффузных злокачественных мезотелиом характерно выраженное диффузное окрашивание всех клеток опухоли, тогда как большинство веретенчатых сарком — цитокератинегативны. Дифференциально-диагностическим признаком мезо-

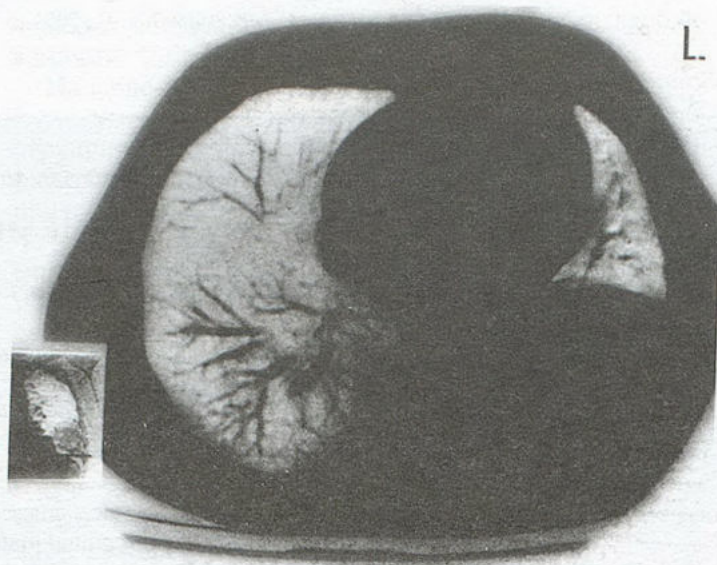


Рис. 2. Рентгенокомпьютерная томограмма больного П.

телиом и опухолей немезенхимального происхождения является различный состав гликопротеинов мезотелиальных и эпителиальных клеток. Для этого используют карциноэмбриональный антиген (CEA), Leu-M1 (CD 15) и др. [1,7].

Лечение мезотелиом хирургическое, при возможности удаление опухоли, лучевая и химиотерапия.

Учитывая все вышеизложенное, целью исследования явилось изучение клинко-морфологических особенностей мезотелиом плевры.

Материалом исследования были истории болезни, биопсийный, операционный материал и протоколы вскрытия за 10 лет (1990—1999 гг.). На секционном материале (596 вскрытий) мезотелиомы плевры не обнаружены. Этот факт также свидетельствует о редкости данной патологии. По отчетам патолого-анатомических отделений Ростова-на-Дону злокачественные мезотелиомы плевры и перикарда на секционном материале встречаются крайне редко.

Ранее нами был опубликован материал о мезотелиомах перикарда [3]. На материале патолого-анатомического отделения Ростовского научно-исследовательского онкологического института за 20 лет (1970—1989 гг.) частота мезотелиом перикарда на секционном материале составила 0,1% (2 наблюдения) на 1771 вскрытие. В последующие 10 лет (1990—1999 гг.) ни одного наблюдения мезотелиомы перикарда мы не встретили. Аналогичная ситуация складывается и с мезотелиомами плевры. За 30 лет (1970—1999 гг.) не отмечено ни одного наблюдения мезотелиомы плевры.

При анализе биопсийного и операционного материала злокачественные мезотелиомы плевры были обнаружены у 6 больных. По отношению к злокачественным опухолям легких (932 наблюдения рака легкого) мезотелиомы составили 0,6%. По полу больные распределялись следующим образом: мужчин 5, женщин 1. Возраст больных составил 41—50 лет 2, 51—60 лет 3, 61—70 лет 1. Надо отметить, что каких-либо специфических симптомов, характерных для мезотелиом,



Рис.3. Макропрепарат мезотелиомы плевры.

в клинической картине отмечено не было. Имели место боль в грудной клетке, одышка, кашель. При рентгенологическом исследовании были выявлены изменения в виде затемнения в легких на ограниченных участках. Во всех наблюдениях диагноз был поставлен только после гистологического исследования биопсийного и операционного материала. В 3 наблюдениях было проведено срочное гистологическое исследование, во время которого было высказано предположение о злокачественной мезотелиоме, а после парафиновой проводки диагноз был подтвержден. У 3 больных операция была закончена торакотомией с биопсией в связи с нерезектабельностью опухоли. В 4 наблюдениях была поражена париетальная плевра, в 2 — висцеральная. Как при поражении париетальной, так и висцеральной плевры был отмечен узловой и диффузный тип роста; опухолевые узлы имели размеры от 4×4 до 12×8 см. При диффузном типе роста плевра была диффузно утолщена. По гистологическому строению мезотелиомы были отнесены к диффузному типу (4) и папиллярному (2). При описании гистологической картины мы пользовались Международной классификацией опухолей мягких тканей [9].

В качестве примера приводим описание больного П., 60 лет. Заболел остро в конце декабря 1999 г., когда появился сухой кашель, лихорадка до 38°C. При обследовании в нижних отделах легкого — ослабленное дыхание. На флюорограмме от 30.12.99 и РКТ от 12.01.2000 в S_{4х}—S_х сегментах нижней доли левого легкого определяется объемное образование, состоящее из 2 узлов 10 и 8 см в диаметре, сливающихся друг с другом. Образование не отделяется от купола диафрагмы, имеет однородную структуру, ровные контуры. По данным РКТ образование исходит из внутренней поверхности грудной стенки. Остальные отделы легких без очаговых изменений. Камеры сердца не расширены.

Рентгенологическое заключение: объемное образование грудной стенки слева с внутригрудным ростом. Возможно, исходит из реберно-диафрагмальной плевры (рис.1,2).

17.01.2000 произведена операция: левосторонняя торакотомия, удаление опухоли. Во время операции обнаружена опухоль размером 16×12 см, спаянная с нижней долей и на ограниченном участке с диафрагмой. Выполнена клиновидная резекция нижней доли и удаление опухоли.

Макропрепарат резецированной доли легкого и опухоли: размер 16×12 см, серовато-белого цвета, плотной консистенции; плевра утолщена до 2,5—3 см, белого цвета, плотной консистенции (рис.3).

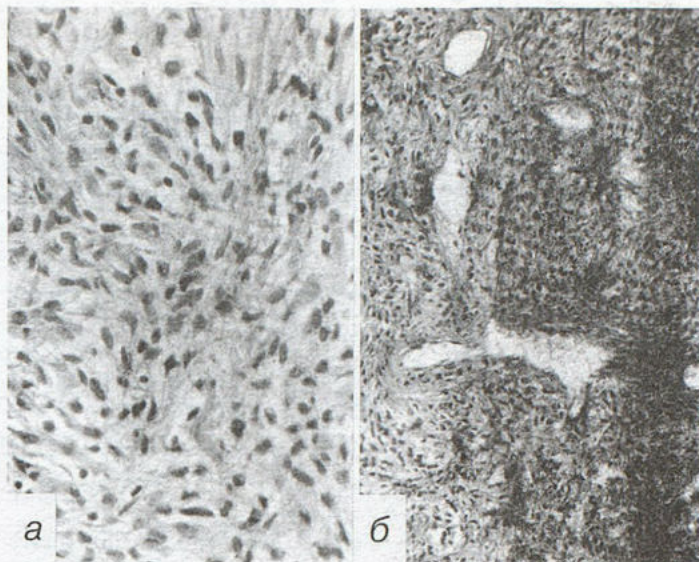


Рис.4. Микроскопические изменения фиброзной мезотелиомы. Клеточный (а) вариант опухоли, в фиброзной строме (б) сосуды синусоидного типа. Окраска гематоксилином и эозином. ×400.

При гистологическом исследовании были обнаружены следующие изменения. Опухолевые клетки были веретенообразной или полигональной формы и имели различное расположение (рис.4,а). Веретенообразные клетки обнаруживали тенденцию к образованию пучкообразных структур. Полиморфизм клеток был нерезко выражен. Опухолевые клетки располагались в плотной волокнистой соединительной ткани. В опухоли среди клеточного компонента располагались сосуды синусоидного типа, выстланные одним слоем эндотелиальных клеток (рис.4,б). Микроскопические изменения позволили поставить диагноз: злокачественная монофазная мезотелиома плевры, фиброзный тип.

Заключение

Описаны 6 наблюдений злокачественных мезотелиом плевры, имевших различное гистологическое строение. По распространенности в 3 наблюдениях опухоли были диффузными, в 3 — очаговыми. Проведенный анализ операционного и секционного материала института за 30 лет (1970—1999 гг.) свидетельствует о том, что злокачественные мезотелиомы плевры являются редкой патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычков М.Б., Шапилов А.К., Иванова Ф.Г., Горбунова В.А. Мезотелиомы плевры и брюшины. Рос. онкол. журн. 1997; 4: 48—51.
2. Лихачев Ю.П., Балдин Д.Г., Зайцева Н.К. и др. О мезотелии и злокачественной мезотелиоме перикарда. Арх. пат. 1999; 61 (2): 11—15.
3. Непомнящая Е.М., Ратнер О.Н. Мезотелиомы перикарда. Сов. мед. 1991; 1: 86—87.
4. Перовицков А.Г., Катенкамп Д., Райхлин Н.Т. Очаговая фиброзная мезотелиома плевры (морфологическое изучение 7 случаев). Арх. пат. 1989; 51 (8): 9—15.
5. Порошин К.К., Крылов Л.М. О морфологии и гистогенезе так называемой фиброзной мезотелиомы (субмезотелиальной фиброме). Там же 1981; 43 (6): 35—39.
6. Смольяников А.В. В кн.: Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов Д.С. (ред.) Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство. 4-е изд. М.: Медицина; 1993; т.1: 327—331.

7. Фоминых И.В., Коваленко В.Л. Морфологические аспекты прижизненной верификации опухолевых поражений плевры. Арх. пат. 1998; 60 (4): 71—74.
8. Enzinger F.M., Weiss S.W. Soft tissue tumors. St. Louis; 1988.

9. Weiss S.W. Histological typing of soft tissue tumours. 2-nd ed. Berlin: Springer Verlag; 1994.

Поступила 28.02.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.9-092:612.071.1]-053.2-085.33

И.А.Тузанкина, Е.В.Власова, С.А.Каргаполов, В.Н.Писклакова, В.Н.Шершнев

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛИЗАТЫ ТОПИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ

Екатеринбургский филиал Института экологии и генетики микроорганизмов,
областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург

TOPIC BACTERIAL LYSATES IN IMMUNE REHABILITATION OF CHILDREN WITH ANTI-INFECTIOUS DEFENCE
DISORDERS

I.A.Tusankina, E.V.Vlasov, S.A.Kargapolov, V.N.Pisklakova, V.N.Shershnev

S u m m a r y

A study was performed to investigate an efficacy of drugs Imudon and IRS19 containing various locally acting bacterial lysates with of the most frequent pathogens of respiratory diseases in children with anti-infectious defence disorders. The drugs were used for immune rehabilitation goal as a monotherapy for 14 days in 38 children suffering from chronic rhinosinusitis, chronic tonsillitis, recurrent bronchitis (IRS19) and 20 children older 10 years with chronic tonsillitis and pharyngitis (Imudon). Clinical and laboratory examination was conducted twice: before the therapy and in 3 months after the course finishing. A positive clinical and laboratory effect was found such as reduction in number and length of chronic upper airways infections exacerbations (in 2.5 times), decreasing in their severity providing by an activation of the local defence and in shortening or abolishing antibacterial therapy. We noted the normalization in neutrophil phagocytosis parameters and increased serum IgA concentration, rising in IgM concentration had been previously reduced. The data obtained allow to recommend this drugs to be applied as preventing and therapeutic agents in patients with recurrent and chronic respiratory infectious diseases to provide their immune rehabilitation.

Р е з ю м е

Проведено исследование эффективности препаратов Имудон и ИРС19, содержащих различные варианты бактериальных лизатов, являющихся наиболее частыми возбудителями заболеваний респираторного тракта, обладающих топическим действием, у детей с нарушениями противоинфекционной защиты. Препараты применялись в течение 14 дней в качестве монотерапии для иммунореабилитации 38 детей с диагнозами: хронический риносинусит, хронический тонзиллит, рецидивирующий бронхит (ИРС19) и 20 человек старше 10 лет, страдающих хроническим тонзиллитом и фарингитом (Имудон). Клинико-лабораторное иммунологическое исследование проводилось дважды: до начала терапии и через 3 мес после окончания курса. Был выявлен положительный клинико-лабораторный эффект, выражавшийся в снижении количества и длительности рецидивов хронических инфекций верхних дыхательных путей (в 2,5 раза), уменьшении степени их тяжести за счет активации местных факторов защиты, а также в сокращении, а у большинства людей и в отмене курсов антибактериальной терапии. В лабораторных данных отмечалась нормализация показателей нейтрофильного фагоцитоза, увеличение концентрации IgM, ранее сниженной, и нормализация ранее повышенной концентрации IgA в сыворотке крови. Полученные данные позволяют рекомендовать указанные препараты к применению в качестве профилактического и лечебного средства у больных, страдающих рецидивирующими и хроническими инфекциями органов дыхания для обеспечения их иммунореабилитации.

Большую долю в структуре заболеваемости у детей занимают болезни органов дыхания воспалительного

характера — вирусные инфекции и их бактериальные осложнения: тонзиллит, риносинусит, отит, бронхит

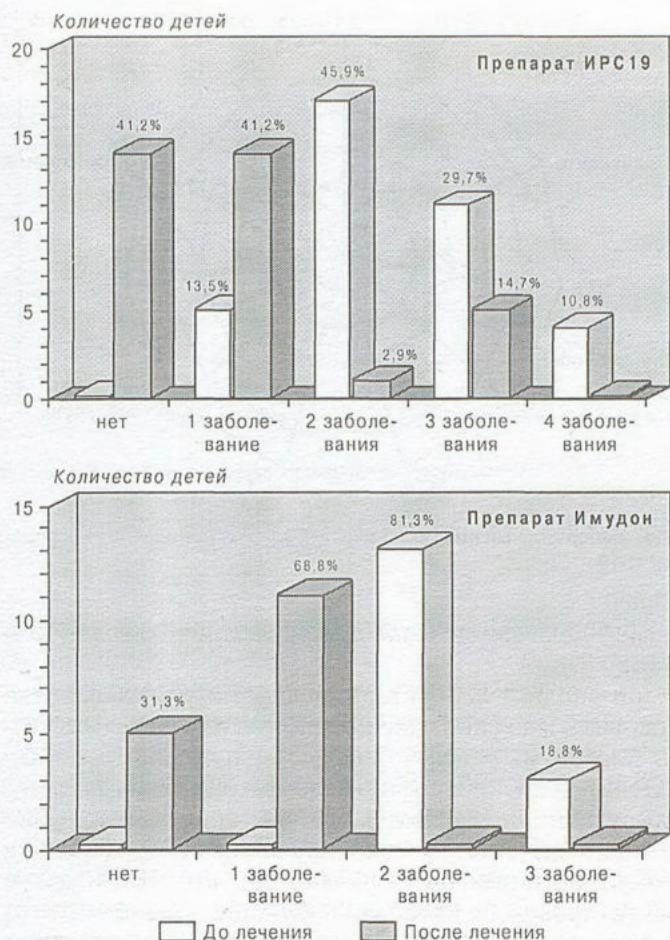


Рис. 1. Распределение детей по количеству заболеваний.

(2—5, 9—11). Нередко эти заболевания приобретают хроническое течение, а отсутствие массовой иммунопрофилактики приводит к росту заболеваемости.

Особой категорией больных в настоящее время являются так называемые часто болеющие дети [9—11], у которых, кроме вирусных инфекций, имеют место хронические бактериальные очаги в органах дыхания. У таких детей в той или иной степени нарушены многие механизмы противоинфекционной защиты, что и является причиной частых острых и рецидивов хронических заболеваний.

В последние годы в мировой практике широкое распространение получили препараты лизатов бактерий, используемые для иммунизации детей с нарушениями противоинфекционной защиты [7, 9—11], вводимых как внутрь и обладающих системным действием (*Broncho-Munal*, "Lek", Slovenia), так и местно, обладающие топическим действием (*IPC19* и *Имудон*, "Солвей Фарма") и применяемые с профилактической и лечебной целью [1, 7, 8].

Препарат Имудон применяется в таблетках для рассасывания, а препарат IPC19 — в виде аэрозоля интраназально. Благодаря анатомическим и физиологическим условиям в области носоглотки IPC19 может быстро и интенсивно проникать через слизистую оболочку в организм, вызывая тем самым немедленную мобилизацию защитных механизмов в слизистой оболочке и запуская эффективное производство антител

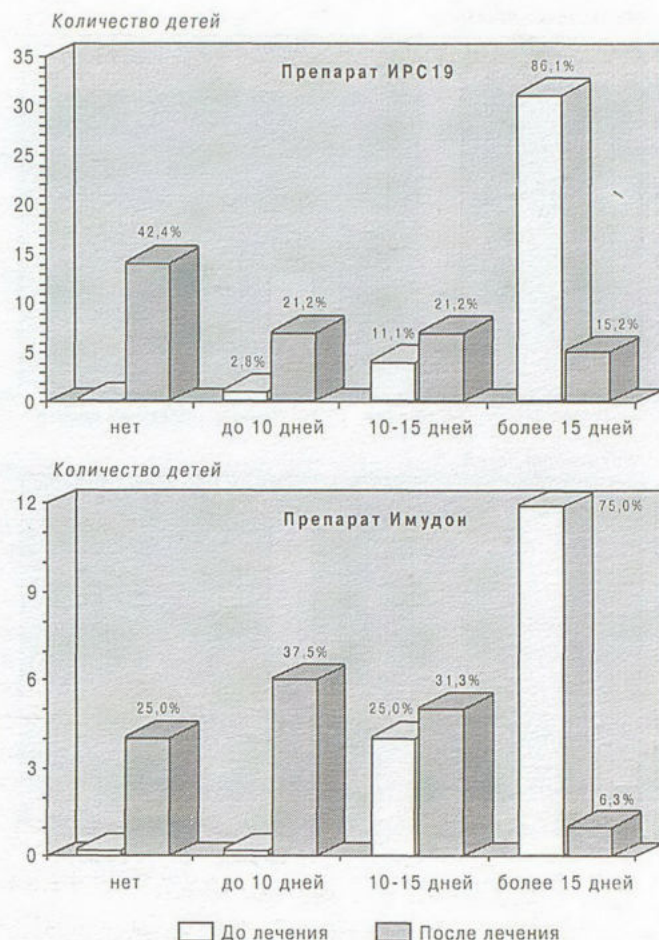


Рис. 2. Распределение детей по количеству дней болезней.

в иммунных тканях носоглотки. Аэрозольная форма позволяет образовывать равномерный слой препарата на слизистой оболочке, что в свою очередь создает оптимальные условия для всасывания.

Препарат IPC19 содержит детерминанты антигенов наиболее частых возбудителей респираторных инфекций, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus Spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Gatkyia tetragena*, *Neisseria Spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella Spp.*, *Haemophilus influenzae*. Данные детерминанты абсолютно непатогенны, не способны к реверсии и размножению, поскольку представлены в лиофилизированном виде, но на слизистой оболочке они инициируют защитные иммунные реакции, идентичные реакциям, вызываемым самими исходными возбудителями.

В состав препарата Имудон входят антигенные компоненты бактерий, вызывающих воспалительные явления в полости рта: 4 типа лактобацилл, 3 типа стрептококков, 2 типа энтерококков, золотистый стафилококк, клебсиелла, сандида.

По данным многих авторов, препарат, действуя местно, активизирует фагоцитоз, увеличивает количество лизоцима и секреторного IgA в слюне [6].

Целью нашей работы стал анализ эффективности препаратов Имудон и IPC19 у детей с пониженной резистентностью к бактериальным инфекциям, локализованным в респираторном тракте и прилежащих к нему ЛОР-органах.

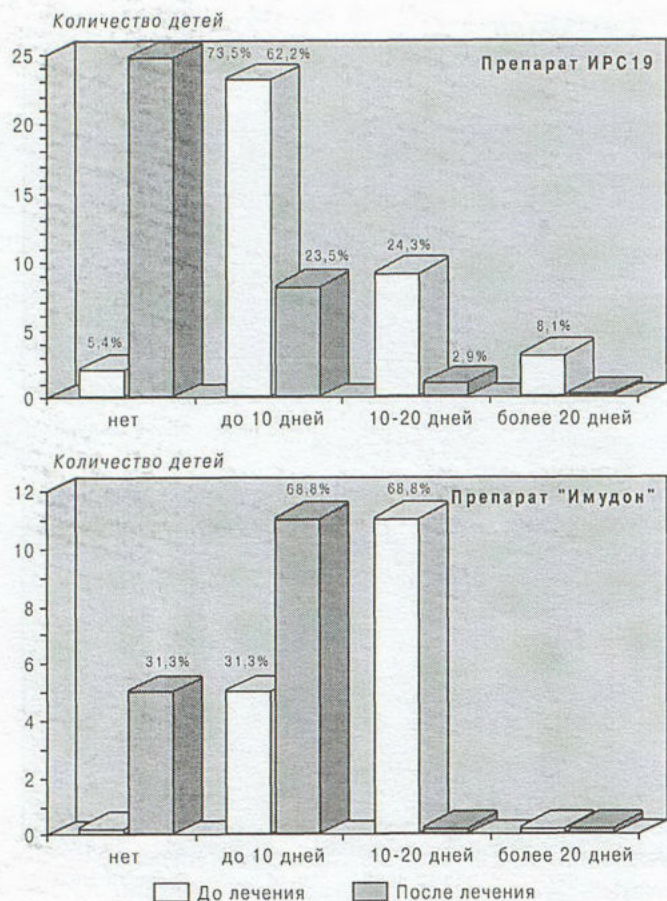


Рис.3. Распределение детей по продолжительности приема антибиотиков.

Препараты применяли в течение 14 дней в качестве монотерапии для иммунореабилитации 38 детей с диагнозами: хронический риносинусит, хронический тонзиллит, рецидивирующий бронхит (ИРС19), причем более чем у половины детей отмечалось сочетание 2 или 3 заболеваний. Имудон получали 20 человек старше 10 лет, страдавших хроническим тонзиллитом и фарингитом.

Клинико-лабораторное иммунологическое исследование проводилось дважды: до начала терапии и через 3 мес после окончания курса. Оно включало в себя клиническую оценку состояния ребенка, определение характера, тяжести заболевания, частоты и длительности рецидивов, необходимость применения антибиотиков.

Лабораторные тесты оценки состояния иммунной системы включали общий анализ периферической крови, определение популяций и субпопуляций лимфоцитов, концентрации в сыворотке крови иммуноглобулинов классов А, М, G, определение спонтанной и стимулированной активности нейтрофилов.

При первичном обследовании у всех детей были выявлены различные признаки снижения противомикробной защиты.

Частота рецидивов в количестве 2 раза и более в течение 3 мес наблюдалась у 86,5% в группе, получающих ИРС19 (в среднем 2,4), и в 100% случаев в группе, получающих имудон (в среднем 2,3) (рис.1).

Среднее количество дней болезни было соответственно 33 и 26 в течение 3 мес до лечения (рис.2);

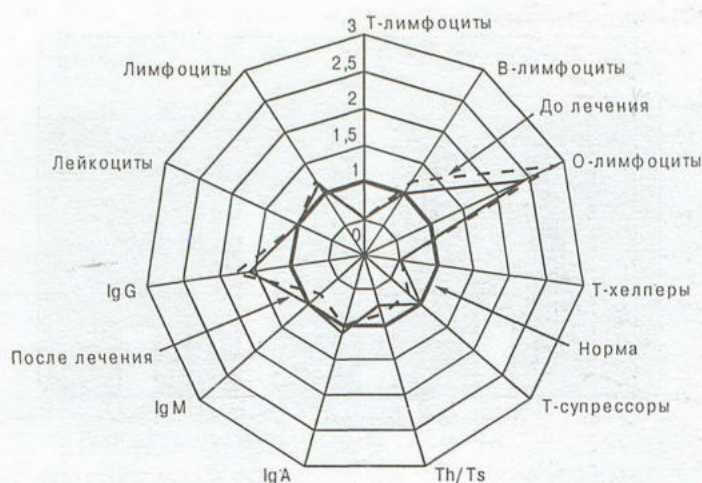


Рис.4. Лабораторный иммунологический эффект применения препарата ИРС-19.

среднее количество дней приема антибиотиков — 9 и 12 (рис.3).

При анализе лабораторных данных у большинства детей выявлено снижение количества иммунокомпетентных клеток, их регуляторных субпопуляций (рис.4,5).

Показатели нейтрофильного фагоцитоза (% фагоцитирующих нейтрофилов, фагоцитарное число, абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов) в исходных данных были различные, но у 87% детей констатировалось истощение функционального резерва этих клеток, выявляемое в тестах спонтанного фагоцитоза.

Анализ применения данных препаратов дал следующие результаты. В группе детей, получающих ИРС19, удалось снизить среднее количество рецидивов и обострений в 2,5 раза (с 2,4 до 0,9), среднее количество дней болезни в 3,3 раза (с 33 до 10). У 41% детей вообще не было рецидивов, а еще у 41% наблюдался 1 рецидив.

И если до лечения у 86% детей длительность рецидивов составляла более 15 дней, то после курса



Рис.5. Лабораторный иммунологический эффект применения препарата Имудон.

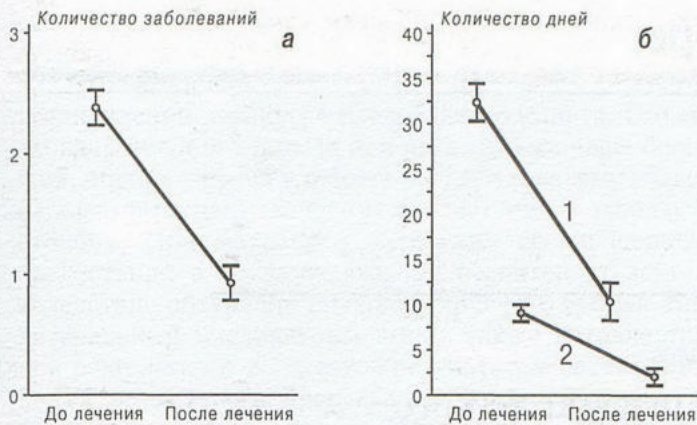


Рис.6. Клинический эффект применения препарата ИРС-19.

а — среднее число заболеваний, б — среднее число дней болезни и средняя продолжительность приема антибиотиков.

лечения рецидивы продолжительностью более 2 нед были лишь у 15% детей.

У детей, принимавших имудон, также в 2,5 раза снизилась заболеваемость фарингитами и тонзиллитами. Дети совсем не болевшие в течение 3 мес после приема препарата составили 31%, оставшиеся 69% имели только 1 обострение (см.рис.1).

Снизилась в 3 раза и средняя продолжительность заболевания. Если до лечения 75% детей имели продолжительность заболевания более 15 дней, то после лечения этот показатель составил 6% (см.рис.2). Применение данных препаратов позволило в 3 раза снизить продолжительность антибактериального лечения (см.рис.3).

После приема ИРС19 73% детей вообще обошлись без антибактериальной терапии при последующих обострениях, так как они протекали в значительно более легкой форме (тогда как до применения препарата лишь 5% детей лечились без антибиотиков).

У 3 детей не выявлено клинического эффекта, 31% детей, получивших имудон, не требовались назначения антибиотиков, тогда как до лечения все дети при обострении принимали антибиотики, причем более чем у половины детей суммарный курс составил от 2 до 10 дней.

Достоверно увеличилась концентрация IgM в сыворотке крови, отмечалась нормализация количества фагоцитирующих нейтрофилов.

У детей, принимавших имудон, достоверно увеличилось до нормы количество иммунокомпетентных клеток, участвующих в антителообразовании. Отмечалась также тенденция к увеличению количества иммунорегуляторных клеток и нормализация IgA.

Таким образом, использование бактериальных лизатов топического применения (ИРС19 и имудон) у детей с нарушением противоинфекционной защиты привело к положительному клинико-лабораторному эффекту, что выразилось в снижении количества и длительности рецидивов хронических инфекций верхних дыхательных путей, уменьшении степени их тяжести

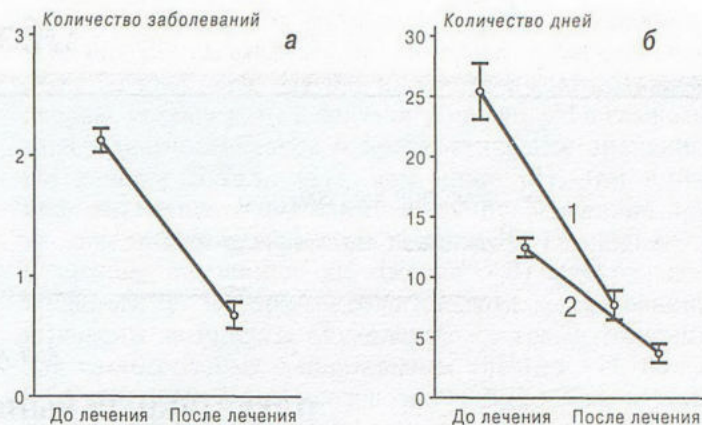


Рис.7. Клинический эффект применения препарата "Имудон".

а — среднее число заболеваний, б — среднее число дней болезни и средняя продолжительность приема антибиотиков.

за счет активации местных факторов защиты, а также в сокращении, а у большинства детей и в отмене курсов антибактериальной терапии (рис. 6—9).

Эти препараты могут быть рекомендованы к применению в качестве профилактического и лечебного средства у больных, страдающих рецидивирующими и хроническими инфекциями органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомилский М.Р., Гаращенко Т.И., Маркова Т.П. и др. Профилактика заболеваний ЛОР-органов в группе часто болеющих детей бактериальным иммуномодулятором Бронхо-Мунал "П" (многоцентровое клинико-иммунологическое исследование). В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Актуальные проблемы пульмонологии. М.: Медицина; 2000; гл. 16: 785—797.
2. Гаращенко Т.И. Обоснование применения бактериальных иммуномодуляторов для профилактики и лечения заболеваний верхних дыхательных путей. В кн.: VIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Материалы Симпозиума "Профилактика рецидивирующих инфекций дыхательных путей: иммунологические и клинические аспекты". М.; 1998. 8—12.
3. Гаращенко Т.И., Балаболкин И.И., Булгакова В.А. и др. Результаты многоцентрового исследования ИРС-19 для профилактики ЛОР-заболеваний у часто болеющих детей. Детский доктор 2001; 2:1—4.
4. Костинов М.П. (ред.) Иммунокоррекция в педиатрии. М.: Медицина для всех; 2001.
5. Лесков В.П., Череев А.Н., Горлина Н.К., Новожинов В.Г. Клиническая иммунология для врачей. М.; 1997.
6. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Механизмы действия бактериальных иммуномодуляторов. В кн.: VIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Материалы симпозиума "Профилактика рецидивирующих инфекций дыхательных путей: иммунологические и клинические аспекты". М.; 1998. 4—7.
7. Медуницын Н.В. Вакцинопрофилактика. М.; 1999.
8. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее. М.: Гэотар-Мед; 2001.
9. Berber. Efficacy of OM-85 in children with recurrent ARTI's in double blind studies. In: Respiratory infections in paediatrics: Recent findings and prospects. Geneva; 2001. 21.
10. Bellanti J.A. Infections in childhood. Ibid. 43.
11. Schaad U.B. Immunostimulation with OM-85 in children suffering from recurrent URTI's: a double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Ibid. 67.

Поступила 30.10.01

А.Л.Акопов

ПЛЕВРАЛЬНЫЙ ВЫПОТ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

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

Первичный рак легкого является частой причиной возникновения плеврального выпота. Известно, что частота развития экссудации или трансудации в плевральную полость при всех видах злокачественных опухолей составляет около 70 случаев на 100 000 населения в год, от 10 до 35% из них связаны с раком легкого [20,42].

Принципиально важно различать: а) собственно злокачественный выпот, или карциноматоз плевры, связанный с непосредственным вовлечением плевры в опухолевый процесс, б) параканкрозные выпоты, не обусловленные диссеминацией рака легкого по плевре. В табл.1 представлены возможные варианты возникновения плеврального выпота у больных раком легкого и их причины. Определение этиологии выпота необходимо для уточнения стадии рака легкого и выбора адекватной терапии.

По мнению ряда исследователей, даже если выпот при раке легкого не носит злокачественного характера, прогноз заболевания все равно неблагоприятен [35]. *G.Brinkman* [13] в течение 20 лет обследовал 360 больных раком легкого, которые были кандидатами для радикальных операций, и выявил 21 пациента с плевральным выпотом, но без клинико-инструментальных признаков вовлечения плевры в опухолевый процесс. У 5 из них при торакотомии были выявлены плевральные метастазы, а у 17 — вовлечение в опухолевый процесс различных структур средостения. *D.Decker и соавт.* [22] наблюдали 73 пациентов с бронхогенным раком, сопровождавшимся плевральным выпотом, цитологически негативным в отношении опухолевой диссеминации по плевре. Только 4 из 73 (5,5%) удалось произвести радикальные операции, причем дальнейшее наблюдение не выявило у них признаков рецидива опухоли в течение 3, 6, 7, 14 лет после операции. *Santo и соавт.* [15] диагностировали с помощью торакоскопии карциноматоз плевры у 62 из 78 (79,5%) больных раком легкого. При этом только в 22 наблюдениях при цитологическом исследовании в экссудате были обнаружены опухолевые клетки. 8 (10,3%) пациентов были оперированы радикально. Двое из них жили без признаков рецидива 2,5 и 4 года после операции.

Таким образом, наличие плеврального выпота при раке легкого в большинстве случаев свидетельствует о неоперабельности больного. Однако карциноматоз плевры должен быть доказан морфологически или макроскопически. Небольшое число больных с выпотом, развившимся по причинам, не связанным с инвазией опухоли в плевру, могут быть с успехом оперированы.

Пациенты со злокачественным плевральным выпотом обычно предъявляют жалобы на одышку при физической нагрузке и кашель. Около 25% больных со злокачественным выпотом при раке легкого характеризуются отсутствием характерных симптомов на момент установления диагноза. При раке легкого достоверно чаще, чем при других опухолях, первичная опухоль диагностируется одновременно с плевритом [49]. *S.Monte и соавт.* [34] установили, что у 18 (13,5%) из 133 пациентов с опухолевым поражением плевры вторичный злокачественный выпот был первым проявлением онкологического заболевания, причем у 12 (66,7%) из них диагностирован рак легкого. Аденокарцинома дис-

Таблица 1

Причины плевральных выпотов при раке легкого

- | | |
|----|--|
| А. | Злокачественный (карциноматозный) плевральный выпот |
| | Непосредственное вовлечение плевры в опухолевый процесс |
| Б. | Параканкрозный плевральный выпот |
| | Нарушение оттока лимфы из-за метастазов в медиастинальные лимфатические узлы, пострадиационного медиастинального фиброза |
| | Осложнение параканкрозной пневмонии или ателектаза при обтурации крупного бронха |
| | Инфаркт легкого или инфаркт-пневмония при тромбоэмболии легочной артерии |
| | Гипоальбуминемия при метастазах в печень, кахексии |
| | Синдром верхней полой вены |
| В. | Причины, не связанные непосредственно с раком легкого |
| | Застойная сердечная недостаточность |
| | Интеркуррентная пневмония |

семинирует по плевре чаще, чем другие типы рака легкого.

Рентгенологическое исследование может помочь в установлении характера плеврального выпота. Объем злокачественного выпота при раке легкого чаще большой, ипсилатерален к первичному опухолевому очагу, нередко вызывает смещение средостения в здоровую сторону. При массивном затенении со смещением средостения в большую сторону вероятен ателектаз вследствие обтурации опухолью крупного бронха. Билатеральный плевральный выпот также встречается при раке легкого и является результатом распространения опухолевого процесса на контралатеральную сторону гематогенным или лимфогенным путем. По данным *А.В.Журавлева* [2], анализ данных прижизненного и посмертного исследований 131 пациента с двусторонним выпотом у 84 выявил злокачественную его этиологию, у 7 из них рак легкого.

Эхография грудной клетки также применяется с целью дифференциальной диагностики опухолевых выпотов, однако специфичность метода невысока [24].

Плевральная пункция с исследованием жидкости является основным методом определения характера плеврального выпота.

В подавляющем большинстве случаев злокачественный плевральный выпот — экссудат, т.е. соотношение белка и лактатдегидрогеназы в плевральной жидкости и плазме более 0,5 и 0,6 соответственно [11]. Однако, по мнению других исследователей, от 5 до 15% злокачественных выпотов при раке легкого транссудаты [20], что может иметь место на ранних стадиях процесса. Через несколько недель белок аккумулируется в плевральной полости и формируется экссудат.

Геморрагический характер выпота, обычно свидетельствующий о злокачественности, развивается как вследствие прямой инвазии опухоли в сосуды плевры, так и венозного застоя. Наличие более чем 100 тыс. эритроцитов в 1 мл экссудата при отсутствии в анамнезе травмы подтверждает злокачественное поражение плевры [42]. У пациентов, страдающих инфарктом легкого или асбестозом, также может иметь место высокая концентрация эритроцитов.

В злокачественном плевральном выпоте, как правило, повышено содержание лимфоцитов (около 50% всех клеточных структур зрелые лимфоциты). Число клеток мезотелия в злокачественной плевральной жидкости варьирует от небольшого до подавляющего. Мезотелиальных клеток обычно много на ранней стадии опухолевой диссеминации по плевре. С прогрессированием процесса все меньшее их число слущивается в плевральную полость. Эозинофилия встречается не более чем у 5% больных со злокачественным выпотом.

Злокачественный выпот — одна из причин низкого уровня рН (менее 7,3) и низкого содержания глюкозы в плевральной жидкости (соотношение глюкозы в плевральной жидкости и сыворотке крови менее 0,5) [41]. Такие показатели имеют место у трети пациентов со злокачественным выпотом при раке легкого на момент постановки диагноза. Есть прямая связь между уровнем глюкозы и рН плевральной жидкости: когда

глюкозы мало, то и уровень рН низок и наоборот. Падение рН вызывается накоплением в плевральной полости продуктов метаболизма глюкозы, в первую очередь углекислоты и лактата. Уровень рН и глюкозы имеет диагностическое и прогностическое значение. По данным *S.Sahn* [41], чем ниже рН, тем выше информативность цитологического исследования при злокачественном характере выпота. Из 19 пациентов с низким значением рН (менее 7,3) плевральной жидкости у 17 при цитологическом исследовании выявлены комплексы опухолевых клеток, в то время как из 40 больных с нормальным уровнем рН (более 7,3) цитологическое исследование было эффективно только у 15 ($p < 0,05$). При этом средняя продолжительность жизни пациентов с низким уровнем рН составила 2,1 мес., с нормальным — 9,8 мес. ($p < 0,001$).

Установлено, что повышенный уровень амилазы в пунктате характерен не только для заболеваний поджелудочной железы, но и для злокачественных процессов в плевральной полости. *М.Кramer и соавт.* [27] наблюдали 34 больных со злокачественным плевральным выпотом и высоким уровнем амилазы в экссудате. Из них у 18 диагностирован рак легкого (чаще аденокарцинома), а у 6 — опухоли репродуктивных органов. Особенно высокий уровень амилазы отмечался при аденокарциноме легких и яичников (соотношение уровня амилазы в экссудате и плазме более 1,0). Эти результаты подтверждены и другими исследователями [3]. Установлено, что секретируемая злокачественными опухолевыми клетками амилаза имеет отличные от энзима поджелудочной железы хроматографические и кинетические параметры.

Злокачественность выпота у больных раком легкого может быть установлена цитологически только при обнаружении комплексов опухолевых клеток в плевральной жидкости. Эффективность цитологического исследования в диагностике злокачественного выпота колеблется в среднем от 50 до 60% [39,43]. Повторное цитологическое исследование вслед за первым негативным может выявить специфические изменения еще в 17—22% случаев [43]. Цитологический диагноз является высокоспецифичным, ложнопозитивные результаты крайне редки [29].

Эффективность "слепой" пункционной биопсии плевры с последующим морфологическим исследованием пунктата при карциноматозе плевры не превышает эффективности цитологического исследования жидкости и составляет от 14 до 49%, повторные пункции плевры повышают информативность до 55% [5,18]. Такие результаты связаны с тем, что плевральные метастазы вначале формируются на медиастинальной и диафрагмальной плевре, а затем распространяются на костальную плевру. Кроме того, опухолевые очаги могут не попасть в биоптат. Высока эффективность диагностики (88%) злокачественного поражения плевры при сочетании исследования плевральной жидкости и плевральной ткани [18].

Много исследований последних лет были посвящены диагностической значимости концентрации различных онкомаркеров в плевральной жидкости и сыворотке

крови при опухолевых выпотах. В настоящее время можно говорить об отсутствии какого-либо специфического биохимического или иммунологического маркера злокачественного поражения плевры при раке легкого. Установлено, что концентрация таких онкомаркеров, как *CYFRA 21-1* (фрагмент цитокератина 19), *CEA* (раковый эмбриональный антиген), *CA 15-3*, *CA 19-9* (карбогидратные антигены), не является специфичной для злокачественного плеврита при раке легкого [26,33,48], однако диагностическая ценность может повышаться при их сочетанном определении, причем как в крови, так и в плевральной жидкости [39]. В то же время высокая концентрация *NSE* (нейронспецифической енолазы) в плевральном экссудате характерна для мелкоклеточного рака легкого [44]. Отмечено повышение содержания сосудистого эндотелиального фактора роста в плевральной жидкости при раке легкого с наибольшей концентрацией при злокачественном поражении плевры [19]. Концентрация гиалуроновой кислоты, лактатдегидрогеназы, ферритина не имеет достаточного диагностического значения при плевральных выпотах [6,12]. Неэффективно для дифференциальной диагностики злокачественного и доброкачественного выпотов определение онкогенов в плевральном пунктате, в частности *p53*, *L-myc* и др. [45,53]. Предметом интенсивных научных поисков является изучение роли интерлейкинов, фактора некроза опухоли и других цитокинов в определении характера плеврального выпота [8]. Следует отметить отсутствие крупных рандомизированных иммунобиологических и генетических исследований, посвященных дифференциальной диагностике опухолевых выпотов. Прижизненное гистохимическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов плевры свидетельствуют о невозможности абсолютно точного установления этиологии опухолевого поражения плевры, в частности при мезотелиоме и аденокарциноме легких [7].

Значение компьютерной томографии грудной клетки в диагностике плевральных выпотов неясной этиологии однозначно не определено. При раке легкого стандарт-

ная компьютерная томография позволяет уточнить характер изменений в легочной ткани, степень увеличения лимфоузлов средостения, но не может установить злокачественность выпота, если на плевральных листьях нет крупных метастатических очагов [9]. Высокой чувствительностью при опухолевом поражении плевры характеризуется позитронно-эмиссионная компьютерная томография [14].

Наиболее точными методами диагностики причины плеврального выпота при раке легкого являются торакоскопия и торакоскопическая биопсия. Информативность торакоскопии при карциноматозе плевры очень высока, особенно, если процедура выполняется с видеоподдержкой и опытным специалистом [16,25]. Частота осложнений не превышает 5%. Однако даже после торакоскопии у 10% пациентов этиология выпота может быть не установлена [4,39]. Возможности торакоскопии зачастую ограничены необходимостью наркоза, спаечным процессом в плевральной полости.

Трудности диагностики злокачественных плевральных выпотов связаны с особенностями их патогенеза. Плевральные метастазы при раке легкого формируются в результате опухолевой инвазии в лимфатические и артериальные сосуды, эмболизации сосудов висцеральной плевры [32]. Опухолевые клетки слущиваются с висцеральной плевры в плевральную полость, а, затем оседают на париетальной плевре с последующей инвазией в субсерозный слой. Таким образом, париетальная плевра поражается в поздних стадиях плевральной диссеминации и не бывает вовлечена в опухолевый процесс изолированно.

У подавляющего большинства больных раком легкого и злокачественным выпотом радикальное лечение невозможно. В литературе встречаются лишь единичные наблюдения успешного хирургического лечения таких пациентов [55]. Актуальными являются симптоматические мероприятия, направленные на купирование проявлений массивного плеврального выпота, в частности одышки. Выбор метода лечения должен основываться на общем состоянии пациента, характере жалоб, стадии заболевания, вероятной продолжительности жизни. Применяемые в настоящее время виды паллиативного лечения злокачественных выпотов представлены в табл. 2.

Пациенты с бессимптомным карциноматозом плевры не нуждаются в специальном лечении. Однако у большинства больных выпот и его симптомы склонны к прогрессированию. Пункции плевральной полости, как правило, являются лишь временным средством купирования симптомов плеврального выпота. Очень небольшое число пациентов после первой эвакуации экссудата перестают предъявлять жалобы, связанные с выпотом. Постоянная элиминация из организма вместе с плевральным экссудатом большого количества белка, электролитов, иммунокомпетентных клеток, наблюдающаяся при повторных пункциях или дренировании плевральной полости, приводит к ухудшению и без того ослабленного статуса и истощению больных. Париетальная плеврэктомия практически всегда эффективна, но в большинстве случаев не может быть

Т а б л и ц а 2

Виды паллиативного лечения злокачественных плевральных выпотов

Разгрузочные пункции плевральной полости
Системная химиотерапия
Лучевая терапия
Дренирование плевральной полости
Интраплевральные инъекции культуры <i>Corinebacterium parvum</i>
Местные инъекции противоопухолевых и иммуностимулирующих агентов
Интраплевральное введение склерозирующих препаратов (тетрациклин, миноциклин, доксициклин, блеомицин)
Распыление талька при торакоскопии
Имплантация плевроперитонеального шунта
Париетальная плеврэктомия

выполнена из-за тяжести состояния пациентов, сопровождается высокой частотой осложнений и летальностью [42].

Эффективность системной химиотерапии при злокачественном плевральном выпоте, связанном с мелкоклочеточным раком легкого, не превышает в среднем 25—35%, причем ремиссии обычно носят кратковременный характер [23,35]. При мелкоклочеточном раке легкого чувствительность плевральной диссеминации к цитостатикам гораздо выше. *A.Fujita и соавт.* [23] у всех пациентов с мелкоклочеточным раком достигли подавления экссудации при проведении системной химиотерапии, тогда как при аденокарциноме легкого ремиссии наблюдались лишь у 32% больных. Местное введение цитостатиков в плевральную полость в какой-то мере снижает системные токсичные эффекты [51], однако также не позволяет достичь стойкой ремиссии выпота [47]. Многие авторы считают, что интратеплевральное введение цитостатиков не повышает эффективности лечения по сравнению с системным, частота и продолжительность ремиссий одинаковы [38].

В стадии исследования находится оценка противоопухолевой эффективности интратеплевого введения иммуномодулирующих препаратов. Японские ученые показали, что интратеплевральное применение интерлейкина-2, интерлейкина-10, MDP-Lys, OK-432 и др. позволяет достичь коррекции местного противоопухолевого иммунитета и уменьшения концентрации опухолевых клеток в экссудате. Хороший лечебный эффект отмечен при введении в плевральную полость препарата OK-432 в сочетании с миноциклином, однако у пациентов имело место большое число побочных токсических эффектов [46]. *H.Yanagawa и соавт.* [54] продемонстрировали эффективность местного применения интерлейкина-10 у 37 из 55 больных раком легкого, причем отмечалась супрессия активности противоопухолевых цитокинов при их избытке. Подобные результаты описаны и при использовании рекомбинантного интерлейкина-2, причем переносимость препарата была хорошей [30]. Есть основания рассчитывать на позитивные результаты иммунотерапевтического лечения при сочетании его с противоопухолевой химиотерапией [35,36]. Опубликованы единичные исследования по оценке эффективности интратеплевого введения биологических препаратов при злокачественном плевральном выпоте, использованию методов генной терапии.

Наиболее эффективным методом паллиативного лечения злокачественного выпота является лекарственный или химический плевродез, достигаемый интратеплевым введением так называемых склерозирующих агентов. Наиболее популярные препараты, используемые с этой целью, — тальк, *Corynebacterium parvum*, тетрациклин и его аналоги (миноциклин, доксициклин), блеомицин.

Инсуффляция талька (очищенного от асбеста) с помощью торакоскопии позволяет достичь хороших результатов при карциноматозе плевры. Распыляется в среднем 5 мл талька. Ремиссия достигается у 75—93% больных со злокачественным выпотом [10,42]; в качестве

осложнений встречались острые пневмонии, острая респираторная недостаточность. *C.A.Danby и соавт.* [21] описали летальный исход при распылении талька, причем отмечено, что результаты талькового плевродеза при раке легкого хуже, чем при других локализациях первичной опухоли. Кроме того, торакоскопию для адекватного распыления талька предпочтительно проводить под общим наркозом, что трудновыполнимо из-за тяжести состояния пациентов. Основная причина неэффективности талькового плевродеза — ригидное легкое. Введение воздуха в плевральную полость, необходимое для торакоскопии, при ригидном легком создает угрозу развития эмпиемы в послеоперационном периоде.

Торакоскопия, особенно с видеоконтролем, в ряде случаев позволяет произвести плеврэктомию, абразию плевры [28] или имплантацию плевроперитонеального шунта, позволяющего жидкости перемещаться из плевральной полости в брюшную и там всасываться. При этом достигается рециркуляция белков, лимфоцитов. Плевроперитонеальный шунт показан при неэффективности склерозирующей терапии [42]. Отсутствие серьезных исследований по оценке эффективности и возможным осложнениям плевроперитонеального шунта при карциноматозе плевры (диссеминация опухоли по брюшине) ограничивает распространение данной процедуры.

Культура *Corynebacterium parvum*, вводимая в плевральную полость, стимулирует воспалительную реакцию. Обычно пункционно вводится 4—7 мг препарата еженедельно (всего 2—4 раза). Ремиссия выпота достигала у 90% пациентов [17,31]. Однако у большинства больных имели место лихорадка, тошнота, рвота, нередко развивалась эмпиема плевры. При использовании препарата рентгенологическая картина менялась настолько, что в последующем невозможно было исключить прогрессирование опухоли или накопление плевральной жидкости. В последние годы применение этого препарата в клинической практике ограничено.

Тетрациклин как склерозирующий агент известен уже много лет. Вводимая доза препарата колеблется от 500 до 1500 мг. Эффективность применения тетрациклина и его аналогов при злокачественном выпоте достигает 80%, длительность ремиссий различна — от кратковременной до стойкой (несколько лет). Недостатком процедуры являются выраженный болевой синдром [50], имеющий место не менее чем у 60% пациентов и требующий назначения наркотических анальгетиков, а также лихорадка. Описаны случаи острой сердечной, почечной недостаточности и даже смертельные исходы, связанные с интратеплевым введением тетрациклина. По данным *S.A.Sahn* [41], эффективность тетрациклинового плевродеза высокая при нормальном уровне pH плевральной жидкости и крайне низкая при pH менее 7,3.

Использование блеомицина характеризуется такими же лечебными результатами, как и применение вышеперечисленных препаратов, частота ремиссий составляет 70—95% [37,40], к побочным эффектам относятся лихорадка, иногда тошнота. Миелосупрессии не отме-

Методика блеомицетинового плевродеза

1. Дренирование плевральной полости по среднеаксиллярной линии над диафрагмой
2. Удалять жидкость пассивно (дренаж в подводном положении).
3. Активная аспирация жидкости под давлением — 20 мм рт.ст.
4. Документировать минимальное количество экссудата и полное расправление легкого. При задержке экссудата в плевральной полости — передренирование под контролем рентгенографии или эхографии
5. Инстилляционная внутриплевральная 45 мг блеомицетина в 50 мл физиологического раствора.
6. Пережать дренаж на 2 ч
7. Нет необходимости в ротации пациента.
8. Активная аспирация жидкости под давлением — 20 мм рт.ст. пока количество оттекающей жидкости не будет менее 100 мл в сутки, после чего дренаж может быть удален.
9. Повторное введение 45 мг блеомицетина, если количество оттекающей по дренажу жидкости больше 100 мл в сутки через 72 ч

чено. Важным представляется отсутствие болевого синдрома. При внутриплевральном введении блеомицина концентрация в жидкости в 10—15 раз больше, чем в плазме, так как всасывается системно не более 45% препарата; эффект блеомицина не столько цитостатический, сколько склерозирующий (ожог, утолщение плевры, облитерация плевральной полости). В эксперименте на собаках показано, что блеомицин вызывает инфильтрацию плевры лейкоцитами на 7-е сутки и массивные фиброзные изменения в плевральной полости на 28-е сутки после его инстилляционной, при этом само легкое остается интактным [52]. Несколькими рандомизированными исследованиями по сравнению эффективности блеомицина с тетрациклином и его аналогами установлена равная частота и длительность ремиссий при значительно меньшем количестве побочных реакций в группах с блеомицином [29,37]. Основным недостатком блеомицина — дороговизна. Использование отечественного препарата блеомицетина у больных с карциноматозом плевры показало его высокую эффективность (ремиссии достигнуты у 23 из 24 пациентов) при минимуме токсичных эффектов и значительно более низкой стоимости, чем импортные аналоги [1].

Необходимо отметить сложность сопоставления результатов исследований по анализу эффективности облитерирующей терапии в связи с отсутствием стандартизации методики. Критерии эффективности плевродеза у разных авторов также отличаются. В частности, в одних работах эффект плевродеза оценивается как стойкий при длительности ремиссии 1 мес, в то время как в других под стойкой ремиссией понимают отсутствие накопления экссудата в течение 6 мес и более.

Технические аспекты инстилляционной склеротизации в плевральную полость очень важны для достижения хорошего результата. В табл.3 представлена предложенная нами методика плевродеза с использованием блеомицетина [1]. Перед введением склерозирующего препарата необходимо убедиться, что эвакуация жидкости позволила значительно уменьшить одышку. Если при этом предполагаемая продолжительность жизни не менее нескольких месяцев, больной не истощен и рН плевральной жидкости более 7,3, то лекарственный плевродез следует считать оправданным. Однако бесполезно добиваться облитерации плевральной полости, если не удастся полностью расправить легкое, что может быть вызвано обструкцией крупного бронха или ригидностью висцеральной плевры вследствие длительного течения карциноматозного плеврита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопов А.Л., Кондратьев В.Б. Лечение метастатических опухолевых экссудативных плевритов внутриполостным введением блеомицина. *Вопр. онкол.* 1999; 4: 411—415.
2. Журавлев А.В. К вопросу о двусторонних плевральных выпотах. В кн.: *Проблемы терапевтической и хирургической пульмонологии.* СПб.; 1997. 216—217.
3. Журавлев А.В., Доброборская Т.Н., Чернякова Д.Н. Повышенное содержание амилазы в плевральных выпотах опухолевой природы. *Пробл. туб.* 1998; 5: 65—66.
4. Садовников А.А., Панченко К.И. Мезотелиома плевры. *Грудная и серд.-сосуд. хир.* 1998; 4: 48—53.
5. Сыроватко А.С. Пункционная биопсия плевры при плевритах неясной этиологии. *Пробл. туб.* 1998; 5: 60—61.
6. Трубников Г.А., Уклістая Т.А. Маркеры воспаления и опухолей в диагностике природы серозного плеврального выпота. *Клин. мед.* 1997; 6: 15—20.
7. Фоминых И.В., Коваленко В.Л. Морфологические аспекты прижизненной верификации опухолевых поражений плевры. *Арх. пат.* 1998; 4: 71—74.
8. Чучалин А.Г. Плевра: патофизиологические и клинические аспекты. *Пульмонология* 1999; 1: 6—10.
9. Юдин Л.А., Королева И.М. Компьютерная томография плевры. *Вестн. рентгенол. и радиол.* 1997; 2: 11—15.
10. Aelony Y., King R., Boutin C. Thoracoscopic talc powder for chronic recurrent pleural effusion. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 778—782.
11. Assi Z., Caruso J.L., Herndon J., Patz E.F. Cytologically proved malignant pleural effusions: distribution of transudates and exudates. *Chest* 1998; 113: 1302—1304.
12. Atagi S., Ogawara M., Kawahara M. et al. Utility of hyaluronic acid in pleural fluid for differential diagnosis of pleural effusions: likelihood ratios for malignant mesothelioma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1997; 27: 293—297.
13. Brinkman G.L. The significance of pleural effusion complicating otherwise operable bronchogenic carcinoma. *Dis. Chest* 1959; 36: 152—155.
14. Buchmann I., Guhlmann C.A., Elsner K. et al. F-18-FDG PET for primary diagnosis of pleural processes. *Nuklearmedizin* 1999; 38: 319—322.
15. Canto A., Ferref G., Romagosa V. et al. Lung cancer and pleural effusion: Clinical significance and study of pleural metastatic locations. *Chest* 1985; 87: 649—655.
16. Canto A., Arnau A., Galbis J. et al. The so-called malignant pleural effusion: a new review of direct data obtained with diagnostic pleuroscopy. *Arch. Bronchopneumol.* 1996; 32: 453—458.
17. Casali A., Gionfra T., Rinaldi M. et al. Treatment of malignant pleural effusion with intracavitary *Corinabacterium parvum*. *Thorax* 1985; 40: 515.
18. Chen N.H., Hsieh I. C., Tsao T.C. Comparison of the clinical diagnostic value between pleural needle biopsy and analysis of pleural effusion. *Chang Keng I Hsueh* 1997; 20: 11—16.

19. Cheng D., Rodriguez R.M., Perrett E. A. et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. *Chest* 1999; 116: 760—765.
20. Chernow B., Sahin S.A. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am. J. Med.* 1977; 63: 695—699.
21. Danby C.A., Adebajo S.A., Moritz D.M. Video-assisted talc pleurodesis for malignant pleural effusions utilizing local anesthesia and I. V. sedation. *Chest* 1998; 113: 739—742.
22. Decker D.A., Dines D.E., Payne W.S. et al. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Ibid.* 1978; 74: 640—646.
23. Fujita A., Takabatake H., Tagaki S., Sekine K. Efficacy of systemic chemotherapy in adenocarcinoma of the lung with pleuritis carcinomatosa. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997; 24: 1987—1991.
24. Gorg C., Restrepo I., Schwert W.B. Sonography of malignant pleural effusion. *Eur. Radiol.* 1997; 7: 1195—1198.
25. Jancovici R., Lang-Lazdunski L., Pons F., Cador L. Complications of video-assisted thoracic surgery: a five-year experience. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 61: 533—537.
26. Kashiwabara K., Nakamura H., Esaki T. Serum cytokeratin 19 fragment levels in non-small cell lung cancer patients according to T factor in the TNM classification. *Clin. Chim. Acta* 1999; 288: 153—159.
27. Kramer M.R., Saldana M.J., Cepero R.J. et al. High amylase levels in neoplasm-related pleural effusion. *Ann. Intern. Med.* 1989; 110: 567—572.
28. Landreneau R.J., Mack M. J., Dowling R. D. et al. The role of thoracoscopy in lung cancer management. *Chest* 1998; 113: 6S—12S.
29. Martinez-Moragon E., Aparicio J., Rogado M.C. et al. Pleurodesis in malignant pleural effusion: a randomized study of tetracycline versus bleomycin. *Eur. Resp. J.* 1997; 10: 2380—2383.
30. Masotti A., Fumagalli L., Morandini G.C. Intrapleural administration of recombinant interleukin-2 in non-small cell lung cancer with neoplastic pleural effusion. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 225—228.
31. McLeod D.T., Calverley P.M., Millar J.W. Further experience of *Cornebacterium parvum* in malignant pleural effusions. *Thorax* 1985; 40: 515—516.
32. Meyer P.C. Metastatic carcinoma of the pleura. *Ibid.* 437—454.
33. Miedouge M., Rouzaud P., Salama G. et al. Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions. *Br. J. Cancer* 1999; 81: 1059—1065.
34. Monte S.A., Ehya H., Lang W. Positive effusion cytology as a initial presentation of malignancy. *Acta Cytol.* 1987; 31: 448—452.
35. Naito T., Satoh H., Ishikawa H. et al. Pleural effusion as a significant prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 1997; 17: 4743—4746.
36. Nio Y., Nagami H., Tamura K. et al. Multi-institutional randomized clinical study on the comparative effects of intracavitary chemotherapy alone versus immunotherapy alone versus immunotherapy for malignant effusion. *Br. J. Cancer* 1999; 80: 775—785.
37. Patz E.F., McAdams H.P., Erasmus J.J. et al. Sclerotherapy for malignant pleural effusion: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with small-bore catheter drainage. *Chest* 1998; 113: 1305—1311.
38. Perng R.P., Chen Y.M., Wu M.F. et al. Phase II trial of intrapleural paclitaxel injection for non-small-cell lung cancer patients with malignant pleural effusions. *Respir. Med.* 1998; 92: 473—479.
39. Romero S., Fernandez C., Arriero J.M. et al. CEA, CA 15—3 and CYFRA 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 17—23.
40. Ruckdeschel J.C., Moores D., Lee J.Y. et al. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions: A randomized comparison of bleomycin and tetracycline. *Chest* 1991; 100: 528—531.
41. Sahn S.A., Good T. Pleural fluid pH in malignant effusions: Diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108: 345—350.
42. Sahn S.A. Malignancy metastatic to the pleura. *Clin. Chest Med.* 1998; 19: 351—361.
43. Salyer W.A., Eggleston J.C., Erosan Y.S. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 1975; 67: 536—540.
44. Sanchez de Cos Escuin J., Lopez Parra S., Disdier Vicente C. et al. Diagnostic utility of carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase and squamous cell carcinoma antigen in malignant pleural effusion. *An. Med. Interna* 1996; 13: 369—373.
45. Stotzer O.J., Munker R., Darsow M., Wilmanns W. P53-immunoreactive cells in benign and malignant effusions: diagnostic value using a panel of monoclonal antibodies and comparison with CEA-staining. *Oncol. Rep.* 1999; 6: 455—458.
46. Tanaka A., Sato T. Adhesion therapy for malignant pleural effusion (intrapleural administration of OK-432 with minocycline). *Nippon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1999; 37: 531—537.
47. Tohda Y., Iwanaga T., Takada M. et al. Intrapleural administration of cisplatin and etoposide to treat malignant pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *Chemotherapy* 1999; 45: 197—204.
48. Toubis M., Rasidakis A., Passalidou E. et al. Evaluation of CYFRA 21-1 in malignant and benign pleural effusions. *Anticancer Res.* 1996; 16: 2101—2104.
49. van de Molengraft F.J., Vooijs G.P. The interval between the diagnosis of malignancy and the development of effusion, with reference to the role of cytologic diagnosis. *Acta Cytol.* 1988; 32: 183—186.
50. Vargas F.S., Teixeira L.R. Pleural malignancies. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1996; 2: 335—340.
51. Wada I., Yokouchi M., Saitoh H. et al. Pharmacokinetics of etoposide after intrathoracic instillation to lung cancer patients with pleural effusion. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 37: 254—259.
52. Yamaguchi E., Nagai A., Sakamoto K., Takizawa T. Morphological changes in the pleura caused by intracavitary administration of bleomycin. *Gan To Kagaku Ryoho* 1991; 18: 971—975.
53. Yamamoto A., Shimizu E., Sumitomo K. et al. L-Myc overexpression and detection of auto-antibodies against L-Myc in both the serum and pleural effusion from a patient with non-small cell lung cancer. *J. Intern. Med.* 1997; 36: 724—727.
54. Yanagawa H., Takeuchi E., Suzuki Y. et al. Presence and potent immunosuppressive role of interleukin-10 in malignant pleural effusion due to lung cancer. *Cancer Lett.* 1999; 8: 27—32.
55. Yokoi K., Miyazawa N. Pleuropneumectomy and postoperative adjuvant chemotherapy for carcinomatous pleuritis in primary lung cancer: a case report of long-term survival. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1996; 10: 141—143.

Поступила 16.05.2000

*А.Э.Али-Риза, М.В.Самсонова***К ВОПРОСУ О РАДИАЦИОННОМ РАКЕ ЛЕГКОГО**

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Современные популяционные исследования основываются на принципах эпидемиологических исследований, поэтому термины “популяционные” и “эпидемиологические” исследования являются практически синонимами. Исследования по профессиональной, краевой и географической патологии являются вариантами популяционных исследований обычно с несколько ограниченными задачами [2,14].

Эпидемиологические исследования в настоящее время широко проводятся в отношении многих распространенных заболеваний (сердечно-сосудистых, бронхолегочных, онкологических, психических, нервных, аллергических и др.). Основными задачами их являются: количественная оценка распространения болезни и предболезни в популяции, изучение естественного развития заболеваний, описание характеристики здоровых лиц данной популяции, формирование и проверка гипотез этиологии и патогенеза болезни, разработка программы профилактических мероприятий [1,20,62,67].

Сегодня уже не вызывает сомнения, что прогрессирующий рост онкологических заболеваний, зафиксированный во всем мире, обусловлен интенсивным развитием технической оснащенности современной экономики и развитием при этом совершенно новых производств, так или иначе вызывающих глобальное и локальное повышение содержания канцерогенов во внешней среде [18,71].

Важнейшим условием проведения популяционных исследований является получение патологами репрезентативных (представительных) материалов, отражающих изучаемую популяцию населения [14]. Цели исследования определяют необходимый уровень представительности выборки: исследование популяции в целом или только конкретной ее части [1]. Одним из условий исследований по популяционной патологии является участие патологов в проведении клинических эпидемиологических исследований. Такие исследования представляют особую ценность, так как патология изучается у хорошо обследованных групп лиц с установленными факторами риска, количественной оценкой последних [14].

Эпидемиология, этиология и патогенез рака легких

Число больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования увеличилось за 1991—1996 гг. на 7% и достигло 422 тыс. человек, что соответствует регистрации одного заболевания в среднем каждые 1,3 мин. К 2000 г. ожидается рост числа новых случаев заболеваний до 480 тыс. В

период 1975—1995 гг. смертность от рака легкого увеличилась на 76% среди мужчин и на 135% среди женщин [15,56,85].

В последние годы рак легких стал наиболее распространенной формой злокачественных опухолей. В структуре онкологической заболеваемости всего населения нашей страны рак легкого занимает 2-е место, а у мужчин — 1-е место (26,5%). По данным расчетов НИИ клинической онкологии ОНИ РАМН с 1985 по 2000 г. ожидается увеличение числа заболевших всеми злокачественными новообразованиями на 25,4%. Число больных раком легкого возрастет при этом на 44,4%, а смертность — на 34,4% [40,42]. Среднегодовой прирост заболеваемости раком легкого для всего населения составляет 3,8%, а у мужчин — 3,9% [9,38], причем прирост показателей заболеваемости и смертности от рака легкого у женщин в последние годы опережает таковой у мужчин. В 1998 г. в России рак легкого в структуре заболеваемости у мужчин занимает 1-е место, у женщин — 7-е, заболеваемость составила соответственно 82,3 и 13,7%. Максимальный показатель заболеваемости раком легкого у мужчин в возрастной группе 65—75 лет составил 53,8%, у женщин в возрастной группе 70—74 года — 66,8%. Практически у 2/3 первично выявленных в России больных диагностируется рак легкого III—IV стадии. В большинстве западных стран заболеваемость раком легких у мужчин достигает 90—95%. В течение первого года умирают 80%, лишь около 10% больных раком легких имеют шанс прожить более 5 лет. Статистика, как известно, с большой долей вероятности подтверждает, что эта опухоль станет основной причиной смертности в начале будущего столетия. Об экологической обусловленности этой тенденции свидетельствует ее повсеместность. Прослеживается тенденция к росту этого показателя в геометрической прогрессии [40]. В США к 2000 г. предполагается возникновение до 300 тыс. новых случаев рака легкого в год. Повышение заболеваемости раком легких объясняется не только улучшением диагностики, но и, главным образом, увеличением потребления сигарет и загрязненностью атмосферного воздуха в крупных городах [43,57,61].

В настоящее время интерес к проблеме рака легкого настолько велик и попытки к ее разрешению настолько многочисленны, что срабатывает эффект информационного “ослепления”. Количество публикаций таково, что даже при использовании современных компьютерных систем сложно выделить наиболее перспективное на-

правление. Взгляды и установки быстро меняются. Открывающиеся новые технические возможности увлекают теоретиков и клиницистов. Существенная, кажущаяся на первый взгляд принципиальной, разница в результатах различных групп авторов в большинстве случаев объясняется градиентом достоверности в определении истинной распространенности процесса. А методологически выдержанные корректные кооперированные исследования столь трудно распознаваемы, что в нескончаемом потоке информации созданы условия для игнорирования продуктивных методов недостаточного использования современных возможностей диагностики и эффективности помощи больному [40].

Основными этиологическими факторами рака легкого признано считать экологические проблемы (загрязнение окружающей среды канцерогенами, в первую очередь полициклическими углеводородами) и табак, изобилующий смолами, никотином и целым рядом химических канцерогенов. Курение (как активное, так и пассивное) ответственно за появление рака легкого у 80% мужчин. Число курящих в России увеличивается, причем особенно быстро среди молодежи и женщин. Национальная программа борьбы с курением разрабатывается, изменяется и дополняется уже на протяжении нескольких лет и, судя по всему, в ближайшие годы не будет принята. Поэтому можно прогнозировать дальнейший рост заболеваемости и смертности от рака легкого [38,40,43].

Учитывая канцерогенный потенциал целого ряда производственных факторов — канцерогенных химических веществ, соединений никеля, кобальта, хрома, оксидов железа, соединений серы, радиоактивных веществ, асбеста, радона, вредностей, неизбежных при добыче полиметаллических руд в металлургической промышленности (Норильск, Магнитогорск), — можно говорить о раке легкого как о профессиональном заболевании, которое занимает важное место в общей онкологии и среди профессиональных заболеваний человека [18,70].

По некоторым сведениям [84], до 90% существующего уровня заболеваемости раком легкого и другими формами рака среди населения земного шара обусловлено загрязнением биосферы. В начале 90-х годов нынешнего столетия было высказано мнение о том, что в США большинство смертей от рака легкого были обусловлены эманацией природного радона [46]. По данным комиссии по атомной энергии США, в 70% наблюдений радиационные поражения людей происходят в результате ингаляции радиоактивных аэрозолей [18].

Результаты популяционных исследований патологии, связанной с профессиональными, экологическими, социальными и другими факторами, представляют несомненный интерес для практического здравоохранения.

Участие патологов в этих исследованиях позволяет не только более точно идентифицировать заболевания с выраженными клиническими проявлениями, но и изучать весь спектр развития болезни — от проявлений предболезни, ранних доклинических стадий до выраженных клинических стадий, их связь с разнообразными факторами. При этом для изучения вопросов

популяционной патологии могут использоваться все виды патоморфологических исследований, позволяющие охарактеризовать самые ранние проявления болезней и их механизмы развития [14]. По некоторым сведениям [18,84], значительную часть заболевших раком легкого, по-видимому, составляют работники уранодобывающей и перерабатывающей промышленности. Однако точные сведения об этом отсутствуют, поскольку известные до сих пор эпидемиологические данные о профессиональном раке легких различной этиологии относятся лишь к некоторым отдельным случаям данного заболевания. Кроме того, некоторые из них по тем или иным причинам не подвергаются патолого-анатомическому исследованию и поэтому остаются не уточненными или ошибочно бывают отнесены по клиническим данным к другим заболеваниям, например, таким, как туберкулез, силикоз или другие виды пылевых болезней, пневмосклероз [18]. Кроме того, те же авторы высказывают мнение, что профессиональные опухоли нередко развиваются или проявляются клинически спустя длительное время после прекращения работы заболевшего во вредных условиях. Следовательно, из вышесказанного можно сделать вывод, что в таких случаях не всегда может быть установлена связь патологического процесса с действием производственных факторов. Тем не менее, в литературе накопилось немало сообщений о радиационном канцерогенезе у человека.

H. Checkoway et al. (1988) обследовали 9781 рабочего завода по переработке ядерных отходов в США, работавших в 1947—1979 гг. и подвергшихся воздействию γ - и α -облучения. Авторы установили повышение уровня смертности от рака легкого и опухолей головного мозга по сравнению с населением США. Была подтверждена зависимость частоты развития рака легкого от полученной кумулятивной дозы и α - и β -излучения для рабочих данного производства [69].

Рак легкого среди 2346 рабочих радиохимического производства ("Маяк"), подвергшихся радиоактивному воздействию плутония, встречается в несколько раз чаще, чем это рассчитано для населения.

Резкий рост заболеваемости раком легкого в Алтайском крае начал регистрироваться с 1948 г., когда стали испытывать ядерное оружие на Семипалатинском полигоне [66]. Число больных раком легкого возросло в 50 раз.

G. R. Howe (1995) полагает, что риск развития рака легкого от малых доз радиации ничуть не меньше, чем при облучении высокими дозами. Он сравнил риск развития рака легкого среди 64 172 пациентов туберкулезного диспансера, получавших облучение низкой энергии в результате регулярного радиологического обследования, и 75 991 пострадавшего от атомной бомбардировки, подвергшихся облучению высокой энергии. Авторы показали, что риск развития рака легкого при внешнем облучении низкой энергии не связан с его дозой и составляет 1,00 на 1 Sv [76].

С воздействием экзогенных факторов связывают возникновение плоско- и мелкоклеточного рака легкого. К эндогенным факторам принято относить возраст

старше 40—50 лет, наличие хронических легочных заболеваний — пневмонии, туберкулеза, бронхита, локализованного пневмофиброза. К генетическим факторам риска относится первичная множественность злокачественных опухолей, наличие рака легкого у трех кровных родственников и более [25,40].

Среди работников радиохимического предприятия, подвергшихся профессиональному хроническому облучению и заболевших раком легкого, увеличен удельный вес аденокарциномы до 46% против 33% в группе сравнения. Этот сдвиг наиболее выражен среди лиц с “профессионально обусловленным” (плутониевым) раком легкого, где частота аденокарциномы составляет 74%. Возникновение аденокарциномы более всего связано с инкорпорацией плутония: величина отношения шансов (ОШ) для инкорпорации плутония и плутониевого пневмосклероза составила 6,9; ОШ для курения — 4,3. Возникновение плоскоклеточного рака в большей степени было связано с непрофессиональными факторами, главным образом с курением (ОШ 6,8), затем с ХНЗЛ (ОШ 3,9) и уменьшением массы тела (ОШ — 2,1). ОШ для инкорпорации плутония составило 4,2 [54]. Отношение шансов, т. е. вероятность заболеть раком легкого возрастает в 6,6 раза для курящих по сравнению с некурящими, в 3 раза — для носителей плутония по сравнению с теми, у кого инкорпорация отсутствует или не превышает 5,5 КБк, в 4,6 раза — для больных плутониевым пневмосклерозом по сравнению с не имеющими этого заболевания, в 1,6 раза — при суммарной дозе внешнего γ -облучения более 100 сГр по сравнению с меньшим облучением или его отсутствием; в 2 раза — для лиц с ХНЗЛ по сравнению с лицами без ХНЗЛ [53].

Критерии формирования группы риска по раку легкого

Для пациентов, не имеющих признаков легочного заболевания:

- мужской пол и возраст старше 50 лет;
- контакт с производственными вредностями в настоящем или прошлом;
- злоупотребление табаком;
- наличие хронических заболеваний легких: хронический бронхит, туберкулез легких, очаговый и диффузный пневмосклероз.

Для пациентов с неясным диагнозом:

- наличие таких симптомов, как упорный кашель, изменение тембра голоса, появление крови в мокроте, повышение температуры тела, ускоренная СОЭ, лейкоцитоз;
- сочетание этих симптомов с впервые выявленной при рентгенологическом исследовании деформацией корней легких с диффузным и очаговым пневмосклерозом.

(Нормантович В.А., 1998)

Морфологическая оценка предраковых изменений

Развитию центрального рака легкого может предшествовать базально-клеточная гиперплазия, затем плос-

коклеточная метаплазия и дисплазия, которые являются факультативными предраками. Дисплазия III степени трудноотличима от рака *in situ*. При периферической опухоли предрак представлен базально-клеточной гиперплазией, плоскоклеточной метаплазией, дисплазией I, II, III степени. Отмечена склонность к папилломатозу. Предраковые изменения эпителия в бронхиолах и альвеолах, замурованных в рубце, представлены гиперплазией без признаков атипии, дисплазией в виде образования аденоматозных структур. Электронно-микроскопическая картина клеточного состава дисплазий сложная: встречаются пневмоциты II типа, клетки Клара, цилиндрические, слизистые, базальные, реснитчатые клетки. Дискутируется вопрос о том, что аденоматозная гиперплазия является предраком [13, 40,55].

Остается сложной цитологическая дифференциальная диагностика недифференцированных форм опухолей. Так, использование морфометрии позволяет уточнить форму опухоли: установлено, что наибольшая площадь клетки, ядра и цитоплазмы в карциноидах и плоскоклеточном раке легкого, а наименьшая — у мелкоклеточного рака легкого, ядерно-цитоплазматическое соотношение наименьшее у карциноида и наибольшее — у мелкоклеточного рака легкого. Электронная микроскопия позволила расширить возможности морфологической диагностики. Углубленное изучение плоскоклеточного, железистого и мелкоклеточного рака позволяет выявить многообразие форм этих опухолей и выделить различные прогностические группы [13, 40,55].

Патоморфология радиационно-индуцированных изменений в органах дыхания

В решениях национальных и международных комитетов по действию атомной радиации систематически указывается на необходимость изучать специфику развития радиационных опухолей, связанную с их органной локализацией. Однако сведения о радиационном канцерогенезе в легких у людей и соответствующие данные литературы о концентрации радиоактивных веществ в органе все еще нуждаются в существенном уточнении [18].

В отношении любого фактора, независимо от его природы, необходимо выделять два основных компонента воздействия на организм: неспецифический, ведущий к широкому спектру патологических состояний и заболеваний, и специфический, характеризующийся узкодетерминированным патогенезом. Стало очевидным и то, что определение риска возникновения радиационного рака легкого у человека невозможно без четкого представления о кинетике распределения инспирированных радиоактивных веществ в органе [18,58]. В числе многих вопросов радиационного канцерогенеза особое место занимает изучение закономерностей возникновения рака легких, так как наиболее вероятным путем попадания в организм человека радиоактивных веществ при чрезвычайных обстоятельствах, в обычных условиях определенных производств и в результате глобального радиационного загрязнения внешней среды

являются органы дыхания. Тем не менее патогенез радиационного рака легких изучен недостаточно полно [18].

Необходимость изучения влияния малых доз ионизирующего излучения на организм человека вызвана бурно развивающейся в последние десятилетия атомной технологией, испытанием ядерного оружия и поставляемыми последствиями загрязнения огромных территорий искусственными радионуклидами [29].

Является ли облучение единственным этиологическим фактором в неоплазмогенезе или в его возникновении играют роль и другие факторы, пока не установлено точно. В последующие годы теоретически ожидается увеличение числа наблюдений радиогенных злокачественных новообразований разной локализации. Доказательства радиогенной природы новообразований, как и других последствий облучения, можно получить лишь на популяционном уровне при тщательно спланированных эпидемиологических исследованиях. Детерминистские последствия облучения диагностируют индивидуально с обязательным учетом поглощенной дозы. По-прежнему актуальными остаются задачи точного установления причин смерти человека и получения достоверных данных о смертности населения [31, 34, 37].

Остаются актуальными эпидемиологические исследования среди лиц, имеющих контакт с различными соединениями плутония, которые могут дать полезную информацию для оценки канцерогенного риска внутреннего облучения и проверки надежности современных гигиенических нормативов. Только с момента широкого внедрения достижений ядерной физики в различные области человеческой деятельности и с началом соответствующих разработок урановых месторождений проблема радиационного канцерогенеза в легких приобрела определенное практическое значение, поскольку наиболее возможным путем инкорпорирования радионуклидов в условиях контакта с ними являются органы дыхания [18].

Высокая бластомогенная опасность плутония установлена в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [8, 26, 35, 82]. Особого внимания заслуживают данные об учащении вызываемого им рака легкого при дозах, принятых в настоящее время в качестве предельно допустимых [26].

В этом плане эпидемиологическое исследование среди лиц, имеющих профессиональный контакт с различными соединениями плутония, может дать полезную информацию для оценки канцерогенного риска внутреннего облучения и проверки надежности современных гигиенических нормативов [25].

Среди многих проблем, возникших после аварии на Чернобыльской АЭС, одной из важных является проблема о долгосрочных эффектах в малых дозах [5]. Для выяснения причинной связи между эффектом и облучением необходимо знать поглощенные дозы, величина которых определяется как физическими, так и биологическими методами. Наиболее совершенным методом биологической дозиметрии облучения считают оценку хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови [6, 72].

По мнению *Лушниковой Е.Ф.* (1997), организационные проблемы поставлены в число первоочередных, поскольку они не были решены ни в 1986 г. в СССР, ни в последующие годы после его распада в России. Патолого-анатомическая служба страны, с одной стороны, является элементом системы здравоохранения, а с другой, сама является системой с особой формой организации и ответственности. Практическая служба не имеет ни целей, ни возможностей изучить радиационную патологию. Патологи некоторых научных учреждений, наоборот, нацелены на решение специальных задач и имеют для этого определенные возможности. Следовательно, необходимо объединить работу практических и научных учреждений в рамках единых конкретных целей с представлением материальных, финансовых, информационных и других необходимых ресурсов. К сожалению, ни на областных, ни на федеральном уровнях этого не происходит в первую очередь из-за отсутствия единого координирующего органа. Государственные программы по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС не содержали ни научных проблем, ни практических задач морфологического характера. Если в настоящее время не имеется возможности обеспечить ресурсами патологов для выполнения всей текущей и целенаправленной работы, то необходимо хотя бы создать условия для выполнения приказа Минздравмедпрома № 236 от 11 августа 1995 г. Согласно этому приказу для формирования Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР) [31, 59, 60] вводится "Карта причин смерти лица, подвергшегося воздействию радиации в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС". Карта заполняется ежегодно на всех умерших, занесенных при жизни в регистр. Поэтому органы здравоохранения посредством регистра во взаимодействии с патолого-анатомами и судебно-медицинскими экспертами имеют возможность накопить достоверную информацию о причинах смерти лиц, подвергшихся воздействию радиации [31].

В силу того, что атомная промышленность большинства стран в период 1960—1980 гг. была связана с ядерным военным потенциалом, огромный медицинский опыт, накопленный за указанное время, являлся достоянием узкого круга врачей и ученых. Немногие публикации по указанной проблеме также не привлекали должного внимания медиков и биологов, чья практическая деятельность не была непосредственно связана с оценкой здоровья людей, подвергшихся воздействию радиации [11].

Вместе с тем уже в этих публикациях, справочниках и руководствах обобщены данные, позволяющие с высокой степенью надежности прогнозировать частоту и структуру потерь среди персонала и населения при авариях различного типа [3, 11, 12, 41].

Какие же проблемы радиационной патологии являются актуальными для будущих разработок? По мнению *Лушниковой Е.Ф.* (1997), таких проблем три: 1) сбор достоверной информации о радиационных эффектах; 2) углубление знаний о зависимости доза — эффект и выяснение механизмов развития эффектов; 3) орга-

низация исследований, направленных на получение научных данных для улучшения системы медицинской помощи населению загрязненных радионуклидами районов и ликвидаторам [31].

Учитывая разнообразие клинико-анатомических вариантов, патогенетических и морфогенетических механизмов лучевых поражений, необходимо специальное обсуждение сложного вопроса о нозологической самостоятельности этих поражений. В международной статистической классификации болезней IX пересмотра лучевая болезнь (ЛБ) включена в XVII класс (травмы и отравления) и имеет рубрику 990 "Воздействие радиации не уточненное". В эту рубрику не включают случаи уточненного неблагоприятного воздействия радиации (ожог, дерматит, лейкоз, пневмония). В дополнительную классификацию (код E) включены лучевые поражения при радиологических процедурах и терапии (E 879.2), действие электромагнитного излучения (E 926.3) и радиоактивных изотопов (E 926.5). В классификации X пересмотра ЛБ отведена рубрика T 66, в которую не включены лучевой ожог, гастроэнтерит и колит, пневмония и солнечный ожог. Как видно, в классификациях обоих пересмотров ЛБ считают самостоятельной нозологической формой, не разделяя на острую и хроническую. Острая ЛБ, хотя и объединяет несколько синдромов, как самостоятельная нозологическая единица особых возражений не вызывает. Хроническая ЛБ в отличие от острой не имеет столь четких границ ни в величине дозы, ни в клинико-морфологических проявлениях, ни в механизмах развития. Поэтому вопрос о выделении хронической ЛБ в виде самостоятельной нозологической формы остается открытым. Остается открытым также сложный вопрос о характере лучевой патологии отдельных органов и тканей при внешнем и внутреннем облучении, а следовательно, о возможности выделения самостоятельных нозологических форм [17,19,27,31].

Чувствительной мишенью для физико-химических воздействий различной природы, в том числе ионизирующей радиации, являются мембранные структуры клеток, которые вносят значительный вклад в лучевое поражение клетки из-за высокой радиохимической чувствительности фосфолипидов. Это дает основание рассматривать систему биомембран как вторую после хроматина ядра мишень лучевого поражения клетки [4,36].

Ионизирующее излучение различной степени интенсивности может вызвать различные иммуномодулирующие эффекты. К настоящему времени установлено, что цитокины типа интерлейкинов-6, -1, фактора некроза опухоли α , иммунного интерферона, с одной стороны, стимулируют дифференцировку иммунокомпетентных клеток, а с другой — усиливают синтез белков острой фазы воспаления в печени [75,81,83]. Лейкоцитарный и иммунный интерферон активируют естественные киллеры клетки как основной фактор противоопухолевой защиты и через Fc-рецептор усиливают функцию фагоцитов. У лиц, получивших малые дозы облучения в зонах Чернобыльской катастрофы, выявлена активации Т-хелперов с дисбалансом субпо-

пуляционного состава Т-лимфоцитов [49]. При клинико-иммунологическом исследовании в отдаленном периоде после пролонгированного профессионального γ -облучения у работников предприятия "Маяк", подвергшихся 35—40 лет назад внешнему воздействию в дозах от 1,0 до 9,95 Гр за 1—5 лет и инкорпорации ^{239}Pu , установлено дозозависимое снижение иммунорегуляторной субпопуляции (Т-хелперов). Изменение остальных иммунологических параметров обусловлено факторами нерадиационной природы [35].

Большое внимание в настоящее время уделяется влиянию различных антропогенных воздействий на возникновение патологических процессов в легких. Особое место среди них занимают радиационные поражения, исследование которых в нашей стране и за рубежом индуцировано Чернобыльской катастрофой. Органы дыхания являются одной из главных мишеней при радиационном воздействии [39,66]. Почти у 70% ликвидаторов выявлен хронический гнойный или катарально-склеротический бронхит, а у 25% — атрофический бронхит [64]. В связи с этим в отечественной литературе недавно появились первые клинико-морфологические работы по малоизученной патологии легких, возникающей под влиянием радионуклидов [10,24]. В то же время с помощью различных методов разрабатываются критерии оценки экологического риска [23,51].

Воздействие радиоактивных аэрозольных частиц на легочную ткань может привести либо к перерождению, либо к гибели отдельных клеток и появлению в данном месте рубцовой или обызвествленной ткани [7,45]. Медико-биологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС связаны с возможностью ингаляционного поступления в организм частиц с высокой удельной активностью. В альвеолярных макрофагах пациентов найдены сложные инородные частицы, содержащие элементы ядерного топлива и композиционных материалов атомной станции (плутоний, цезий, америций, церий, цирконий и др.), попавшие аэрозольным путем при ликвидации аварии, — так называемая "чернобыльская пыль" [28,33,47,52,64]. Это требует пристального внимания из-за значительной распространенности радиоактивных частиц, особенностей их химического состава и физико-химических свойств [45].

В экспериментальных условиях обнаружено [79, 80], что подавляющее большинство ингалированных радиоактивных частиц урана (U) и плутония (Pu) длительное время остается в структурах легких и только незначительная часть концентрируется в других органах. При этом суммарная радиоактивность поверхности трахеи значительно ниже, чем радиоактивность поверхности мелких бронхов. Морфологические исследования показали, что суммарная радиоактивность эпителиальной поверхности бронхов формируется за счет частиц ^{239}Pu , располагающихся в просветах перибронхиальных альвеол [80]. В условиях длительного эксперимента установлено, что $^{239}\text{PuO}_2$ стимулирует развитие хронического воспаления в легких [74]. При трансмиссионной электронной микроскопии выявлено, что более половины общей популяции альвеолярных макрофагов (малые, средние, большие)

ликвидаторов аварии на ЧАЭС содержат в цитоплазме крупные, оптически плотные, полигональные частицы [65]. Ультразвуковые характеристики ингазированной смеси (U, Pu) O₂ в эксперименте установили возможность содержания этих частиц как внутри фагосом с двухконтурной мембраной, так и свободно лежащими в цитоплазме альвеолярных макрофагов [74]. Феномен обнаружения у пациента повышенного содержания ¹³⁷Cs в легких спустя 7 лет с момента неоднократных эпизодов ингаляции радиоактивных частиц говорит в пользу предположения о депонировании в легких радионуклидов [65].

Экспериментальные исследования характера радиоактивного загрязнения территории Белоруссии показали, что значительное количество радиоизотопов присутствует в виде радиоактивных ("горячих") частиц, которые можно подразделить на два типа: топливные, характеризующиеся α -, β - и γ -излучением, и конденсационные, являющиеся продуктами конденсации радиоизотопов, конструкционных и других материалов [44]. "Горячие частицы" (ГЧ), с одной стороны, обладают достаточно высокой химической устойчивостью, а с другой — под воздействием различных химических, механических и природных факторов из них могут выделяться отдельные радионуклиды. Эти два свойства взаимно увеличивают опасность частиц для человека. Однако результаты исследований, проведенных Власовым П.А. и Квачевой Ю.Б., 1998 [65] показали, что чернобыльские ГЧ поступали в легкие человека и в течение какого-то времени задерживались там. Наиболее часто и в наибольшем количестве их обнаруживали в легких свидетелей аварии, существенно реже и меньше — в легких ликвидаторов последствий ее. Для жителей загрязненных территорий риск попадания ГЧ был многократно ниже. Не останавливаясь на величине дозовых нагрузок, авторы полагают, что для жителей загрязненных территорий они не должны быть значимыми. (даже с учетом раннего поставарийного содержания ГЧ) для показателей здоровья. Подтверждением этого являются патоморфологические исследования, которые не позволили выявить какие-либо биологические эффекты в легких, достоверно связанные с ГЧ [30, 65].

С.П.Ярмоненко (1993) сравнивает радиацию с двуликим Янусом. Одним из примеров диалектического единства противоположностей в физике является радиация. Она — и благо и зло. Ракоформирующих факторов так много, что чаще всего невозможно выяснить истинную причину ракового заболевания, радиогенному же фактору в этом ряду отводится не более 4%. Существует мнение о том, что рак — одно из естественных проявлений старения, а потому любые попытки патогенетической его терапии могут рассматриваться как одно из направлений общей геронтологии. Что касается влияния радиации на продолжительность жизни, то данные здесь противоречивы. В конечном счете, использование большого набора клинико-лабораторных, физиологических, функциональных и морфологических тестов, считающихся информативными для процессов старения, помогло установить,

что у переживших атомную бомбардировку ускорения процессов старения по большинству индексов инволюции не отмечено [68]. Однако это не значит, что случаи преждевременного старения исключены: все во власти случайности, вероятности, индивидуальности организмов. Но общая статистическая закономерность установлена четко: облучение персонала атомных предприятий, бомбардировка Хиросимы и Нагасаки, атомные аварии не дали фактического материала о вредном влиянии излучения в дозах до 0,5 Гр на жизнь и деятельность людей.

Комплексный морфологический анализ бронхиальных биоптатов у жителей экологически контрастных районов Алтайского края с различным уровнем радиационного загрязнения, вызванного многолетними ядерными испытаниями на Семипалатинском полигоне [23], позволил выделить следующие морфологические варианты реакций слизистой оболочки бронхов: ограниченный бронхит дренирующего бронха и диффузные поражения бронхиального дерева по типу атрофического бронхита или бронхопатии первично дистрофического генеза. Общим в морфологической картине атрофического бронхита и бронхопатии являлись прогрессирующие дистрофически-атрофические изменения бронхиального эпителия, значительный склероз собственной пластинки слизистой оболочки и постоянная при бронхитах или факультативная при бронхопатиях хроническая воспалительная клеточная инфильтрация стромы [39]. В данном исследовании проведен также анализ количественно-качественных реорганизаций капилляров при бронхопатии, который показал, что высокий уровень поверхностно-объемных отношений капилляров связан с аномальной перестройкой микрососудов слизистой оболочки бронхов, сопровождающейся выраженной деформацией просвета, складчатостью стенки с множественными инвагинациями, значительным снижением биосинтетических реакций в эндотелиоцитах, что в целом отражает развитие пластической недостаточности капилляров [39, 57]. Таким образом, в отдаленные сроки после радиационного воздействия среди населения, проживающего в экологически неблагоприятных районах, выявляется диффузная перестройка бронхиального дерева, имеющая фенотип атрофии. Морфологические проявления процесса атрофии сопровождаются значительным снижением метаболических и пролиферативных реакций клеточных популяций стенки бронхов и своеобразной пространственной реорганизацией структур слизистой оболочки, отражающими в целом состояние пластического дефицита. В регионах с неблагоприятной экологической обстановкой выявленные в бронхобиоптатах нарушения процессов дифференцировки бронхиального эпителия с возникновением атрофии и метаплазии эпителиоцитов могут служить морфологическим критерием экологического риска [39, 50].

В массовой информационной литературе описываются самые невероятные случаи. Эти данные не заслуживают доверия. К глубокому сожалению, биологические и медицинские наблюдения и исследования часто проводятся на очень низком научно-методическом уровне.

не. Нарушаются элементарные правила ведения и оформления экспериментальных наблюдений, нет эквивалентных подборок особей, нет статистической обработки данных, расчетов погрешностей и т.д. Здесь же авторы призывают тех, кто проводит подобные исследования, неукоснительно помнить общее научное требование: без доказательств статистической достоверности ни один экспериментальный результат не может быть принят и отвергается наукой со всей категоричностью.

Последствия атомной бомбардировки Нагасаки и Хиросимы дали и дают обильный экспериментальный материал для проблемы “человек и радиация”, однако его недостаточно, чтобы установить достоверные количественные закономерности. Для статистической достоверности нужны сотни тысяч объектов и столь же многочисленная контрольная подборка, только тогда можно было бы вывести “спонтанный” и “радиационный” фон раковых заболеваний.

Точно так же, из-за невозможности собрать достаточно многочисленный статистический ансамбль, существует принципиальная неопределенность в оценке онкологического риска при воздействии малых доз радиации. Еще один неразрешенный спор: есть или нет пороговая доза излучения? По мнению некоторых авторов [68], этот спор не имеет практического значения. Вероятность возникновения рака при дозах острого облучения более 1 Гр для одного человека определяется беспороговой концепцией и составляет порядка 10^{-5} Гр⁻¹ чел.⁻¹ год⁻¹ (сверх естественного радиационного фона). Это достаточно малая цифра, чтобы вызывать панику. Иными словами, массовой заболеваемости раком при реальных катастрофических условиях быть не может. В силу вероятности природы канцерогенеза ни один прогноз не в состоянии предсказать, кто из облученных людей пострадает от радиационно индуцированного рака.

При изучении нестохастических (детерминированных) эффектов длительного хронического облучения человека ионизирующим излучением в малых дозах обнаружено, что не следует ожидать этих эффектов от радиационного фактора у здорового трудоспособного человека при воздействии на него ионизирующего излучения в течение 50 лет с мощностью дозы до 0,5 сГр/год [32].

При использовании методики выделения плутония из биопроб у жителей загрязненных районов Брянской области с конечным определением радиоактивности методом спектрометрии тонкослойных препаратов было показано, что концентрация плутония в трахеобронхиальных лимфатических узлах варьирует в пределах 150—700 мБк/кг; кроме того, при сравнении содержания нуклида в легких и лимфоузлах установлено, что значение отношения Pu (лимфоузлы)/Pu (легкие) колеблется от 4 до 83. Двадцатикратная вариабельность этого параметра определяется в основном легкими. Эти данные (по мнению авторов) однозначно свидетельствуют о существовании “чернобыльской” добавки в концентрационную нагрузку плутония на легочные лимфатические узлы.

Основной путь поступления плутония в организм, в том числе и после аварии на ЧАЭС, — поступление аэрозолей через дыхательные пути в результате вторичного загрязнения атмосферы от земной поверхности. Этот процесс обусловлен свойствами носителей активности — пылевыми (почвенными) частицами, которые попадают в приземной слой воздуха за счет конвекции и ветрового подъема. Анализ индексов относительной радиационной опасности загрязнения воздуха основными радионуклидами выявил приоритет трансурановых нуклидов [63,77].

Существующие методы оценки дозы внутреннего излучения изотопами плутония (с помощью регистрации активности на воздушных фильтрах на основе корреляционных соотношений между содержанием нуклида в пыли на поверхности почвы и концентрацией его в воздухе) нельзя считать достаточно корректными. Это связано с тем, что существует вероятность превышения ожидаемого уровня поступления радионуклида в организм под влиянием размеров частиц аэрозоля и пространственного распределения частиц различных размеров по удельной активности. Поэтому для определения плутония в организме жителей загрязненной территории важно установить реальное его содержание в дыхательной системе [73]. В результате глобальных выпадений от испытаний ядерного оружия в дыхательных путях человека обнаруживаются хотя и незначительные, но измеримые количества плутония. Так что отложение “чернобыльского” плутония в дыхательном тракте происходит на фоне депонированного глобального радионуклида.

Данные относительно количества глобального плутония в различных отделах дыхательной системы немногочисленны и их анализ показывает достаточно высокую вариабельность концентрационных нагрузок плутония в легочной ткани и лимфатических трахеобронхиальных узлах: 1 — 50 мБк/кг и 2 — 360 мБк/кг соответственно [77,78].

По концентрационной нагрузке плутония лимфатические узлы занимают первое место среди других органов и тканей, в которых депонируется данный радионуклид. Концентрация глобального плутония в лимфатических узлах примерно на порядок выше, чем в ткани легкого. ²³⁹Pu в среде организма легко образует гидроокиси с тканевыми белками, которые активно захватываются ретикулоэндотелиальными клетками. Поэтому кинетика распределения и задержки плутония в легочной ткани при поступлении через дыхательные пути в значительной степени определяется химическими свойствами его соединений. Плохо растворимые соединения в основном задерживаются в легких, тогда как легко растворимые в большем количестве резорбируются в кровь. При вдыхании плохо растворимой двуокиси ²³⁹Pu в лимфатических узлах накапливается большое количество радионуклида. Следовательно, трахеобронхиальные лимфатические узлы можно считать одним из индикаторов поступления аварийной фракции плутония в организм жителей загрязненных территорий [63].

Заключение

Несмотря на неуклонный рост злокачественных новообразований легких, связанных с неблагоприятными экологическими факторами, остается множество нерешенных вопросов о влиянии радиации на возникновение рака легкого. Для решения этого вопроса необходимы достоверные эпидемиологические, клинические и патолого-анатомические исследования, установление зависимой дозы радиации на возникновение рака, поиск биологических маркеров рака в условиях экологических катастроф, продолжение исследований по описанию предраковых состояний у лиц, подвергшихся радиационному воздействию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Динамика атеросклеротического процесса человека. М.: Медицина; 1970.
2. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина; 1985.
3. Барабанова А.В., Баранов А.Е., Гуськова А.К. Острая лучевая болезнь человека от резко неравномерного облучения как модель комбинированных радиационных поражений: вопросы прогнозирования. Мед. радиол. 1982; 27 (11): 41—44.
4. Барабой В.А., Орел В.Э., Каранаух И.М. Перекисное окисление и радиация. Киев; 1991.
5. Бочков Н.П. Аналитический обзор цитогенетических исследований после Чернобыльской аварии. Вестн. РАМН 1993; 6: 51—55.
6. Бочков Н.П. Хромосомы и облучение. М.: Атомиздат; 1971.
7. Булдаков Л.А. Радиоактивные вещества и человек. М.: Медицина; 1990.
8. Проблемы токсикологии плутония-239 / Булдаков Л.А., Москалев Ю.И., Любчанский Э.Р. и др. М.: Атомиздат; 1969.
9. Вагнер Р.И., Барчук А.С., Блинов Н.Н. Диагностика рака легких в поликлинических условиях. М.: Медицина; 1986.
10. Грובה О.М., Чучалин А.Г., Черников В.П. и др. Цитологическая, ультраструктурная характеристика и рентгеноспектральный микроанализ бронхоальвеолярных смывов ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки (первое сообщение). Пульмонология 1993; 4: 81—85.
11. Гуськова А.К. Современные проблемы клинической радиационной медицины. Клин. мед. 1992; 2: 3—7.
12. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. М.: Медицина; 1971.
13. Денисов Л.Е., Перельман М.И., Одинцов С.В. Рак легкого: перспективы заболеваемости и улучшение диагностики до 1995 г. Грудная хир. 1988; 6: 57—59.
14. Жданов В.С. Популяционная патология — новое направление патологоанатомических исследований. Арх. пат. 1996; 3: 15—18.
15. Завражина И.Н. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в оценке распространенности рака легкого. Мед. радиол. 1995; 1: 69—73.
16. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге / Под ред. В.М. Мерабишвили. СПб.; 1996.
17. Иванов А.Е. Патологическая анатомия лучевой болезни человека на современном этапе ее изучения. Арх. пат. 1991; 8: 3—7.
18. Иванов А.Е., Куришкова Н.Н., Соловьев А.И. Радиационный рак легкого. М.: Медицина; 1990.
19. Иванов А.Е., Куришкова Н.Н., Шиходыров В.В. Патологическая анатомия лучевой болезни. М.: Медицина; 1981.
20. Каган А.Р., Стернби Н.Г., Уемура К. и др. Связь атеросклероза с туберкулезом и хроническими болезнями легких. Бюл. ВОЗ 1977; 53 (5—6): 515—530.
21. Коган Е.А., Штабский А.Б., Секамова С.М. и др. Экспрессия и коэкспрессия клеточных онкогенов в ходе опухолевой прогрессии в нейроэндокринных опухолях легких. Арх. пат. 1994; 2: 16—21.
22. Коган Е.А., Штабский А.Б., Секамова С.М. и др. Экспрессия ядерных онкобелков при предраке и раке легкого на разных стадиях опухолевой прогрессии (по данным световой и электронной иммуногистохимии). Там же 6: 44—49.
23. Колядо В.Б., Уланов А.Н., Доцицин Ю.П. и др. Медико-демографический анализ здоровья населения Алтайского края на основе изучения индикаторной патологии за 40-летний период (1950—1990 гг.). В кн.: Ядерные испытания, окружающая среда и здоровье населения Алтайского края. Барнаул; 1993; т. 4, ч. 1: 230.
24. Косенко М.М. Анализ патологии органов дыхания у населения, облучившегося на Южном Урале. Пульмонология 1993; 4: 70—77.
25. Кошурникова Н.А., Болотникова М.Г., Ильин Л.А. и др. Риск рака легкого при облучении от инкорпорированного плутония. Мед. радиол. 1996; 6: 50—56.
26. Кошурникова Н.А., Терновский И.А., Хохряков В.Ф. Радиационная безопасность на предприятиях атомной промышленности (гигиенические, клинические и токсикологические вопросы) / Под ред. Л.А. Булдакова. М.; 1983; 216—277.
27. Лазюк Г.И. Общая патология человека: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина; 1990; т. 2: 149—198.
28. Легеза В.И. Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС — 10 лет. Тер. арх. 1998; 1: 77—79.
29. Ломакина Е.Б., Дубовая Т.К., Коган Э.М. Компьютерный морфоденситометрический анализ эритроцитов в норме и при действии малых доз радиации. Бюл. экспер. биол. 1997; 11: 591—592.
30. Лоцилов Н.А., Куринный В.А., Кашипаров В.А., Михаэлян А.И. Особенности радиационных и физико-химических характеристик радиоактивных выпадений, образовавшихся в результате аварии на Чернобыльской АЭС. В кн.: Всесоюзный радиобиологический съезд, 1-й. М.; 1989; т. 5: 1203—1204.
31. Лушников Е.Ф. Десятилетие после Чернобыля: последствия аварии и актуальные проблемы радиационной патологии. Арх. пат. 1997; 4: 42—46.
32. Лютых В.П., Долгих А.П. Нестохастические эффекты длительного хронического облучения человека ионизирующим излучением в малых дозах. Мед. радиол. 1997; 3: 51—58.
33. Марачева А.В., Татарский А.Р. Патология органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Тер. арх. 1996; 3: 8—12.
34. Медицинские последствия Чернобыльской аварии. Результаты пилотных проектов Айфека и соответствующих национальных программ: Науч. отчет: Международная программа по медицинским последствиям Чернобыльской аварии (Айфека). ВОЗ. Женева; 1995.
35. Международный симпозиум "Хроническое радиационное воздействие: риск отдаленных эффектов". (Челябинск. 9—13 янв. 1995 г.). Мед. радиол. 1996; 2: 69—76.
36. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина; 1987.
37. Милованов А.П., Фокин Е.И., Нежданова Г.А. и др. В кн.: Медицинские аспекты влияния малых доз радиации на организм детей, подростков и беременных. Обнинск; 1994; вып. 2: 122—127.
38. Напалков П.Н., Мерабишвили В.М., Церковный Г.Ф. и др. Заболеваемость населения СССР злокачественными новообразованиями за период 1970—1980 гг. Вопр. онкол. 1982; 10: 28—71.
39. Непомнящих Г.И., Шойхет Я.Н., Непомнящих Л.М. и др. Патоморфология радиационно-индуцированных изменений в бронхах в отдаленные сроки после воздействия. Бюл. экспер. биол. 1995; 1: 91—95.
40. Нормантович В.А. Рак легкого: тенденции в диагностике и лечении. Рус. мед. журн. 1998; 6 (10): 634—642.
41. Организация медицинского наблюдения за работающими с излучением / Под ред. А. К. Гуськовой. М.: Медицина; 1975.
42. Орлов Л.Л., Воробьев Л.П., Маев И.В. и др. Труднодиагностируемые формы рака легких в практике терапевта. Клин. мед. 1997; 1: 50—52.
43. Петерсон Б.Е. Рак легкого. М.: Медицина; 1971.

44. Петряев Е.П., Лейнова С.Л., Данильченко Е.М. и др. В кн.: Всесоюзный радиобиологический съезд, 1-й: Тез. докл. М.; 1989; т. 2: 473.
45. Петряев Е. П., Соколик Г. А., Лейнова С. Л. и др. Распространенность активных частиц на территории Белоруссии и содержание их в легких. Пробл. туб. 1993; 3: 7—10.
46. Радиационная защита: Рекомендации МКРЗ: Пер. с англ. М.: Атомиздат; 1978.
47. Рева Ю.П., Портянко Н.М., Иванов А.С., Чучалин А.Г. Выявление методами растровой электронной микроскопии и рентгеновского микроанализа локализации в легких человека "горячих частиц", образовавшихся в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Пульмонология 1993; 4: 56—59.
48. Рекомендации МКРЗ 1990 г. Публикация 60, часть 1: Пер с англ. / Под ред. И.В.Кеирим-Маркуса. М.: Энергоиздат; 1994.
49. Семенов В.Ф., Когновицкая А.И., Артемьева О.А. и др. Влияние малых доз облучения на иммунологическую реактивность. Бюл. exper. биол. 1997; 11: 556—558.
50. Сидорова Л.Д., Наумова Л.А., Непомнящих Г.И. Клинические и структурно-метаболические особенности атрофических форм хронического бронхита. Тер. арх. 1994; 3: 38—42.
51. Соколов В.Ю. Микробиологические критерии оценки экологического риска. Бюл. exper. биол. 1994; 117 (6): 636—638.
52. Татарский А.Р., Марачева А.В. Результаты комплексного программного лечения ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих заболеваниями органов дыхания. Тер. арх. 1996; 3: 30—33.
53. Токарская З.Б., Окладникова Н.Д., Беляева З.Д. Оценка вклада радиационных и нерадиационных факторов в развитие рака легкого у работников радиохимического предприятия. Вопр. онкол. 1994; 2—4: 165—170.
54. Токарская З.Б., Окладникова Н.Д., Беляева З.Д., Аристов В.П. Влияние радиационных и нерадиационных факторов на возникновение различных гистологических типов рака легкого у работников радиохимического предприятия. Там же; 1996; 1: 43—47.
55. Трапезников Н.Н., Церковный Г.Ф., Билетов В.В., Двойрин В.В. (ред.) Злокачественные новообразования в СССР и союзных республиках: Статистический справочник. М.: Медицина; 1989; ч. 1—2.
56. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М., Бармина Н.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России в 1996 г. Рус. мед. журн. 1998; 10: 616—618.
57. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. М.: Медицина; 1987.
58. Тукаев Р.Д. Постановка проблемы экологических болезней. Подходы к этиопатогенезу, систематике и диагностике экологических болезней химической природы. Медицина труда и пром. ecol. 1996; 11: 21—28.
59. Цыб А.Ф., Иванов В.К. Результаты медицинских и дозиметрических исследований населения и ликвидаторов, подвергшихся воздействию радиации вследствие чернобыльской катастрофы. Вестн. РАМН 1993; 6: 58—64.
60. Цыб А.Ф., Иванов В.К., Айрапетов С.А. и др. Государственный регистр лиц, подвергшихся облучению в результате аварии на ЧАЭС: дозиметрические, прогностические и эпидемиологические возможности. Мед. радиол. 1992; 1: 46—50.
61. Чаклин А.В., Грицютё Л.А. Современные представления об этиологии и патогенезе рака легкого. Вопр. онкол. 1982; 2: 3—9.
62. Чаклин А.В., Осечинский И.В. В кн.: Эпидемиология неинфекционных заболеваний / Под ред. А.М.Вихерта, А.В.Чаклина. М.; 1990. 211—254.
63. Чернобыль: радиоактивное загрязнение природных сред / Под ред. Ю.А.Израэля. Л.: Гидрометеиздат; 1990.
64. Чучалин А.Г. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Тер. арх. 1996; 3: 5—7.
65. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: ГРАНТЬ; 1998.
66. Шойхет Я.Н., Киселев В.И., Алгазин А.И. и др. Ядерные испытания на Семипалатинском полигоне и здоровье населения Алтайского края. Пульмонология 1993; 4: 77—80.
67. Эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых заболеваний / Блэкберн Дж. и др.; пер. с англ. М.; 1984.
68. Ярмоненко С.П. Жизнь, рак и радиация. М.: ИздАТ; 1993.
69. Checkoway H., Pearce N., Crawford-Brown D.J., Cragle D.L. Radiation doses and cause-specific mortality among workers at a nuclear materials fabrication plant. Am. J. Epidemiol. 1988; 127 (2): 255—266.
70. Cohen B.L. Radon daughter exposure to uranium miners. Hlth Phys. 1982; 42 (4) 449—457.
71. De Villiers A.J., Windich J.P. Lung cancer in fluorspar mining community. I. Radiation, dust, and mortality experience. Br. J. Industr. Med. 1964; 21: 94—109.
72. Evans H.J., Buckton K., Carothers A. Radiation-induced chromosome aberrations in nuclear-dockyard workers. Nature 1979; 277: 531—534.
73. Fiseine J.M., Cohen N., Neton J.W., Perry P. Fallout plutonium in human tissues from New York City. Radiat. Res. 1980; 39: 245—255.
74. Galvin J.B., Bice D.E., Guilmette R.A. et al. Pulmonary immune response of dogs after exposure to ²³⁹PuO₂. Int. J. Radiat. Biol. 1989; 55 (2): 285—296.
75. Holda J.H., Maier T., Claman H.N. Natural suppressor activity in graft-vs-host spleen and normal bone marrow is augmented by IL-2 and interteron gamma. J. Immunol. 1986; 137: 3538—3543.
76. Howe G.P. Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canada fluoroscopy cohort study and a comparison with lung cancer mortality in the Atomic Bomb survivors study. Radiat. Res. 1995; 142 (3): 296—304.
77. Kawamura H., Tanaka G. Actinides concentration in human tissues. Hlth Phys. 1983; 44 (suppl.): 451—456.
78. Massalo H., Yaakola T., Miettinen J.K. Distribution of fallout plutonium in Southern finns. Ibid. 1980; 39: 245—255.
79. Muller H.L., Drosselmeyer E., Hotz G. et al. Behaviour of sperical and irregular (U, Pu) O₂ particles after inhalation or intratracheal instillation in rat lung and during in vitro culture with bovine alveolar macrophages. Int. J. Radiat. Biol. 1989; 55 (5): 829—842.
80. Muller H.L., Drosselmeyer E., Hotz G. et al. Cellular aspects of retention and transport of inhaled soluble and insoluble actinide compounds in the rat lung. Sci. Total Environ. 1989; 83: 239—251.
81. Nissen M.A., Larsen J.K., Plesner T. et al. Alpha-interferon induces enhanced expression of HLA-ABC antigens and β_2 -microglobulin in vivo and in various subsets of human lymphoid cells. Clin. Exp. Immunol. 1987; 69: 632—638.
82. Sanders C.L., McDonald K.Y., Mahaffey J.A. Lung tumor response to inhaled Pu and its implications for radiation protection. Hlth Phys. 1988; 65 (2): 455—462.
83. Toyonaga T., Hino O., Sugai S. et al. Chronic active hepatitis in transgenic mice expressing interferon-gamma in the liver. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994; 91: 614—618.
84. Watkin S.W. Bronchoscopic "resection" of small cell carcinoma. Lung Cancer 1989; 5 (2—3): 69—81.

Поступила 22.09.2000

Ф.И.Петровский

β₂-АГОНИСТЫ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ. ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ПОКАЗАТЕЛИ СМЕРТНОСТИ

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

β-адреномиметики, несомненно, являются самыми эффективными бронхолитиками, применяемыми в настоящее время. Именно поэтому практически каждый больной с астмой принимает препараты этого класса с известной периодичностью. Пациенты могут не пользоваться ингаляционными кортикостероидами (ИКС), кромоном и т.д., но спасительный баллончик сальбутамола или другого препарата есть у каждого под рукой. В отечественной литературе очень много сказано о безопасности применения различных средств, используемых для терапии бронхиальной астмы. Наибольшее внимание уделяется ИКС. Именно этот класс препаратов существенным образом улучшил показатели смертности и динамику заболевания в целом. Недаром отношение ИКС/средства скорой помощи используется как показатель, отражающий общее качество лечения больных бронхиальной астмой: чем больше этот показатель, тем лучше. Как это ни странно, но, несмотря на тотальное использование больными бронхиальной астмой β₂-агонистов, очень немного сказано о безопасности их применения. Тем не менее эти препараты имеют тяжелые и жизнеугрожающие побочные эффекты, более того, различные представители β₂-агонистов не эквивалентны друг другу по профилю безопасности и влиянию на течение заболевания.

Безопасность ингаляционных адреномиметиков стала обсуждаться около 50 лет назад, с введением в практику ингаляторов, содержащих адреналин. Хотя адреналин приносил симптоматическое облегчение, оказалось, что уровень смертности в группе больных, применявших ингаляции адреналина, был в 5 раз выше по сравнению с группой, не применявшей этот препарат [6]. С тех пор были разработаны сначала неселективные β-агонисты, а затем и селективные β₂-агонисты. Несмотря на значительный прогресс фармакологии, ингаляционные β₂-адреномиметики продолжают оставаться в центре внимания как препараты, потенциально способные влиять на смертность и течение бронхиальной астмы.

Влияние на течение заболевания

Клинические исследования позволили установить несколько феноменов, связанных с регулярным применением β₂-агонистов: повышение бронхиальной гиперреактивности; развитие толерантности и снижение бронхопротективных свойств; высокая аллергенная нагрузка и маскировка ухудшения астмы; снижение уровня контроля астмы. Рассмотрим каждый случай в отдельности.

Бронхиальная гиперреактивность

Бронхиальная гиперреактивность (БГР) является одной из компонент бронхиальной астмы и коррелирует с тяжестью заболевания, степенью нарушения функции легких и симптомами. Таким образом, изменение БГР под влиянием β₂-агонистов может быть косвенным доказательством их влияния на тяжесть бронхиальной астмы. Было показано, что применение β₂-агонистов на регулярной основе приводит к повышению БГР, однако эти изменения с течением времени достигают плато и необязательно сопровождаются ухудшением легочной функции или увеличением симптоматики [12,16,19,20,28]. Возможными механизмами повышения БГР являются активация воспаления (за счет повышенной аллергенной нагрузки) и/или эффекты неактивных (+)S-изомеров β₂-агонистов [17]. В отличие от коротко действующих β₂-агонистов регулярное применение длительно действующих β₂-агонистов сальметерола и формотерола не приводит к повышению БГР [5,17]. Причина этих различий неясна, и, по всей вероятности, влияние на БГР является свойством только коротко действующих β₂-агонистов.

Толерантность

Регулярное применение β₂-агонистов (коротко действующих и длительно действующих) приводит к развитию толерантности к небронходилатационным эффектам, включая тремор, тахикардию, электрофизиологические эффекты (удлинение интервала QT), гипергликемию и гипокалиемию [22,24]. Логично предположить, что в случае развития толерантности обострение астмы будет сопровождаться более тяжелыми приступами из-за меньшей чувствительности бронхов к бронходилатирующему действию β₂-агонистов, однако данных, подтверждающих развитие клинически значимой толерантности к бронходилатационным эффектам β₂-агонистов в настоящее время нет [5]. Одним из проявлений толерантности может быть снижение бронхопротективных свойств β₂-агонистов в отношении различных бронхоконстрикторных стимулов. И хотя по мере приема β₂-агонистов бронхопротективный эффект снижается, он значительно отличается от плацебо. Таким образом, клиническая важность установленных изменений чувствительности бронхов к β₂-агонистам остается неопределенной [15]. Регулярное использование β₂-агонистов приводит к десенситизации β-адренорецепторов и теоретически это может приводить к

частичной потере бронходилатационных свойств препаратов. В исследованиях установлено, что кортикостероиды активируют экспрессию гена β_2 -адренергического рецептора и предотвращают десенситизацию [4]. Однако ИКС по всей видимости не предотвращают потерю бронхопротективных свойств β_2 -агонистов в отношении бронхоконстрикторных стимулов [4].

Повышение аллергенной нагрузки и маскировка ухудшения астмы

Поскольку β -агонисты блокируют проявления немедленной аллергениндуцированной бронхоконстрикции, возникает возможность повышенной аллергенной нагрузки и как следствие этого поздняя реакция может быть существенно более тяжелой. Поздняя астматическая реакция является проявлением активного воспалительного процесса, индукция которого при применении β_2 -агонистов может быть причиной другого потенциального механизма, приводящего к ухудшению течения астмы. Регулярная терапия β_2 -агонистами может маскировать симптомы ухудшения астмы, приводя к отсрочке распознавания обострения или тяжелого приступа и отсроченной медицинской помощи [21].

Уровень контроля астмы

Вышеперечисленное влияние регулярного применения β_2 -агонистов на течение бронхиальной астмы может привести к снижению уровня контроля заболевания. Так, при среднетяжелой астме регулярное использование активного β_2 -агониста короткого действия с высоким бронхолитическим потенциалом фенотерола приводит к значительному ухудшению контроля астмы и объективных показателей легочной функции [27]. Несмотря на то что при регулярном применении сальбутамола, также как и при применении фенотерола, повышается БГР, развивается толерантность и частичная потеря бронхопротективных свойств, исследования не доказали, что сальбутамол способен приводить к ухудшению контроля астмы [11,14,30]. Стоит отметить, что все описанные клинические феномены влияния β_2 -агонистов (точнее именно фенотерола) на течение бронхиальной астмы возникают лишь при регулярном применении. При использовании β_2 -адреномиметиков "по потребности", они не оказывают влияния на течение заболевания [27].

Влияние на смертность

В середине 60-х годов было отмечено значительное увеличение смертности от астмы в Великобритании, Ирландии, Новой Зеландии, Австралии, Норвегии. В течение периода в 2—5 лет смертность от астмы возросла в этих странах в 2—10 раз (рис.1) [3,29]. Основной, но не единственной причиной этой эпидемии, возможно, было активное применение высокодозовых препаратов изопrenalина. Это подтверждается тем, что в странах, где продажа изопrenalина не одобрена, существенного изменения уровня смертности в данный период времени отмечено не было. Кроме того, после введения новых правил, регламентирующих приме-

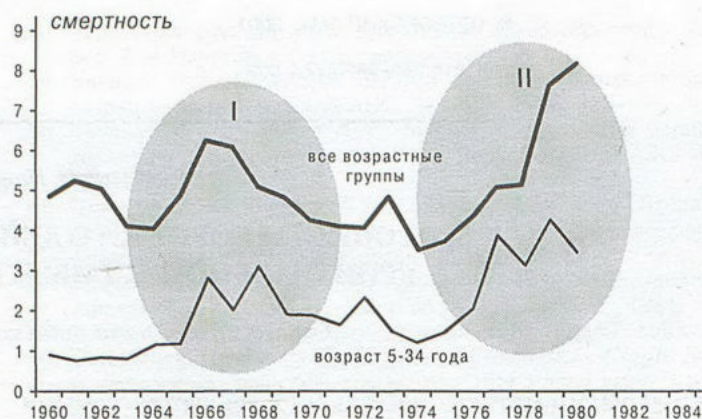


Рис.1. Смертность от астмы в Новой Зеландии в 1960—1980 гг.

I — повышение смертности, ассоциированное с применением высокодозового изопrenalина (изопротеренол, изадрин) во второй половине 60-х; II — повышение смертности, ассоциированное с применением фенотерола во второй половине 80-х.

ние изопrenalина, и предупреждений об опасности его чрезмерного использования, уровень смертности значительно снизился [5].

Вторая эпидемия смертности от астмы была отмечена в Новой Зеландии в середине 70-х годов [18]. Проведенные исследования позволили сделать вывод о том, что основной причиной второй эпидемии оказался фенотерол (см.рис.1) [3,5,25]. Точно также, как и при первой эпидемии, публикация исследования, продемонстрировавшего эту взаимосвязь, и введенные годом позже новые правила продажи фенотерола привели к быстрому уменьшению смертности (1989—1990 гг.) (рис.2) [3,5].

Существуют 3 потенциальных механизма, объясняющих способность β_2 -агонистов приводить к развитию тяжелых жизнеугрожающих состояний.

Ухудшение контроля астмы при регулярном применении β_2 -агонистов может быть следствием повышения бронхиальной гиперреактивности, развития частичной толерантности и потери бронхопротективных свойств против контрактных стимулов, повышенной аллергенной нагрузки и маскировки симптомов ухудшения астмы.



Рис.2. Смертность от астмы в Новой Зеландии в 1978—1994 гг.

A — публикация исследования, показавшего ассоциацию высокой смертности и применения фенотерола, B — введение ограничений.

Внелегочные побочные эффекты, потенцируемые гипоксией

Отсроченная медицинская помощь при тяжелых приступах, вызванная высоким бронхорасширяющим эффектом ряда препаратов (изопреналин и фенотерол). Хотя высокий бронхолитический потенциал препарата в большинстве случаев является выгодным, тем не менее существует опасность недооценки пациентом тяжести приступа, способного перейти в угрожающее жизни состояние с более выраженным воспалением и гиперпродукцией слизи.

Все эти механизмы четко взаимосвязаны. Отсроченная медицинская помощь, ухудшение контроля могут приводить к необходимости многократного повторного применения препарата, что в свою очередь наиболее вероятно приведет к развитию серьезных внелегочных побочных эффектов.

Гипоксия может значительно влиять на функцию ССС, увеличивая ЧСС, сократимость миокарда, АД и активность симпатических нервов. Гипоксия потенцирует инотропный, хронотропный и электрофизиологический эффекты β -агонистов, приводя к повышению потребности миокарда в кислороде и к нарушенной реполяризации сердечной мышцы [5]. Эти эффекты, вероятно, лежат в основе ишемии миокарда и аритмий, ассоциированных с применением высоких доз β -агонистов при тяжелой астме.

Большинство описанных механизмов, лежащих в основе способности β_2 -агонистов влиять на течение астмы и смертность, зависят от внутренней активности и селективности β -агониста. Чем выше внутренняя симпатомиметическая активность и ниже селективность, тем больше бронходилатирующие свойства (повышенная аллергенная нагрузка, маскировка ухудшения астмы, отсроченная медицинская помощь) и вероятность развития внелегочных побочных эффектов [5]. Как уже было сказано, высокая активность препарата (фенотерол, орципреналин, изопреналин), безусловно, является его большим достоинством, но тем не менее препараты с неполной внутренней симпатомиметической активностью (сальбутамол и тербуталин) также дают сопоставимый клинический эффект в отношении бронхоспазма и при этом имеют меньшее острую (регулярное применение) и хроническую токсичность (многократные повторные ингаляции в случае тяжелого обострения) [5,7]. Это очень важная проблема, поскольку существует мнение, что фенотерол, орципреналин, изопреналин обладают более выраженным бронходилатирующим действием по сравнению с сальбутамолом и другими селективными β_2 -агонистами. Пациент, несомненно, при свободном выборе отдаст предпочтение "более эффективному лекарству".

Представления о высокой селективности фенотерола в отношении β_2 -адренорецепторов не являются верными. Исследования *in vitro* показали, что фенотерол и изопреналин являются полными агонистами как β_1 , так и β_2 -рецепторов (отсюда высокая бронхолитическая активность и выраженные внелегочные эффекты), что, видимо, является следствием высокой внутренней симпатомиметической активности этих препаратов [9,13].

Сальбутамол и тербуталин, с другой стороны, являются частичными β_1 -агонистами (максимальный эффект меньше, чем максимальный ответ, на который способны ткани) [9,23,26]. Существуют свидетельства того, что фенотерол не превосходит в селективности орципреналин, имеющий несколько большее сродство к β_2 -адренорецепторам, чем изопреналин, но традиционно считающийся неселективным β -агонистом [1,10]. Исследования фенотерола и сальбутамола, проведенные у здоровых добровольцев, показали, что сальбутамол никогда не приведет к таким максимальным сердечным и гипокалиемическим эффектам, как фенотерол, вне зависимости от величины ингалированной дозы [7]. Клиническая значимость данного исследования заключается в том, что фенотерол при повторных ингаляциях (что часто бывает в случае тяжелого приступа астмы) приведет к большим внелегочным эффектам, нежели сальбутамол в эквивалентной массе тела/ингаляционной дозе. Максимальные внелегочные эффекты фенотерола и сальбутамола наблюдаются при 20—40 ингаляциях дозы 100 мкг, т.е. в суммарной дозе равной той, которую обычно применяет пациент в случае тяжелого обострения перед обращением за медицинской помощью [7,31]. Ингаляцию 20—40 доз препарата сложно назвать передозировкой, поскольку именно такая кратность применения рекомендуется Британским торакальным обществом и EPR2 в случае тяжелых угрожающих жизни обострений [2,8]. К уже сказанному стоит добавить, что формотерол, полный агонист β_2 -рецепторов, обладающий высокой внутренней активностью, несмотря на высочайшую селективность, также находится "под подозрением" [3,5]. Рекомендации, предусматривающие возможность многократного повторного применения формотерола, вероятно, требуют убедительных доказательств безопасности.

Несмотря на то что β_2 -агонисты могут существенно влиять на течение заболевания и показатели смертности, этот класс лекарственных средств по-прежнему остается "лучшим другом астматика". Однако очевидно, что необходимо помнить о потенциальной способности ряда препаратов приводить к ухудшению контроля астмы при регулярном применении и угрожающим жизни состояниям при передозировке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Омельяновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М.: Универсум Паблишинг; 1996.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health publ. no 97—4051. Bethesda, MD; 1997.
3. β_2 -agonists. From pharmacological properties to everyday clinical practice: International workshop report. — London; 2000.
4. Barnes P.J. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenoceptors. Eur. Respir. Rev. 1998; 8: 210—215.
5. Beasley R., Pearce N., Crane J., Burgess C. Beta agonists: What is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104 (2): 197—202.
6. Benson R.L., Perlman F. Clinical effects of epinephrine by inhalation. J. Allergy 1948; 19: 129—140.
7. Bremner P., Siebers R., Crane J. et al. Partial vs full β -receptor agonism. — A clinical study of inhaled albuterol and fenoterol. Chest 1996; 109: 957—963.

8. British Thoracic Society. Guidelines for the management of asthma in adults. *Br. Med. J.* 1990; 301: 797—800.
9. Brittain R.T., Dean C.M., Jack D. Sympathomimetic bronchodilating drugs. In: Widdicombe J., ed. *Respiratory pharmacology*. Oxford, N.Y.: Oxford Pergamon Press; 1991. 613—652.
10. Burgess C.D., Windom H.H., Pearce N. et al. Lack of evidence for β_2 receptor selectivity: a study of metaproterenol, fenoterol, isoproterenol and epinephrine in patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 444—446.
11. Chapman K.R., Kesteen S., Szalai J.P. Regular vs as-needed inhaled salbutamol in asthma control. *Lancet* 1994; 343: 1379—1382.
12. O'Connor B.J., Aikman S.L., Barnes P.J. Tolerance to the nonbronchodilator effects of inhaled β -agonists in asthma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1204—1208.
13. O'Donnell S.R. An examination of some beta-adrenoceptor stimulants for selectivity using the isolated trachea and atria of the guinea-pig. *Eur. J. Pharmacol.* 1972; 19: 371—379.
14. Drazen J.M., Israel E., Boushey H.A. et al. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 841—847.
15. McFadden E.R. Jr. Perspectives in β -agonist therapy: vox clamantis in deserto vel lux in tenebris? *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 641—651.
16. Haahtela T., Jarvinen M., Kava T. et al. Comparison of a β_2 -agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 388—392.
17. Inhaled β_2 -adrenergic agonists in asthma. Position statement from the American Academy of Allergy and Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 1234—1237.
18. Jackson R.T., Beaglehole R., Rea H.H., Sutherland D.C. Mortality from asthma: a new epidemic in New Zealand. *Br. Med. J.* 1982; 285: 771—774.
19. Kerrebijn K.F., van Essen-Zandvliet E.E.M., Neijens H.J. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and β -agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 79: 653—659.
20. Kraan J., Koeter G.H., vd Mark T.W. et al. Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budesonide and terbutaline. *Ibid.* 1985; 76: 628—636.
21. Lai C.K.W., Twentyman O.P., Holgate S.T. The effect of an increase in inhaled allergen dose after rimiterol hydrobromide on the occurrence and magnitude of the late asthmatic response and the associated change in non-specific bronchial responsiveness. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 917—923.
22. Maconochie J.G., Minton N.A., Chilton J.E., Keene O.N. Does tachyphylaxis occur to the non-pulmonary effects of salmeterol? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 37: 199—204.
23. Malta E., Raper C. Non-catechol phenylethanolamines: agonistic actions on beta-adrenoceptors in isolated tissues from the guinea-pig. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1974; 1: 259—268.
24. Newnham D.M., Grove A., McDevitt D.G., Lipworth B.J. Sub-sensitivity of bronchodilator and systemic β_2 -adrenoceptor responses after regular twice daily treatment with eformoterol dry powder in asthmatic patients. *Thorax* 1995; 50: 497—504.
25. Pearce N., Grainger J., Atkinson M. et al. Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977—1981. *Ibid.* 1990; 45: 170—175.
26. Raper C., Malta E. Salbutamol: agonistic and antagonistic activity at β -adrenoceptor sites. *J. Pharm. Pharmacol.* 1973; 25: 661—663.
27. Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G. et al. Regular inhaled β -agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391—1396.
28. Sears M.R., Taylor D.R. The β_2 -agonist controversy: observations, explanations and relationship to asthma epidemiology. *Drug Safety* 1994; 11: 259—283.
29. Stolley P.D. Why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1972; 105: 883—890.
30. Taylor D.R., Town G.I., Herbison G.P. et al. Asthma control during long term treatment with regular inhaled salbutamol and salmeterol. *Thorax* 1998; 53: 744—752.
31. Windom H.H., Burgess C.D., Crane J. et al. The self-administration of inhaled β -agonist drugs during severe asthma. *N.Z. Med. J.* 1990; 103: 205—207.

Поступила 23.10.01

Уважаемые читатели!

Редакция журнала "Пульмонология" сообщает Вам об изменении адреса нашего сервера во всемирной электронной сети Интернет. Новый адрес сервера журнала <http://www.pulmonology.ru>. На страницах сервера представлены:

- Оглавления всех выпусков журнала начиная с 1991 года и резюме наиболее интересных статей;
- Полные электронные версии всех выпусков журнала начиная с 1999 года в формате PDF;
- Полные электронные версии сборников тезисов 6-го и 7-го Национальных конгрессов по болезням органов дыхания;
- Приложение к журналу "Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (Формулярная система)".

Вы можете также воспользоваться поисковой системой и получить самую свежую информацию в области диагностики и лечения заболеваний органов дыхания.

www.pulmonology.ru

Л.И.Дворецкий

ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ У ПОЖИЛЫХ. СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ММА им.И.М.Сеченова

Пневмония представляет одну из важных клинических проблем в гериатрической практике, приобретающей целый ряд медицинских, социальных и экономических аспектов. В США ежегодная заболеваемость пневмонией стариков, проживающих в домашних условиях, составляет 20—40 на 1000 человек, среди находящихся в гериатрических учреждениях — 60—115 на 1000, а частота внутрибольничных (госпитальных) пневмоний достигает 250 на 1000 населения. Заболеваемость пневмонией в финских городах составила 14 случаев на 1000 населения в 1 год среди лиц старше 60 лет, причем у 75% имела место внебольничная пневмония. Независимыми факторами риска внебольничной пневмонии по данным исследователей были алкоголизм, бронхиальная астма, иммунодепрессивные состояния, возраст более 70 лет [8].

Пневмонии у стариков характеризуются особенностями клинической картины, склонностью к затяжному течению, худшим прогнозом, более тяжелым течением и высокой летальностью по сравнению с молодыми [10]. Летальность от пневмоний среди больных старше 60 лет в 10 раз выше, чем в других возрастных группах, и достигает при госпитальных пневмониях 70%. В большинстве стран пневмония занимает 4-е место среди причин смерти больных старше 65 лет.

Физикальные признаки пневмонии у пожилых больных могут быть не всегда отчетливо выражены либо вообще отсутствовать. Феномен уплотнения легочной ткани при пневмонии у стариков не всегда достигает степени, достаточной для формирования физикальных признаков воспаления (притупление, бронхиальное дыхание). Часто имеющаяся у пожилых дегидратация, обусловленная различными причинами, ухудшает образование легочного инфильтрата. Кроме того, у пожилых больных в связи с различной фоновой патологией (сердечная недостаточность, ХОЗЛ, локальные легочные фиброзы и др.) не всегда легко однозначно трактовать выявляемые признаки при перкуссии и аускультации. Следует помнить о динамичности и изменчивости легочной симптоматики у пожилых, что требует тщательного неоднократного в течение дня физикального исследования больного.

Кашель (малопродуктивный или с отделением мокроты), являющийся частым признаком пневмонии, может отсутствовать у ослабленных больных, при угнетении кашлевого рефлекса (инсульт, болезнь Альцгеймера). Характерным признаком пневмонии у пожилых является одышка, появление или усиление которой

может быть одним из основных проявлений легочного воспаления.

Частыми проявлениями пневмонии у пожилых являются нарушения со стороны ЦНС в виде апатии, сонливости, заторможенности, спутанности сознания вплоть до развития сопорозного состояния. Эти изменения состояния не всегда коррелируют со степенью гипоксии и заставляют врача подозревать нарушения мозгового кровообращения, различные лекарственные или другие интоксикации. В ряде случаев признаками пневмонии у стариков могут быть внезапное снижение физической активности, потеря аппетита, утрата навыков самообслуживания, недержание мочи. Подобные ситуации, возникающие у стариков, проживающих в интернатах, иногда ошибочно трактуются как проявление сенильной деменции.

Декомпенсации сопутствующих заболеваний (нарастание сердечной недостаточности у больных ИБС или дыхательной недостаточности у больных ХОЗЛ, декомпенсация сахарного диабета, ухудшение неврологической симптоматики при дисциркуляторной энцефалопатии и т.д.) могут выступать на первый план в клинических проявлениях пневмоний у пожилых.

Необъяснимые падения у пожилых часто предшествуют появлению легочной или внелегочной симптоматики пневмонии. Однако не всегда ясно, являются ли падения одним из проявлений пневмонии или последняя развивается уже после падения (ушиб легкого). Так или иначе во всех случаях среди причин необъяснимых падений у пожилых следует иметь в виду и пневмонию [1].

Рентгенологическая картина пневмоний у пожилых характеризуется частым наличием фоновых изменений в легочной ткани (локальные легочные фиброзы, легочный застой при левожелудочковой недостаточности, диффузный сетчатый пневмосклероз), отсутствием в некоторых случаях признаков инфильтрации легочной ткани, тенденцией к затяжному рассасыванию.

Лечение

Основными ключевыми решениями, которые необходимо принять при лечении внебольничной пневмонии у стариков являются следующие:

- место лечения,
- необходимость диагностических исследований,
- выбор первоначального антибиотика,
- переход с внутривенной на оральную терапию,

- решение о выписки больного из стационара на амбулаторное лечение,
- последующее наблюдение.

С учетом негативных последствий госпитализаций для стариков (госпитальная инфекция, падения, спутанность сознания и др.) принятие решения об амбулаторном или стационарном лечении пневмонии приобретает важное значение. Показаниями к госпитализации являются: возраст старше 75 лет; тяжелое течение пневмонии; наличие тяжелой сопутствующей патологии (ХОБЛ, сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и др.); социальные факторы (одинокое проживание, невозможность ухода и т.д.).

Основой лечения пневмоний является адекватная и, что особенно важно у пожилых, своевременная начатая антимикробная терапия. Наиболее важным и ответственным решением, от которого во многом зависит эффективность лечения, является выбор первоначального антибактериального препарата.

В подавляющем большинстве случаев врач принимает решение о выборе первоначального антибиотика, не имея данных о характере возбудителя пневмонии. С учетом этого антибактериальная терапия носит не целенаправленный, а эмпирический характер. При выборе первоначального антибиотика необходимо руководствоваться следующими ориентирами:

- клиническая ситуация,
- антимикробный спектр действия выбранного препарата,
- результаты окраски мокроты по Граму,
- фармакокинетика антимикробного препарата,
- тенденция и вероятность антибиотикорезистентности в данной ситуации,
- тяжесть пневмонии,
- безопасность препарата в условиях полиморбидности пожилого больного,
- возможность ступенчатой терапии,
- стоимостные показатели.

Важнейшим, если не основным, критерием в выборе первоначального антибиотика является ориентировочное определение этиологического варианта, которое базируется на особенностях конкретной ситуации (эпидемиологической, клинической и др.). Важность ситуационной диагностики этиологического варианта пневмонии у пожилых и стариков обусловлена необходимостью как можно раннего (немедленного) начала антибактериальной терапии с учетом высокого риска быстрого прогрессирования легочного воспаления, развития осложнений, частой декомпенсации сопутствующей патологии, неблагоприятного прогноза заболевания. Смертностью в первые 30 дней больных с тяжелой пневмонией в возрасте старше 65 лет, у которых антибактериальная терапия была начата в первые 8 ч с момента поступления была значительно ниже по сравнению с больными, которым антибиотик назначался в более поздние сроки [10]; частым отсутствием мокроты и трудностью ее получения для исследования вследствие снижения кашлевого рефлекса, тяжелого состояния больных, невозможностью пра-

вильного сбора мокроты; частым отсутствием в мокроте (до 40%) этиологически значимого возбудителя; трудностью интерпретации выделенных из мокроты микроорганизмов (микробная колонизация респираторных слизистых, контаминация мокроты).

Ориентировочная диагностика этиологического варианта пневмонии

Ниже приводятся наиболее типичные и встречающиеся часто ситуации у гериатрических больных, позволяющие врачу заподозрить тот или иной этиологический вариант пневмонии и тем самым обосновать выбор первоначального антибиотика.

По своему этиологическому спектру эти пневмонии у пожилых и стариков существенно не отличаются от таковых среди более молодых возрастных групп. Имеется некоторая специфичность факторов риска, обуславливающих особенности этиологических вариантов пневмонии. Так, например, более часто встречающиеся у пожилых деменция, недержание, судорожные синдромы, застойная сердечная недостаточность, сосудистые заболевания головного мозга, повышенный риск аспирации, ХОБЛ позволяют ориентировочно предполагать тот или иной вариант пневмонии и обосновать тем самым выбор первоначального антибактериального препарата.

Обычными возбудителями пневмонии у пожилых больных без выраженной сопутствующей и фоновой патологии являются *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, реже — так называемые атипичные возбудители (*M.pneumoniae*, *L.pneumophila*, *C.pneumoniae*). Необходимо, чтобы выбранный в данной ситуации антибиотик первого ряда обладал активностью в отношении указанных микроорганизмов. Препаратами выбора при этом могут быть аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), в том числе и "защищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/судбактам), а также антибиотики макролидной группы (эритромицин, кларитромицин, спирамицин). Последние имеют преимущество в отношении атипичных возбудителей (*Legionella*, *Chlamidia*), однако недостаточно активны против *H.influenzae*. Высокой активностью против всех потенциальных возбудителей пневмонии у пожилых наряду с удобным режимом дозирования и безопасностью обладают так называемые респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин). Существенно, что эти препараты обладают активностью против *S.pneumoniae* — основного возбудителя внебольничных пневмоний, резистентных к пенициллинам и макролидам, а также в отношении *H.influenzae*, продуцирующей β-лактамазы.

Пневмонии на фоне ХОБЛ, особенно у курильщиков — частая ситуация в гериатрической практике с учетом распространенности ХОБЛ у пожилых и стариков. Наиболее вероятными возбудителями пневмонии являются *H.influenzae*, *S.pneumococcus*, *Moraxella catarrhalis*; возможно наличие смешанной флоры. Первоначальными антибиотиками в данной ситуации могут быть аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин). С учетом высокой в данной ситуации

частоты штаммов *H.influenzae*, продуцирующих β -лактамазу, целесообразно назначение так называемых “защищенных” пенициллинов, в частности амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам. Наряду с аминопенициллинами в качестве первоначального препарата могут использоваться цефалоспорины II (цефуроксим) III (цефотаксим, цефтриаксон) поколения, а также респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин)

Пневмонии после перенесенного гриппа или других вирусных инфекций могут вызываться наряду с вышеуказанными возбудителями также и *S.aureus*. С учетом этого первоначальный антибиотик должен обладать антистафилококковой активностью (оксациллин, “защищенные” пенициллины, цефалоспорины I—II поколения).

Пневмонии у лиц, проживающих в домах для престарелых. Спектр этиологически значимых микроорганизмов при пневмонии у данной категории пациентов включает: *S.pneumoniae* (12,9%), *H.influenzae* (6,4%), *S.aureus* (6,4%), *Moraxella catarrhalis* (4,4%), *Enterobacteriaceae* (13,1%) [4].

Этиологический вариант пневмоний у данного контингента не всегда удается определить на основании результатов исследования мокроты. Основная проблема заключается в трудности отличить микробную колонизацию аэробными грамотрицательными микроорганизмами от истинной инфекции. Известно, что частота колонизации ротоглотки грамотрицательными микроорганизмами повышается с возрастом, особенно среди проживающих в домах для престарелых. Первоначальными антибактериальными препаратами могут быть цефалоспорины II—III поколения, защищенные аминопенициллины, респираторные фторхинолоны.

Пневмонии у больных, получающих глюкокортикоиды, цитостатики, длительно и часто леченных антибиотиками развиваются обычно на фоне встречающихся часто у пожилых тяжелых соматических заболеваний (бронхиальная астма, ревматоидный артрит, лимфопролиферативные опухоли, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей и др.). Основными возбудителями пневмонии в подобных ситуациях наряду с *S.pneumoniae* являются *S.aureus* грамотрицательные микроорганизмы (*Enterobacteriaceae*), в том числе синегнойная палочка, реже *L.pneumophilla*, грибы. Препаратами выбора могут быть цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим), фторхинолоны (ципрофлоксацин), при вероятности атипичных возбудителей — макролиды. Возможна комбинация цефалоспоринов с аминогликозидами, усиливающими эффект против синегнойной палочки. Оправдано назначение респираторных фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин) за исключением случаев с высокой вероятностью этиологической роли *Ps.aeruginosa*. Противогрибковые препараты следует назначать при высокой вероятности грибковой этиологии пневмонии (выраженный иммунодефицит, отсутствие эффекта от антибиотиков широкого спектра действия).

Пневмонии у больных на фоне сахарного диабета, хронического алкоголизма вызываются обычно грам-

отрицательной флорой (*Enterobacteriaceae*, реже — *Legionella*). Первоначальными препаратами могут быть цефалоспорины II—III поколения, ципрофлоксацин; возможно сочетание цефалоспоринов с аминогликозидами (амикацин), однако необходим тщательный контроль функции почек с учетом частоты нефропатии у больных сахарным диабетом. При вероятности легионеллезной пневмонии назначаются макролиды (эритромицин, спирамицин).

Пневмонии у больных с высоким риском аспирации. У больных пожилого и старческого возраста гораздо чаще встречаются ситуации, предрасполагающие к возникновению аспирации. К таким ситуациям относятся различные неврологические нарушения (паркинсонизм, стволовые расстройства после перенесенных инсультов, судорожные синдромы), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, частота которой увеличивается с возрастом, хронический алкоголизм. Основными этиологическими микроорганизмами при аспирационных пневмониях являются анаэробная флора и грамотрицательные патогены. Антибактериальными препаратами первого ряда являются клиндамицин, метронидазол, респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин); при тяжелом течении таких пневмоний, а также при отсутствии эффекта оправдано назначение карбапенемов.

В отличие от больных молодого и среднего возраста пневмония у стариков нередко вызывается ассоциациями возбудителей, в частности грамположительной и грамотрицательной флорой, однако в каждом конкретном случае не всегда просто определить клиническое (этиологическое) значение выявленных в мокроте микроорганизмов.

Фармакокинетические свойства антибактериального препарата

С учетом различных факторов, влияющих на фармакокинетику антибиотиков в пожилом и старческом возрасте, фармакокинетические свойства препарата приобретают особо важное значение у данного контингента. Основными требованиями к антибиотику являются:

- обеспечение достаточной концентрации препарата в бронхиальной слизи,
- жидкости, выстилающей бронхи и в альвеолярных макрофагах,
- биодоступность препарата,
- период полувыведения препарата — режим дозирования,
- отсутствие взаимодействия с другими медикаментами.

Одним из факторов, влияющих на фармакокинетику антибиотика у пожилых, являются различные сопутствующие заболевания с наличием функциональных нарушений почек и печени. Наряду с манифестной патологией (хроническая почечная недостаточность, нарушение функции печени и др.) следует также учитывать возрастные морфофункциональные изменения со стороны почек и печени, влияющие на метаболизм и элиминацию антибиотиков. При выборе антибактериального препарата у больных с сопутствующей

хронической почечной недостаточностью предпочтительнее (при прочих равных условиях) назначение антибиотиков, метаболизирующихся в печени (макролиды, метранидазол, цефоперазон) или имеющих двойной путь элиминации (ципрофлоксацин). Для антибиотиков с почечным путем элиминации у больных с почечной недостаточностью необходимо уменьшать дозу препарата пропорционально величине клубочковой фильтрации.

Фармакокинетика некоторых антибактериальных препаратов может изменяться при взаимодействии с другими медикаментами, назначаемыми по поводу имеющейся у пожилых сопутствующей патологии (антагонисты кальция, H₂-блокаторы) или в качестве симптоматической терапии при бронхообструктивном синдроме (теофиллины). Следует помнить, что амнопенициллины могут потенцировать действие непрямых антикоагулянтов, а петлевые диуретики усиливают ототоксичность аминогликозидов. Новое поколение так называемых респираторных фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин) лишено таких негативных свойств, что облегчает их выбор в условиях вынужденной полипрагмазии у пожилых пациентов.

Важным фармакокинетическим параметром является концентрация антибиотика в легочной ткани. Аминогликозиды, в частности гентамицин, накапливаются в паренхиме легкого в недостаточном количестве, в то время как макролиды нового поколения, фторхинолоны создают высокую концентрацию в легких и бронхиальном секрете.

Время элиминации антибиотика, период его полувыведения определяют кратность назначения данного препарата. У пожилых и стариков предпочтительнее применение антибактериальных препаратов, назначаемых 1—2 раза в день, что обеспечивает удобство режима дозирования и тем самым большую комплаентность пациента. Этим требованиям отвечают некоторые макролиды (спирамицин), цефалоспорины (цефуроксим аксетил, цефтриаксон), респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин).

Окраска мокроты по Граму

Окраска мокроты по Граму может стать дополнительным ориентиром в выборе первоначального антибиотика, поскольку при бактериоскопии мазка мокроты можно определить преобладание грамположительной или грамотрицательной флоры. Кроме того, при бактериоскопии мокроты возможна идентификация пневмококков, стафилококков, стрептококков. Сбор мокроты у стариков имеет определенные методические трудности, в связи с чем результаты бактериологического исследования полученного материала не всегда отражают истинную микробную экологию мокроты (слюна, содержимое ротоглотки). В связи с этим представляется важным также и цитологический анализ полученного содержимого, позволяющий определить его характер. Критериями принадлежности исследуемого материала к мокроте следует считать незначительное количество эпителиальных клеток (менее 10 на 1000 всех клеточных элементов), преобладание

нейтрофилов над эпителиальными клетками, наличие микроорганизмов одного и того же морфологического типа.

Тяжесть пневмонии

Тяжесть пневмонии является одним из клинических ориентиров, определяющих не только выбор первоначального препарата, но и целесообразность сочетанного применения двух антибиотиков, путей введения, длительности антибиотикотерапии, необходимости и объема симптоматического лечения. Определение критериев тяжести пневмонии представляется особенно важным именно у больных пожилого и старческого возраста в связи с более тяжелым прогнозом, быстрым прогрессированием легочного воспаления, декомпенсацией сопутствующей патологии, необходимостью интенсивной терапии. Критериями тяжелого течения пневмонии являются:

- двусторонняя или многодолевая инфильтрация легочной ткани;
- тяжелая дыхательная недостаточность (число дыханий более 30 в 1 мин, парциальное давление кислорода менее 60 мм рт.ст.);
- наличие легочных осложнений (парапневмонический плеврит, абсцедирование);
- спутанность, нарушение сознания;
- декомпенсация сопутствующей патологии (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность);
- количество лейкоцитов ниже $4 \cdot 10^9$ /л или выше $30 \cdot 10^9$ /л;
- быстрое прогрессирование процесса (распространение инфильтрации на 50% и более от исходной в течение 48 ч наблюдения).

Разработана специальная балльная шкала для определения прогноза и тяжести пневмонии [6]. Оценке подлежат 20 параметров, из них 3 демографических, 5 характер и тяжесть сопутствующей патологии, 5 данные клинического исследования, 7 лабораторные показатели. В зависимости от количества баллов выделено 5 групп пациентов. Больные I—III класса прогностически относительно благоприятны с низким риском смертности (менее 1%), у больных IV класса риск смертности увеличивается до 9%, а у больных V классом — до 27%. Приведенная шкала тяжести пневмонии может служить ориентиром при решении вопроса о госпитализации больного. Больные IV—V класса должны быть госпитализированы.

При внебольничных пневмониях легкого течения можно ограничиться назначением пенициллинов, цефалоспоринов II поколения или “защищенных” пенициллинов. В ряде случаев возможно применение антибиотиков внутрь или последовательное назначение их парентерально с переходом (в случае эффекта) на прием внутрь. В некоторых ситуациях при пневмониях тяжелого течения на фоне выраженного иммунодефицита, при декомпенсации сопутствующих заболеваний может быть оправдана комбинированная антимикробная терапия. Используют комбинацию цефалоспоринов с аминогликозидами (синергичное действие против *Ps.*

aeruginosa), макролидами (при подозрении на легионеллезную пневмонию). В недавних исследованиях был продемонстрирован клинический и микробиологический эффект левофлоксацина, не уступающий комбинации цефалоспоринов (цефтриаксон) и макролидов (эритромицин) в рамках ступенчатой терапии тяжелой пневмонии [7]. Эти данные дают основание назначать левофлоксацин при лечении пневмонии у пожилых, у которых сам по себе возраст представляет независимый фактор риска тяжелого течения заболевания.

Антибиотикорезистентность

При выборе первоначального антибиотика следует учитывать реальную ситуацию антибиотикорезистентности, сложившуюся в данном регионе. Широкое использование антибиотиков (не всегда обоснованное) по поводу бронхолегочных, мочевых и других инфекций способствует формированию штаммов микроорганизмов, устойчивых не только к "старым", давно используемым в практике антибиотикам (пенициллины), но и к относительно недавно появившимся препаратам (макролиды, фторхинолоны).

В последние годы накоплены данные о развитии резистентности пневмококка к пенициллину, причем частота пенициллинорезистентности растет быстрыми темпами. Если до 1992 г. только менее 1% пневмококков в США имели высокий уровень резистентности, то в период 1994—1995 гг. уже 24% пневмококков были пенициллинорезистентными, причем у 10% отмечалась высокая степень резистентности. За 1996—1997 гг. уже 33,5% пневмококков оказались резистентными к пенициллину, причем у 135 отмечалась высокая степень пенициллинорезистентности. Это исследование, проведенное в течение "респираторного сезона" в 45 штатах, включало 9190 штаммов пневмококка, выделенного у взрослых [4]. Примечательно, что пенициллинорезистентность сочеталась со снижением чувствительности к другим антибиотикам, в частности макролидам, цефалоспорином, тетрациклином и триметоприм/сульфаметоксазолу.

При изучении резистентности к макролидам установлено, что в зимний период 1993—1994 гг. резистентность к данной группе антибиотиков составляла 20%, а в 1997 г. возросла до 39% [13]. В более поздних исследованиях было показано, что пенициллинорезистентные пневмококки оказались резистентными к цефуроксиму аксетилу (100%), цефотаксиму (73%) и амоксициллину клавуланату (94%). В то же время резистентность к пенициллину не сочеталась со снижением чувствительности к фторхинолонам.

Частота резистентных пневмококков различна в странах Европы и достигает в некоторых из них 50%. В России удельный вес пенициллинорезистентных штаммов составляет около 10%. Растет частота выделения штаммов *H.influenzae*, продуцирующих β -лактамазы, вызывающих устойчивость к аминопенициллинам.

Пожилым возраст сам по себе относится к факторам риска развития пенициллинорезистентности. Однако скорее всего имеет значение не сам возраст, но другие

ассоциированные с пожилым возрастом причины. Такими причинами могут быть: клинически значимая сопутствующая патология (сердечная недостаточность, сахарный диабет, заболевания печени и почек); предшествующая антибиотикотерапия; проживание в домах для престарелых (интернатах).

Полиморбидность пожилых и стариков, страдающих несколькими заболеваниями, более частая предшествующая антибиотикотерапия, особенно у больных ХОБЛ, с неоднократными инфекционными обострениями или рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей и, наконец, проживание некоторых стариков в интернатах — все это делает более вероятным наличие резистентных пневмококков у гериатрического контингента больных пневмонией.

Следует иметь в виду различные механизмы устойчивости этиологически значимых микроорганизмов. Если устойчивость *S.pneumoniae* к пенициллину связана с модификацией пенициллинсвязывающих белков, то устойчивость *H.influenzae* обусловлена продукцией β -лактамаз. В связи с этим назначение "защищенных" пенициллинов (амоксициллин/клавуланат) целесообразно при наличии устойчивых штаммов *H.influenzae* и не имеет преимуществ в лечении пневмоний, вызванных устойчивыми к пенициллину пневмококками. Среди имеющихся в распоряжении врача антибиотиков активными против резистентных штаммов пневмококков в настоящее время являются моксифлоксацин и левофлоксацин. Указанные препараты, кроме того, обладают активностью против штаммов, резистентных к макролидам или имеющих перекрестную резистентность к пенициллину и макролидам.

Безопасность антибактериального препарата

Одним из требований к назначаемому антибиотiku среди прочих является отсутствие клинически значимых побочных и токсических эффектов, что приобретает особое значение у больных пожилого и старческого возраста, обремененных сопутствующими, нередко множественными заболеваниями. Обеспечение безопасности лечения может достигаться, с одной стороны, строгим учетом конкретной клинической ситуации, функционального состояния почек, печени, свойств препарата, а с другой — с помощью коррекции назначаемой дозы. У стариков чаще регистрируются нефротоксическое и ототоксическое действие аминогликозидов, нефротоксический эффект высоких доз цефалоспоринов. При нарушении функции почек возможно проявление ототоксического действия эритромицина. При лечении триметопримом/сульфаметоксазолом наблюдается более высокий риск нейтропении. Целесообразно уменьшение дозы антибиотиков у больных с выраженным снижением массы тела, особенно у женщин. При назначении антибиотиков, экскретируемых через почки, необходима коррекция дозы с учетом клиренса креатинина, который снижается с возрастом после 30 лет ежегодно на 1 мл/мин. Следует с осторожностью назначать пожилым или по возможности избегать аминогликозидов, амфотерицина В, ванкомицина [9]. На фоне применения цефалоспориновых антибиотиков

могут развиваться флебиты, анемии с наличием аутоантител на эритроцитах, повышение активности печеночных ферментов

Среди имеющихся в распоряжении врача современных антибактериальных препаратов требованиям безопасного антибиотика отвечает левофлоксацин, лишенный нежелательных свойств, отмеченных у других фторхинолонов. Безопасность левофлоксацина подтверждена при лечении более 1 500 000 больных.

С целью обеспечения большей безопасности предпочтительнее назначение антибиотиков внутрь (в соответствующих ситуациях) или своевременное переключение с парентерального на оральный путь введения.

Возможность перехода с парентеральной на оральную антибактериальную терапию

Оправданность так называемой ступенчатой терапии заключается в возможности сокращения пребывания пожилого больного в стационаре с учетом неблагоприятных последствий госпитализации, переводе на более комфортное амбулаторное лечение, снижение стоимости лечения [2].

Критериями для перехода с парентерального на оральный путь введения антибиотиков следует считать нормальные показатели температуры на протяжении 2-кратного измерения за последние 16 ч, нормальное количество лейкоцитов или тенденция к нормализации, субъективное улучшение (уменьшение кашля, одышки), отсутствие признаков нарушения всасывания [12]. Оптимальными сроками перехода с парентеральной на оральную терапию являются 48—72 ч. Обычно переходят на оральную форму того же антибиотика, однако возможно назначение близкого к парентерально вводимому антибиотiku (при отсутствии пероральной лекарственной формы препарата). Для обеспечения высокой комплаентности следует отдавать предпочтение антибиотикам с высокой биодоступностью и удобным режимом дозирования (1—2 раза в сутки). Таким требованиям могут отвечать современные респираторные фторхинолоны, в частности левофлоксацин. В настоящее время имеются многочисленные данные о высокой клинической и микробиологической эффективности левофлоксацина в рамках ступенчатой терапии, сопоставимой с цефтриаксоном [11] и превосходящей комбинацию цефтриаксон или цефуроксим аксетил в сочетании с эритромицином или доксициклином [5] при лечении тяжелой внебольничной пневмонии.

Показатели стоимости

Экономические затраты на антибактериальную терапию включают не только стоимость самого препарата, но также все затраты на лечение (выбор адекватного препарата, пути введения, длительность терапии, риск развития побочных эффектов и т.д.). Основными факторами экономичности антибактериальной терапии являются следующие:

- адекватный выбор первоначального препарата,
- предпочтительная монотерапия,

- своевременный переход с парентерального введения на пероральный прием,
- оптимальный режим дозирования с учетом фармакокинетики,
- оптимальная длительность лечения,
- своевременная отмена (замена) препарата в случае неэффективности,
- тщательный контроль за переносимостью.

Адекватность выбора первоначального антибиотика оценивается через 48—72 ч от начала лечения. Основным критерием эффективности следует считать снижение или нормализацию температуры. В случаях с исходно нормальной температурой врачу следует ориентироваться на другие признаки микробной интоксикации (активность больного, нарушения со стороны ЦНС и других систем, отсутствие прогрессирования процесса). При неэффективности первоначального антимикробного препарата, назначенного в достаточной дозе, проводят его смену с учетом клинических и других ориентиров, причем следует назначать антибиотик другой группы. Не всегда выбор наиболее дешевого антибактериального препарата без строгого учета его активности, безопасности и других характеристик в конкретной клинической ситуации оказывается экономичным при оценке стоимости лечения в целом. Необходимо иметь в виду, что самым дорогим антибиотиком является тот, который не оказывает эффекта. В то же время более дорогостоящий препарат, быстро купирующий микробное воспаление, с возможностью быстрого перехода с парентерального на оральный путь введения, продолжение лечения в амбулаторных условиях, укорочение общей длительности терапии, отсутствие осложнений и побочных эффектов, требующих дополнительных затрат на лечение, может в конечном счете оправдывать высокие стоимостные показатели выбранного антибиотика.

Таким образом, суммируя данные о выборе оптимального препарата для лечения внебольничной пневмонии у пожилых, следует подчеркнуть, что практически всем требованиям отвечает левофлоксацин. Очевидные преимущества назначения левофлоксацина пожилым больным пневмонией включают следующие:

- активность, перекрывающая основные возбудители пневмонии у стариков,
- антипневмококковая активность,
- активность против *S.pneumoniae*, резистентного к пенициллинам и макролидам,
- активность против *H.influenzae*, продуцирующей β-лактамазы,
- удобный режим дозирования,
- отсутствие взаимодействия с другими медикаментами,
- отсутствие клинически значимых побочных эффектов,
- высокая биодоступность при приеме внутрь,
- возможность ступенчатой терапии.

Основные причины неэффективности первоначального антибиотика при лечении пневмоний у пожилых сводятся к следующим: неправильный диагноз пневмонии, наличие легочных (абсцесс, эмпиема) и внелегочных (менингит, артрит) осложнений, тяжелая сопутству-

ющая и фоновая патология, неадекватный выбор первоначального антибиотика, недостаточная доза препарата, легочная суперинфекция.

При получении результатов микробиологического исследования проводится целенаправленная терапия или коррекция начатого лечения в случае его неэффективности

Сроки отмены антибактериального препарата у больных пожилого и старческого возраста имеют не менее важное значение, поскольку необоснованно длительная терапия может способствовать возникновению суперинфекции (вторичное инфекционное заболевание легочной или другой локализации, возникающее на фоне проводимой антимикробной терапии или вскоре после ее отмены). Кроме того, длительная терапия повышает риск развития побочных эффектов, поддерживает психологический дискомфорт пациента и удорожает стоимость лечения в целом.

Отмена антибактериального препарата при легком течении пневмонии без серьезной сопутствующей патологии должна проводиться через 2—3 дня после нормализации температуры. При тяжелых пневмониях с осложненным течением, а также при стафилококковых, легионеллезных пневмониях оправдано более длительное лечение — до 14—20 дней.

Всем пожилым больным пневмонией необходимо проведение контрольных рентгенологических исследований легких для подтверждения разрешения пневмонии. Если пневмония развивается в ателектатическом участке дистальнее обтурированного бронха необходимо исключение бронхогенного рака. Приблизительно у половины подобных больных диагноз рака легкого ставится уже при обращении больного к врачу. В остальных случаях ключом к диагностике опухолевого процесса является затяжное течение пневмонии. Пожилой и старческий возраст, а также наличие ХОБЛ относятся к факторам, увеличивающим сроки разрешения пневмонии. Оптимальными сроками контрольного рентгенологического исследования являются 10—12 нед с момента начала лечения пневмонии. В случае неполного

разрешения пневмонии в указанные сроки необходимо дальнейшее исследование для исключения опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И. Пневмонии в пожилом и старческом возрасте. Пульмонология 1997; Прил.: 29—35.
2. Синопальников А.И., Дуганов В.К. Левофлоксацин: ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у взрослых. Рус. мед. журн. 2001; 15: 650—655.
3. Doern G.V. Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens of the respiratory tract. Am. J. Med. 1995; 99: 3S—7S.
4. Drinka P.J., Gauerke C., Voeks S. et al. Pneumoniae in nursing home. J. Gen. Intern. Med. 1994; 9: 650—652.
5. File T.M., Sergeti G., Player R. et al. A multicenter randomised study comparing the efficacy and safety of intravenous and or oral levofloxacin versus ceftriaxone and or cefuroxime axetil in treatment of adults with community acquired pneumonia. Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41: 1965—1972.
6. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired-pneumonia. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 243—250.
7. Kahn J.B., Wiesinger A., Olson W.H. et al. Levofloxacin vs ceftriaxone sodium and erythromycin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia at high risk of mortality. In: Abstracts of 7th International symposium on new quinolones. Edinburgh; 2001. 45.
8. Koivula I., Stenn V., Makela P.H. Risk factors for pneumonia in the elderly. Am. J. Med. 1994; 96: 313—320.
9. McCue J.D. Antibiotic use in the elderly: Issues and nonissues. Clin. Infect. Dis. 1999; 28 (4): 750—752.
10. Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M. et al. Quality of care process and outcomes in elderly patients with pneumonia. J.A.M.A. 1997; 278: 2080.
11. Norrby S.R., Petermann W., Willcox P.A. et al. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. Scand. J. Infect. Dis. 1998; 30: 397—404.
12. Ramires J.A. Switch therapy in adult patients with pneumonia. Clin. Pulm. Med. 1995; 2: 327—333.
13. Thornsberry C., Ogilvie P., Kahn J. Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in United States in 1996—1997 respiratory season. The Laboratory Investigator Group. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1997; 29: 249—257.

Поступила 26.10.01

J. Kottakis¹, R. Woods², V. Le Gross³, G. Della Cioppa¹КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОРМОТЕРОЛА ПРИ
ОТСУТСТВИИ ОТВЕТА НА САЛЬМЕТЕРОЛ¹ Novartis Respiratory Research Centre, Horsham, UK;² Novartis Pharma AG Basel, Switzerland;³ Novartis Pharma SA, Rueil Malmaison, France

Сальметерол и формотерол являются избирательными β_2 -агонистами, вызывающими длительную (12 ч) бронходилатацию и широко применяются для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Контролируемые исследования, в которых участвовали больные бронхиальной астмой, свидетельствуют о сходной эффективности этих препаратов [1—3], однако следует помнить об одном принципиальном фармакодинамическом различии между ними: формотерол действует очень быстро, тогда как сальметерол действует медленно. Выраженная бронходилатация наступает уже через 3 мин после ингаляции 12 или 24 мкг формотерола, а для возникновения аналогичного эффекта сальметерола требуется гораздо больше времени [4—6]. Помимо этого важного различия между формотеролом и сальметеролом существуют и другие фармакологические различия, которые могут приводить к различающимся клиническим эффектам.

В настоящей статье приведен обзор данных литературы, говорящих о возможности существования субпопуляции больных бронхиальной астмой, для которой характерно отсутствие ответа на сальметерол, но не на формотерол. Возможные механизмы, лежащие в основе этого различия в ответе на два препарата, обсуждаются в свете их фармакологических различий, различий в равновесном распределении в системе липид — вода, аффинитете связывания и частичном или полном агонизме.

Обзор опубликованной литературы

Первое сообщение, в котором было высказано предположение о существовании пациентов, не отвечающих на сальметерол, но отвечающих на формотерол, представляло собой описание клинического случая, опубликованного в 1994 г. [7], где был описан взрослый мужчина со стероидзависимой бронхиальной астмой, которому вначале назначили формотерол (24 мкг два раза в сутки) в дополнение к применявшемуся по мере надобности сальбутамолу, и состояние которого в результате добавления формотерола значительно улучшилось. Позднее этого пациента перевели с формотерола на сальметерол, вследствие чего у него существенно снизились спирометрические показатели и увеличилась потребность в применении сальбутамола для купирования симптомов. Для подтверждения этого

наблюдавшегося различия в реакции на два препарата был проведен простой слепой тест, в котором оценивали острую бронходилатацию, вызванную каждым из препаратов. Этот провокационный тест подтвердил первоначальное наблюдение и позволил документально зафиксировать отсутствие дополнительной бронходилатации при введении этому пациенту 5 мг сальбутамола через 60 мин после ингаляции двух β_2 -агонистов пролонгированного действия (рис. 1). Тесты были проведены в два разных дня после воздержания от применения ингаляционных бронходилататоров по меньшей мере в течение 12 ч. ОФВ₁ измеряли до и через 15, 30 и 60 мин после ингаляции 100 мкг сальметерола или 24 мкг формотерола. Далее следовала ингаляция 5 мг сальбутамола, через 15 мин после которой спирометрию повторяли [7].

Для подтверждения этих данных было проведено двойное слепое перемешанное исследование с одной дозой, в котором участвовали 15 взрослых больных бронхиальной астмой, леченных ингаляционными кортикостероидами, у которых предположительно имела место неответственность на сальметерол. В этом исследовании сравнивали равноактивные дозы сальметерола (100 мкг) и формотерола (24 мкг) [8]. Оно выявило 2 пациентов, которых можно было считать не отвечающими на сальметерол, но у которых наступала выраженная бронходилатация после ингаляции формотерола. Через 60 мин после ингаляции 100 мкг сальметерола ОФВ₁ увеличился на 1,8 % у одного пациента и уменьшился на 2,1 % у другого пациента, а через

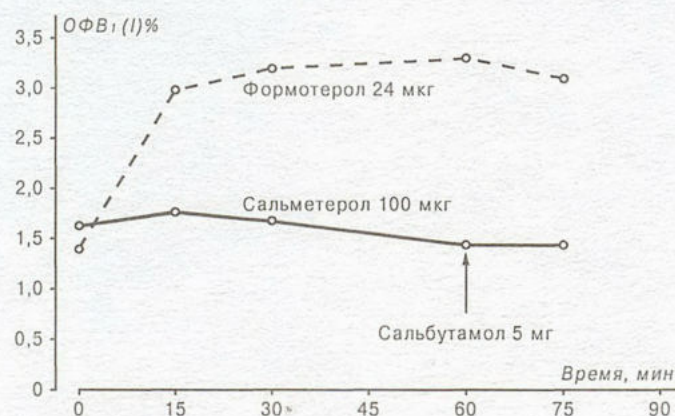


Рис. 1. Простой слепой тест на реакцию на сальметерол и формотерол у пациента, который не отвечал на сальметерол.

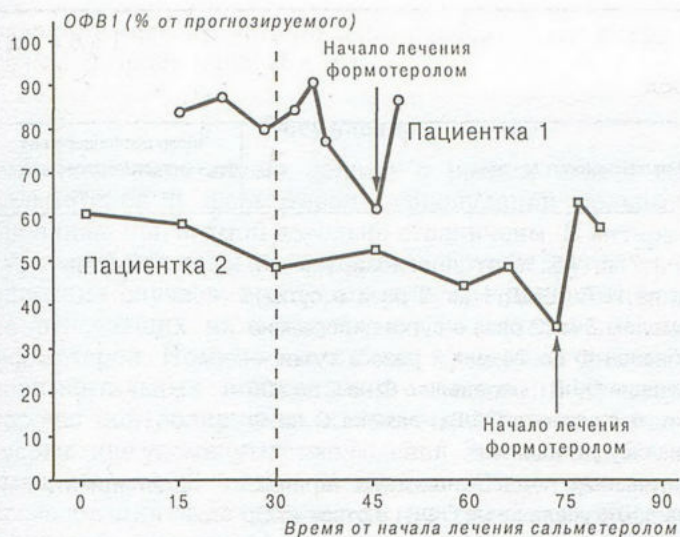


Рис. 2. Ответ ОФВ₁ на сальметерол и формотерол у двух пациенток, не реагирующих на сальметерол.

60 мин после ингаляции 24 мкг формотерола этот показатель увеличила на 17,9 и 20,0% соответственно. У обоих пациентов наблюдалось дополнительное небольшое увеличение ОФВ₁ в результате ингаляции тербуталина через 60-минутные интервалы после ингаляции обоих β_2 -агонистов пролонгированного действия.

Позднее в литературе были описаны еще 2 взрослых пациента с бронхиальной астмой, у которых тоже наблюдалось резкое различие клинического ответа на сальметерол и формотерол (рис. 2) [9]. В первом случае речь шла о 60-летней женщине, которая страдала стероидзависимой бронхиальной астмой и у которой возникло обострение астмы после добавления сальметерола в дозе 50 мкг 2 раза в сутки. Во втором случае дважды не удалась попытка добиться улучшения путем добавления сальметерола в дозе 50 мкг 2 раза в сутки у 33-летней пациентки с тяжелой атопической астмой, которая получала ингаляционные кортикостероиды и другие антиастматические препараты. У обеих пациенток сальметерол заменили формотеролом в дозе 12 мкг 2 раза в сутки, что привело к выраженному облегчению симптомов и улучшению внешнего дыхания. В последующие месяцы у них не возникало потребности в приеме пероральных кортикостероидов. Вследствие резкого улучшения контроля астмы обе пациентки отказались от повторного лечения сальметеролом.

В крупном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном по переменной схеме, участвовало 108 больных бронхиальной астмой, которых лечили ингаляционными стероидами и сальметеролом в дозе 50 мкг 2 раза в сутки в течение 1 мес. Во время последующей двойной слепой фазы 36 пациентов были признаны не отвечающими на сальметерол на основании суммарных суточных балльных оценок тяжести симптомов и/или применения препарата для купирования симптомов в последние 7 дней лечебного периода. Из этих 36 пациентов у 6 (16%) был получен клинический эффект при лечении в течение 1 мес формотеролом в дозе 12 мкг 2 раза в сутки; эффек-

тивность формотерола оценивали по тем же самым критериям ответ — отсутствие ответа [10].

Эти публикации свидетельствуют о существовании субпопуляции пациентов, которые не получают пользы от лечения сальметеролом, но хорошо отвечают на формотерол, который резко облегчает их состояние, а также о том, что разные эффекты, наблюдавшиеся в этой небольшой субпопуляции пациентов, каким-то образом связаны с различиями фармакологических свойств сальметерола и формотерола (см. табл. 1).

Фармакологические различия между сальметеролом и формотеролом

Сальметерол и формотерол были получены путем N-аралкильного замещения общего катехоламина и оба препарата имеют длинные гидрофобные боковые цепи [3]. Длительное действие этих препаратов может быть обусловлено их персистенцией в участках, которые отличаются от активного участка препарата, благодаря чему происходит свободная ассоциация и диссоциация с β_2 -рецепторами. Было высказано предположение, что важные различия между формотеролом и сальметеролом в микрокинетике диффузии через плазмалемму играют ключевую роль в сходстве и различии этих препаратов [11].

Формотерол является умеренно липофильным соединением, и поэтому он способен быстро активировать β_2 -рецепторы в водной фазе, вызывая тем самым быстрый клинический эффект. При этом часть его, оставшаяся связанной с липидной мембраной, впоследствии высвобождается и связывается со свободными рецепторами, что и обеспечивает его продолжительное действие. В отличие от формотерола сальметерол обладает сильной липофильностью и большая часть его дозы попадает в липидный бислой, лишь незначительная часть остается свободной и активирует β_2 -рецепторы. Этим можно объяснить медленное начало действия сальметерола и его длительный эффект.

Существует также предположение, что длительное действие сальметерола является результатом того, что он занимает второй локус β_2 -рецепторов, а не следствием неспецифической липофильной интеграции [12]. Связывание с этим экзосайтом приводит к удерживанию сальметерола и обеспечивает многократную стимуляцию рецепторов. Неясно, однако, обладает ли формотерол таким же молекулярным механизмом и действительно ли взаимодействие с экзосайтом может быть связано с липофильной природой боковой цепи сальметерола [12]. Другие генетически обусловленные различия в свойствах β_2 -рецепторов также могли бы играть важную роль в неответственности некоторых пациентов на сальметерол.

Формотерол и сальметерол отличаются не только скоростью начала действия; так, исследования *in vitro* показали, что формотерол обладает большим аффинитетом к β_2 -рецепторам, более сильным действием и гораздо большей активностью, чем сальметерол [11]. Проведенные недавно исследования очень убедительно продемонстрировали, что сальметерол действует *in vivo* в бронхах человека как частичный β_2 -агонист,

Пациенты, отвечающие на формотерол, но не на сальметерол

Автор	Тип исследования	Краткая история лечения	Число респондеров на формотерол/нереспондеров на сальметерол
<i>Ulnik</i> [7]	Описание случая	Исходный ОФВ ₁ 1,7 л, 45 % от прогнозируемого; отсутствие ответа на ИКС (БМД 1 мг 2 раза в сутки); заменен салбутамолом 8 мг 2 раза в сутки перорально — ответа нет; добавлен Ф по 24 мкг 2 раза в сутки — выраженное увеличение ОФВ ₁ ; перевели с Ф на С по 100 мкг 2 раза в сутки — снижение ОФВ ₁ ; замена С на Ф привела к выраженному улучшению	1 пациент
<i>Bartuschka</i> [8]	Рандомизированное двойное слепое исследование по переменной схеме	15 пациентов, получавших поддерживающую терапию ИКС, проверили на <10% увеличение ОФВ ₁ в ответ на С; у 2 пациентов (на флутиказоне 1000 мкг в сутки или будесониде 800 мкг в сутки исходный ОФВ ₁ около 1,5 л, 50,4 и 32,6% от прогнозируемой величины соответственно) ОФВ ₁ изменился < 2% в ответ на 100 мкг С по двойной слепой схеме и увеличился > 17% через 60 мин после 24 мкг Ф по той же схеме	2/2 пациента
<i>Norpen</i> [9]	Описание случаев	А. ОФВ ₁ 1,84 л, 83% от прогнозируемого; в анамнезе терапия большими дозами ингаляционных + пероральных стероидов; С по 50 мкг 2 раза в сутки привел к непродолжительному улучшению, а затем к ухудшению легочной функции; перевод на Ф по 12 мкг 2 раза в сутки привел к выраженному улучшению ОФВ ₁ , ПСВ и контроля симптомов Б. ОФВ ₁ 1,06 л, 34% от прогнозируемого; плохой контроль на фоне повторных краткосрочных курсов пероральных стероидов + С 50 мкг 2 раза в сутки + фенотерол 200 мкг по мере надобности; замена С на Ф по 12 мкг 2 раза в сутки привела к выраженному улучшению, стабилен 8 мес, минимальное использование фенотерола для купирования симптомов и отсутствие потребности в пероральных стероидах	2 пациента
<i>Bousquet</i> [10]	Рандомизированное двойное слепое исследование по переменной схеме	У 109 пациентов с умеренной или тяжелой астмой (ОФВ ₁ 60% от прогнозируемого) на ИКС (стабильная доза) плохой контроль симптомов и/или частое использование препарата для купирования симптомов; 36 не отвечали на С по 40 мкг 2 раза в сутки в течение 1 мес; 6 из 36 ответили на Ф по 12 мкг 2 раза в сутки увеличением ОФВ ₁ и ПСВ, а также снижением балльных оценок тяжести симптомов и уменьшением использования препарата для купирования симптомов	6/36 пациентов

Примечание. БМД — беклометазона дипропионат; Ф — формотерол; ИКС — ингаляционные кортикостероиды; С — сальметерол.

тогда как формотерол в аналогичных условиях ведет себя как полный β_2 -агонист [13]. Эти различия в фармакологической активности двух препаратов могут иметь отношение к выявленным различиям клинической эффективности и заслуживают дополнительного изучения.

Наконец, следует отметить, что исследование, проведенное на предварительно суженных бронхах человека,

показало, что именно сальметерола, а не формотерол препятствует релаксации, вызываемой β_2 -агонистами короткого действия *in vitro* [14]. Проведенное недавно клиническое исследование с участием 28 больных бронхиальной астмой показало, что сальметерол, но не формотерол слегка уменьшает бронхолитический эффект высоких доз β_2 -агониста короткого действия фенотерола, однако клиническая значимость этих

различий еще не установлена, особенно при острой тяжелой бронхиальной астме.

Обсуждение

В настоящее время данные о разном ответе на сальметерол и формотерол субпопуляции больных бронхиальной астмой довольно ограничены. В литературе опубликованы не связанные друг с другом три описания случаев, в которых речь идет о пациентах, не отвечавших на сальметерол, но ответивших на формотерол. Помимо этого были проведены два экспериментальных исследования с целью получения хорошо контролируемых клинических данных в подтверждение упомянутых наблюдений. Эти исследования выявили еще 8 таких пациентов. Структура этих исследований была одинаковой, т.е. сначала выявляли пациентов, которые не давали ответа на сальметерол, а затем смотрели как они ответят на формотерол. Насколько нам известно, до сих пор не было ни одного сообщения о пациенте, который бы отвечал на сальметерол, но не отвечал на формотерол. Не исключено, что такое "обратное" явление, т.е. ответ на сальметерол и отсутствие ответа на формотерол, удастся обнаружить в будущем. В этом контексте правильно спланированные будущие исследования должны быть направлены на систематическую идентификацию пациентов, не отвечающих на формотерол, у которых затем необходимо будет определить ответ на сальметерол.

Соглашаясь, на основании имеющихся данных, с существованием субпопуляции больных бронхиальной астмой, характеризующихся резко отличающейся реакцией на сальметерол и формотерол, необходимо сформулировать предположение о механизме, лежащем в основе этих различий, и провести специальные исследования с целью проверки такой гипотезы. Совершенно ясно, что такой механизм должен иметь отношение к фармакологическому различию между этими двумя препаратами, а также к индивидуальным особенностям реакции конкретных пациентов на эти препараты. С другой стороны, необходимо учитывать различия, касающиеся того, как пациенты пользуются ингаляторами. Субоптимальное использование ингаляторов и/или различия в соблюдении режима терапии можно не принимать во внимание. Проанализированные нами статьи показывают, что эти аспекты не имели серьезного отношения к методологии исследований, а детальное изучение описанных случаев позволяет исключить из рассмотрения степень соблюдения режима терапии и трудности пользования ингаляторами. Сложнее не принимать во внимание различия в доставке препаратов в легкие, обусловленные технико-физическими характеристиками разных ингаляторов и лекарственных форм препаратов, и этот аспект вполне может играть определенную роль в различной реакции пациентов на сальметерол и формотерол.

С фармакологической точки зрения гипотеза об экзосайте, предложенная для объяснения длительной бронходилатации после ингаляции сальметерола, может также подходить для объяснения отсутствия клинического ответа на этот препарат у некоторых паци-

ентов, а именно генетически обусловленным отсутствием у таких пациентов экзосайта сальметерола, что и делает их нереспондерами на сальметерол, но не нарушает их ответ на формотерол [9].

Альтернативным объяснением отсутствия ответа может быть быстрое угнетение активности β_2 -рецепторов у лиц, имеющих общий специфический полиморфизм таких рецепторов [16], тогда как феномен полного или частичного агонизма/антагонизма мог бы объяснить отсутствие ответа на сальметерол у пациента, описанного *Ulrik* и *Kok-Jensen* [7]. Следует отметить, однако, что в случае быстрого угнетения активности рецепторов возникающее отсутствие ответа должно было бы повлиять на эффективность обоих препаратов, а не только сальметерола.

Отсутствие эффекта сальметерола, описанное *Ulrik* [7] и *Bartuschka* [8], касается бронхолитического ответа, тогда как в публикациях *Noppen* и *Bousquet* [9,10] оно относится к контролю бронхиальной астмы, которую оценивали по изменению тяжести симптомов, использованию препарата для купирования симптомов и легочной функции во время длительного применения. Улучшения показателей контроля астмы в настоящее время четко документированы при добавлении к кортикостероидной антиастматической терапии как формотерола, так и сальметерола [17—19]. В этом контексте все современные клинические данные свидетельствуют о синергичном эффекте β_2 -агонистов и кортикостероидов и о сходном ответе на формотерол и сальметерол при добавлении любого из этих препаратов к кортикостероиду. Если, однако, учитывать современную опубликованную информацию о взаимодействиях кортикостероидов и β_2 -агонистов на молекулярном уровне, то необходимо рассмотреть еще две гипотезы, которые пытаются объяснить различия в клиническом ответе на сальметерол и формотерол.

Hancox [20], *Taylor* и *Hancox* [21] проанализировали потенциал позитивного и негативного действия между кортикостероидами и β_2 -агонистами. Действительно, экспериментальное доказательство потенциала позитивного взаимодействия относится к способности формсколина, который повышает уровни циклического АМФ, имитируя активацию β_2 -рецепторов, увеличивать число глюкокортикоидных рецепторов в клетках гепатомы крыс, а также усиливать выработку индуцированного дексаметазоном нейротензина в клетках гипоталамуса крыс [22]. В этом контексте полный агонист, такой как формотерол, должен был бы, согласно гипотезе, обладать большей, чем частичный агонист, способностью усиливать эффекты кортикостероидов. С другой стороны, в клетках крыс *in vitro* было обнаружено ингибирующее действие между глюкокортикоидными рецепторами и транскрипционным фактором *CREB* (*cyclic AMP response element binding protein*), которое активируется β -агонистами; это дает основание предполагать, что β_2 -агонисты ингибируют противовоспалительную активность кортикостероидов [23]. В попытке пролить свет на это наблюдение *in vitro* было высказано предположение, что в основе отсутствия клинического взаимодействия между β_2 -агонистами и

кортикостероидами может лежать угнетение активности β_2 -рецепторов или их способности активировать *CREB*. До настоящего времени не установлена клиническая значимость этого наблюдения *in vitro*, на самом деле клинически доказанный синергизм между кортикостероидами и β_2 -агонистами противоречит этому наблюдению.

Заключение

Современные клинические наблюдения дают основание предполагать, что существует субпопуляция больных бронхиальной астмой, которые получают выраженную клиническую пользу от ингаляции β_2 -агониста пролонгированного действия формотерола, но не получают никакой пользы от ингаляции β_2 -агониста пролонгированного действия сальметерола. Необходимо провести дополнительные эксперименты на животных, клинические и эпидемиологические исследования, так как этот феномен, хотя и не очень частый, может иметь важное клиническое значение у чувствительных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campbell L.M., Anderson J., Paraschchak M.R. et al. A comparison of the efficacy of long-acting β_2 -agonists: efomoterol via Turbuhaler and salmeterol via pressurized metered dose inhaler or Accuhaler, in mild to moderate asthmatics. Force Research Group. *Respir. Med.* 1999; 93: 236—244.
2. Vervloet D., Ekstrom T., Pela R. et al. A 6-month comparison between formoterol and salmeterol in patients with reversible obstructive airways disease. *Ibid.* 1998; 92: 836—842.
3. Redington A.E., Rees P.J. Long-acting inhaled β_2 -agonists in the management of asthma: recent advances and current recommendations. *Int. J. Clin. Pract.* 1998; 52(7): 482—486.
4. Wallin A., Sandstorm T., Rosenhall L., Melander B. Time course and duration of bronchodilation with formoterol dry powder in patients with stable asthma. *Thorax* 1993; 48: 611—614.
5. van Noord J.A., Smeets J.J., Raaijmakers J.A.M. et al. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1684—1688.
6. Palmqvist M., Persson G., Lazer L. et al. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Ibid.* 1997; 10: 2484—2489.
7. Ulrik C.S., Kok-Jensen A. Different bronchodilating effect of salmeterol and formoterol in an adult asthmatic. *Ibid.* 1994; 7: 1003—1005.
8. Bartuschka B., Querfert H., Ortlund C. et al. Formoterol Turbuhaler shows bronchodilating efficacy in patients not responding to salmeterol diskus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (3): A190.
9. Noppen M., Vincken W. Bronchodilating effect of formoterol but not of salmeterol in two asthmatic patients. *Respiration* 2000; 67 (1): 112—113.
10. Bousquet J., Meziane H., Le Gros V., Bourdeux I. Efficacite du formoterol chez des asthmatiques equilibres de facon non optimale par le salmeterol. *Rev. Mal. Respir.* 2001; 18 (1): S31.
11. Andersen G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of antagonism, and mechanism of long duration of a highly potent and-selective β_2 -adrenoceptor agonist bronchodilator. *Life Sci.* 1993; 52: 2145—2160.
12. Green S.A., Spasoff A.P., Coleman R.A. et al. Sustained activation of a G-protein-coupled receptor via anchored agonist binding. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (39): 24029—24036.
13. Palmqvist M., Ibsen T., Mellen A., Lotvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 244—249.
14. Molimard M., Naline E., Zhang Y. et al. Long- and short-acting β_2 -adrenoceptor agonists interactions in human contracted bronchi. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 583—588.
15. Van Veen A., Weller F.R., Wierenga E.A. et al. Regular use of long-acting β_2 -adrenoceptor agonists attenuates the bronchoprotective efficacy of short-acting β_2 -adrenoceptor agonists in asthma. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 50: 485P—499P.
16. Hancox R.J., Sears M.R., Taylor D.R. Polymorphism of the β_2 -adrenoceptor and the response to long term β_2 -agonist therapy in asthma. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 589—593.
17. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337 (20): 1405—1411.
18. Bouros D., Bachlitzanakis N., Kottakis J. et al. Formoterol and beclomethasone versus higher dose beclomethasone as maintenance therapy in adult asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (3): 627—632.
19. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen&Hanburys UK Study Group. *Lancet* 1994; 344: 219—224.
20. Hancox R.J., Stevens D.A., Adcock A.M. et al. Effects of inhaled β -agonist and corticosteroid treatment on nuclear transcription factors in bronchial mucosa in asthma. *Thorax* 1999; 54: 488—492.
21. Taylor D.R., Hancox R.J. Interactions between corticosteroids and β -agonists. *Ibid.* 2000; 55: 596—602.
22. Scarceriaux V., Pelaprat D., Forgez P. et al. Effects of dexamethasone and forskolin on neurotensin production in rat hypothalamic cultures. *Endocrinology* 1995; 136: 2554—2560.
23. Peters M.J., Adcock I.M., Brown C.R. et al. β -adrenoceptor agonists interfere with glucocorticoid receptor DNA binding in rat lung. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 289: 275—281.

Поступила 31.10.01

П.В.Власов, С.М.Абрикосова

РЕНТГЕНОДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава РФ,
Московский областной противотуберкулезный диспансер

Неуклонное снижение заболеваемости туберкулезом, происшедшее в послевоенные годы, приостановилось. Более того, социальные и экономические потрясения, повергшие государства СНГ после распада Советского Союза, привели к эпидемиологической ситуации. За последние 10 лет заболеваемость туберкулезом в России в среднем возросла в 2 раза. Смертность от туберкулеза занимает первое место среди всех инфекционных болезней.

С выделением фтизиатрической помощи в самостоятельную службу поток больных туберкулезом пошел в обход общелечебной сети, в связи с чем рентгенологи стали терять квалификацию в этой важной области. Рентгенологический метод в прижизненной диагностике туберкулеза играет ведущую роль, между тем рентгенологи общелечебной сети сегодня плохо знают туберкулез и по этой причине допускают много диагностических ошибок.

В связи с этим мы поставили перед собой задачу дать описание рентгенологической картины основных форм туберкулеза органов дыхания в соответствии с принятой в нашей стране классификацией болезней [1—4].

Первичный туберкулез

Первичный туберкулез в основном наблюдается у детей, реже у подростков, еще реже у взрослых, преимущественно у лиц молодого возраста — от 19 до 24 лет [2,5]. Первичный туберкулез развивается обычно у неинфицированных ранее людей, у которых до заболевания туберкулиновые пробы были отрицательными.

Первичный туберкулезный комплекс характеризуется наличием легочного инфильтрата (так называемого аффекта), лимфангита, казеозного лимфаденита регионарных бронхопульмональных и других интраторакальных лимфоузлов. Это так называемая фаза биполярности. Первичный очаг представляет собой фокус ацинозной или лобулярной казеозной пневмонии. Различают 4 стадии неосложненного течения первичного комплекса: 1) пневмоническая стадия без реакции или с реакцией со стороны корня легкого; 2) стадия рассасывания; 3) стадия уплотнения; 4) стадия очага Гона [6].

Величина легочных очагов в пневмонической стадии обычно не превышает 2—3 см в диаметре. В начальном периоде первичного очага может не наблюдаться изменений бронхиальных лимфоузлов и усиления легочного рисунка между очагом и корнем легкого. В более выраженной пневмонической стадии большей частью имеются все 3 компонента первичного комплекса: первичный аффект в легком, отводящая дорожка и реакция со стороны корня (рис.1). Обычно имеет место одностороннее увеличение бронхопульмональных, паратрахеальных или трахеобронхиальных лимфоузлов, чаще лишь одной из групп бронхопульмональных лимфоузлов, преимущественно регионарных по отношению к локализации легочного компонента поражения [7]. Следует, однако, отметить, что раздельное восприятие всех компонентов первичного комплекса возможно не всегда. У ряда больных, особенно при локализации пневмонического фокуса в медиальных отделах легкого, первичный аффект сливается с корнем легкого в сплошной воспалительный инфильтрат. Подобная картина особенно характерна для первичного комплекса, осложненного ателектазом, причиной которого являются сдавление бронха увеличенными перибронхиальными узлами, изменения бронхов воспалительного характера, разрастание грануляций и образование свищей. Возможными осложнениями первичного комплекса являются распад, обсеменение и плеврит.

В большинстве случаев первичный туберкулезный комплекс самостоятельно подвергается обратному развитию — рассасыванию, уплотнению и обызвествлению. Обызвествляясь, первичный легочный инфильтрат превращается в очаг Гона, или туберкулему. Трахеобронхиальные и бронхопульмональные лимфоузлы постепенно уменьшаются, дорожка лимфангита исчезает. Нередко происходит обызвествление редуцированных лимфоузлов. В случае осложненного течения первичного комплекса в зоне легочной инфильтрации можно наблюдать полость распада. В редких случаях имеет место лимфогенная или гематогенная диссеминация. К осложнениям первичного туберкулезного комплекса относятся также трансформация первичного аффекта в туберкулему, прорыв в плевральную полость с развитием плеврита (эмпиемы).

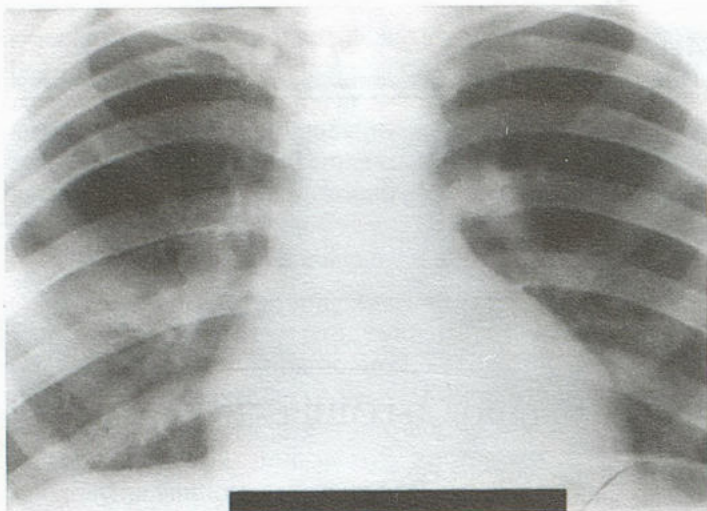


Рис.1. Первичный туберкулезный комплекс. Больной К., 10 лет.

Справа в среднем легочном поле понижение пневматизации инфильтративного характера, сливающееся с расширенным корнем.

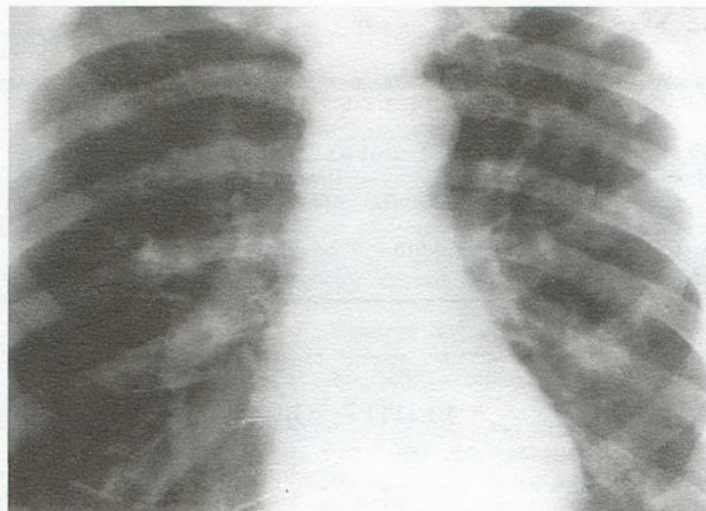


Рис.3. Милиарный туберкулез. Больная Д., 56 лет.

Мелкая диссеминация по всем легочным полям обоих легких с преобладанием в средних и нижних легочных полях.

Другой разновидностью первичного туберкулеза является туберкулез внутригрудных лимфоузлов. Следует, однако, иметь в виду, что эта форма туберкулеза является выражением не только первичного туберкулеза, но также встречается как проявление вторичного (послепервичного) туберкулеза. А.Г.Хоменко (1996) считает, что этот вид туберкулеза развивается в результате первичного заражения, реже возникает вследствие эндогенной реактивации имевшихся туберкулезных изменений в медиастинальных лимфоузлах.

Туберкулез внутригрудных лимфоузлов отличается от первичного комплекса отсутствием первичного аффекта в легком. Чаще всего в процесс вовлекаются прикорневые лимфоузлы. При эволютивных формах процесс распространяется на средостение, легочную ткань и бронхи с формированием бронхиальных и

лимфобронхиальных свищей. Прорыв казеозных масс в бронхиальное дерево может стать причиной обструктивных явлений (казеозная пневмония, гиповентиляция, ателектаз, фиброателектаз, бронхоэктазы, поликистоз).

Различают опухолевидный и инфильтративный бронхоаденит. Первая форма характеризуется опухолевидным увеличением бронхопульмональных и трахеобронхиальных лимфоузлов. Контуры пакета увеличенных лимфоузлов четкие, ровные или полициклические, структура однородная. Инфильтративная форма лимфаденита отличается от опухолевидной нечеткостью контуров конгломерата увеличенных лимфоузлов вследствие сопутствующей инфильтрации прикорневых отделов легочной ткани (рис.2).

Диагностика первичного туберкулезного комплекса, как и туберкулезного лимфаденита у детей, не пред-

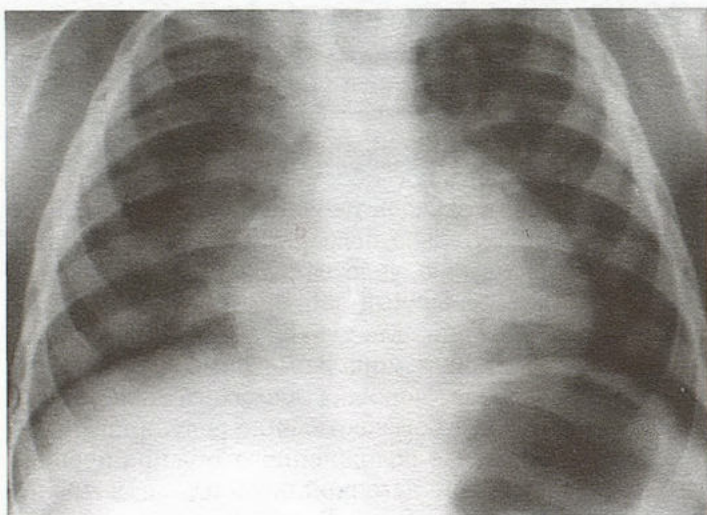


Рис.2. Туберкулезный бронхоаденит. Больная Ф., 3,5 года.

Корень правого легкого расширен и бесструктурен.

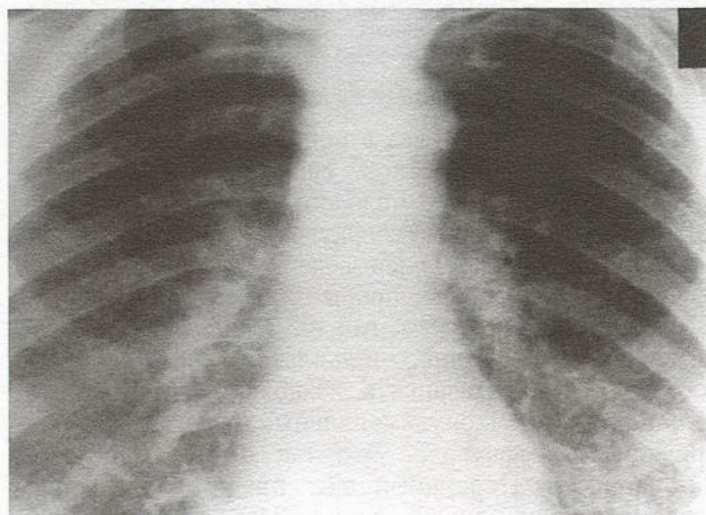


Рис.4. Больной П., 45 лет. Хронический диссеминированный туберкулез легких.

Множественные полиморфные очаги в обоих легких, преимущественно в верхних и средних легочных полях на фоне неравномерно диффузного пневмосклероза.

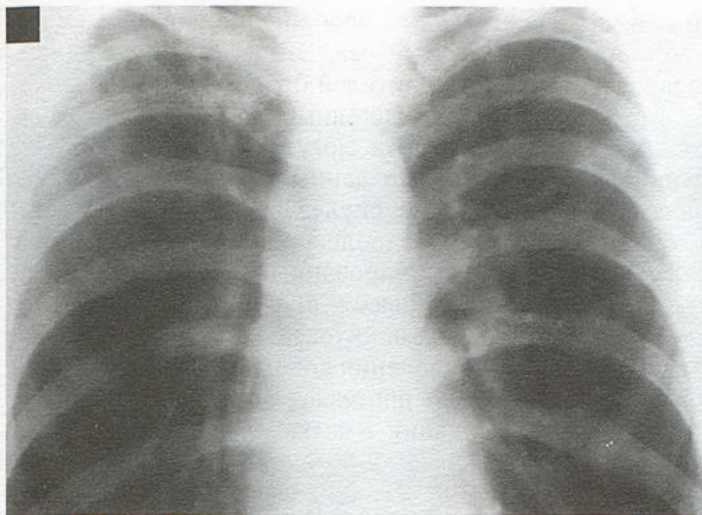


Рис.5. Очаговый туберкулез легких. Больной Ш., 25 лет.

Справа в подключичной зоне определяются множественные полиморфные очаги на фоне фиброза.

ставляет трудностей. В отличие от злокачественных лимфом клиническая картина первичного туберкулезного комплекса сходна с пневмонией. Наблюдается вираж туберкулиновых реакций. При развитии первичного туберкулеза у взрослых, особенно у пожилых людей, возникают трудности дифференцирования легочно-медиастинальных изменений при туберкулезе от рака легкого и лимфогранулематоза. В этих случаях диагноз рака легкого удается исключить путем бронхоскопии с пункционной биопсией. При лимфогранулематозе в отличие от первичного комплекса и туберкулезного бронхоаденита, как правило, имеет место двустороннее увеличение медиастинальных и трахеобронхиальных лимфоузлов. Двусторонний бронхоаденит туберкулезного генеза встречается редко и наблюдается преимущественно у детей младшего возраста [8].

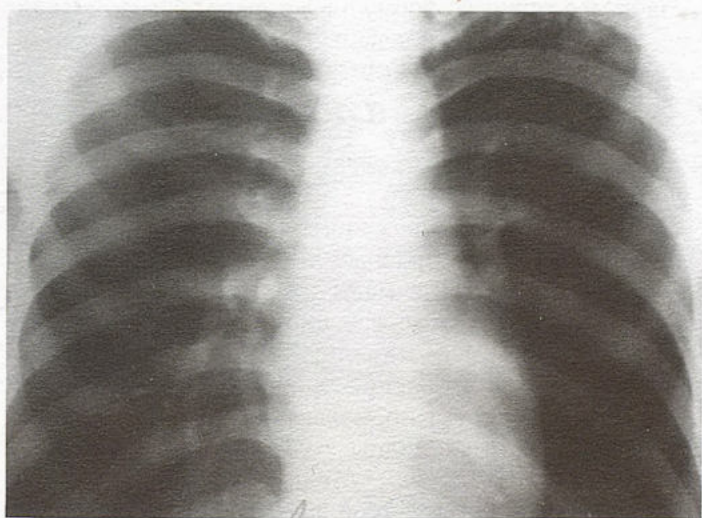


Рис.6. Фибрно-очаговый туберкулез. Больной Л., 26 лет.

В подключичной зоне левого легкого определяются множественные плотные, частично кальцинированные очаги на фоне локального фиброза.

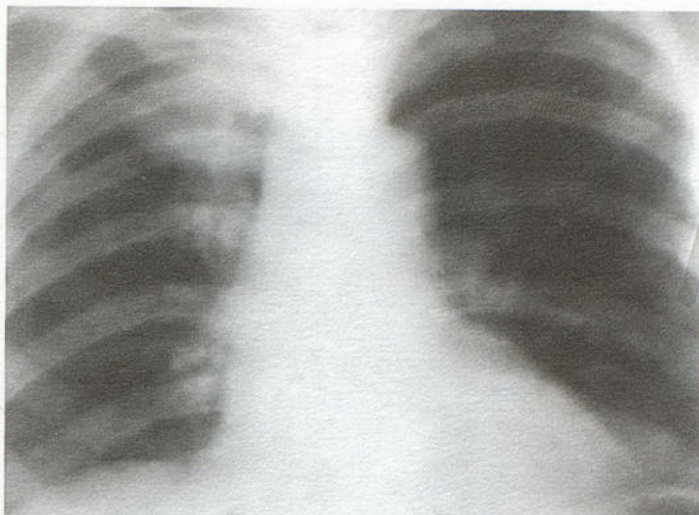


Рис.7. Инфильтративный туберкулез легких. Больной З., 67 лет.

В подключичной зоне правого легкого крупный инфильтрат.

Окончательный диагноз лимфогранулематоза ставится на основании пункционной биопсии через бронхоскоп или биопсией периферических лимфоузлов.

Милиарный туберкулез — острая гематогенная диссеминация ограничивается либо обсеменением отдельных органов (легкие, серозные оболочки, печень, селезенка, почки, кишечник и пр.), либо распространяется по всему организму; в последнем случае говорят об общем милиарном туберкулезе. Морфологическую основу милиарного туберкулеза составляют мелкие просовидные узелки продуктивного, продуктивно-некротического, реже экссудативно-некротического свойства. Чаще всего милиарный туберкулез является исходом первичного туберкулеза у детей и подростков, но нередко завершает старческий туберкулез [9,10].

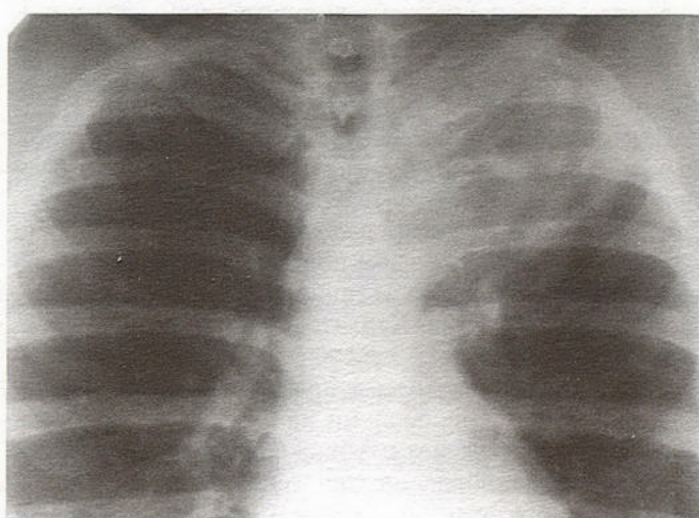


Рис.8. Казеозная пневмония. Больная М., 70 лет.

Массивное однородное понижение пневматизации верхнего легочного поля без четкой нижней границы.



Рис.9. Кавернозный туберкулез. Больная Д., 35 лет.

В подключичной зоне правого легкого полость каверны неправильной формы с широким инфильтративным валом.

По клиническому течению выделяют тифоидный вариант, характеризующийся лихорадкой и резко выраженной интоксикацией; легочный, при котором в клинической картине болезни преобладают симптомы дыхательной недостаточности на фоне интоксикации, и менингеальный (менингит, менингоэнцефалит).

При легочной форме на рентгенограммах грудной клетки определяется густая однотипная мелкоочаговая диссеминация на фоне сетчатого сосудистого рисунка, в основе которого лежат явления васкулита. Мелкие узелковые образования располагаются цепочками по ходу сосудов, имеют тенденцию к слиянию с образованием инфильтратов. Характерно симметричное равномерное поражение обоих легких. Изменения нарастают в апико-каудальном направлении (рис.3). Вследствие эффекта суперпозиции на фоне мелкоочаговой диссеминации исчезает изображение сосудов мелкого и среднего калибра; на рентгенограммах остается изображение только крупных магистральных сосудистых стволов. Нередко наблюдается небольшой выпот в плевральную полость.

Диссеминированный туберкулез легких (синонимы: гематогенный, гематогенно-диссеминированный, лимфогематогенный) чаще является послепервичным, но

он может развиваться как осложнение прогрессирующего первичного туберкулеза. В зависимости от пути распространения возбудителей болезни различают гематогенный и лимфобронхогенный диссеминированный туберкулез. Оба варианта могут иметь подострое и хроническое течение. По данным В.А.Соколова [8], диссеминированный туберкулез составляет 6—10% от общего числа вновь заболевших туберкулезом.

Гематогенно-диссеминированный туберкулез примерно у половины больных протекает с умеренно выраженными признаками интоксикации. У трети больных клинические проявления довольно скудны и лишь у 10% больных болезнь протекает с ярко выраженными явлениями интоксикации и дыхательной недостаточности. Таким образом, заболевание чаще протекает подостро, и лишь у небольшой части взрослых больных — остро; это прежде всего касается больных с крупноочаговым процессом, характеризующимся превалированием экссудативно-казеозной тканевой реакции, с склонностью к быстрому прогрессированию, слиянию очагов и их распаду.

Диссеминированный туберкулез с преимущественно продуктивным характером очагов протекает различно. В одних случаях он течет торпидно, с выраженным полиморфизмом очагов без тенденции к казеозному некрозу. В других случаях очаги носят мономорфный характер.

Для подострого гематогенно-диссеминированного туберкулеза характерна однотипная очаговая диссеминация с преимущественной локализацией очагов в верхних и средних отделах легких. Очаги рассеяны на фоне сетки усиленного деформированного интерстициального рисунка, в основе которого лежат васкулит, а также уплотнение перилобулярной и интерлобулярной соединительной ткани за счет воспалительной инфильтрации и пневмосклероза. При туберкулезе в большей степени страдает интерстициальная ткань респираторных отделов.

Наиболее тяжелую форму представляет диссеминация с наличием крупных сливающихся между собой очагов с множественными крупными кавернами. В острой фазе может наблюдаться нерезко выраженное, обычно одностороннее увеличение 1—2 групп бронхопульмональных лимфоузлов с явлениями инфильтративного периаденита [11].

При хроническом диссеминированном туберкулезе с длительным волнообразным течением очаги отличаются полиморфизмом, имеют различную величину и возраст, часть из них прогрессирует, часть рубцуется и подвергается обызвествлению [12]. Вследствие суммационного эффекта распространенная очаговая диссеминация нивелирует нормальный легочный рисунок. На рентгенограммах видны только крупные магистральные легочные сосуды. Мелкие и средние сосуды исчезают. Очаги гематогенной диссеминации преобладают в верхних легочных полях (рис.4). При лимфогенном и бронхогенном распространении они группируются неравномерно по всем легочным полям с преобладанием в прикорневых и нижних отделах легких. Более чем у половины больных хроническим диссеминиро-

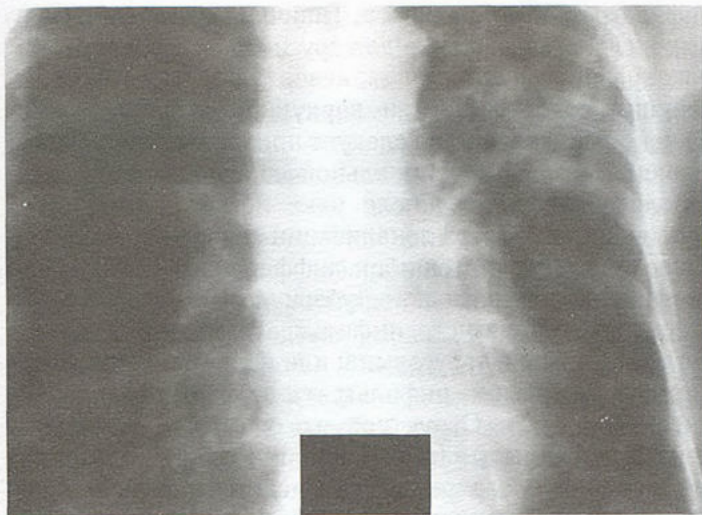


Рис. 10. Больной Ф., 59 лет. Фиброзно-кавернозный туберкулез.

Неоднородное понижение пневматизации верхнего поля левого легкого за счет множественных сливающихся между собой очагов на фоне выраженного фиброза. На уровне первого межреберья определяется полость каверны с толстыми фиброзными стенками.

ванным туберкулезом изменения носят двусторонний характер.

Диссеминированный туберкулез является основным источником формирования деструктивных форм туберкулеза. Нераспознанные и не леченные формы хронического гематогенно-диссеминированного туберкулеза через фазу инфильтративной вспышки с распадом могут трансформироваться в кавернозные формы туберкулеза. По данным различных авторов, деструкция обнаруживается в 24—65% случаев диссеминированного туберкулеза легких. Для диссеминированного туберкулеза характерны так называемые штампованные каверны, правда встречаются они сравнительно редко (около 1,5%). При прогрессировании процесса штам-

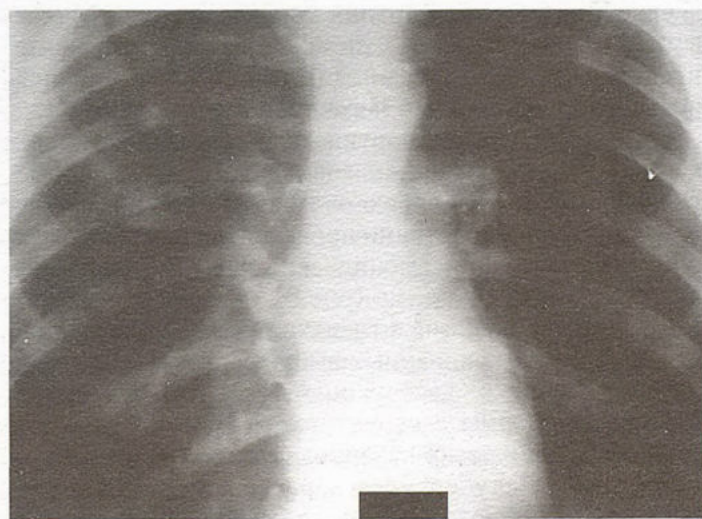


Рис. 11. Множественные туберкулемы. Больной К., 33 года.

В верхнем поле правого легкого определяются множественные фокусы уплотнения, округлой и неправильной формы однородной структуры с четкими контурами. Подобное образование на уровне второго ребра левого легкого.

пованные каверны превращаются в фиброзные. Хронический диссеминированный туберкулез в 12—30% переходит в фиброзно-кавернозный туберкулез.

Частота обнаружения микобактерий при диссеминированном туберкулезе зависит от многих факторов: выраженности процесса, наличия, количества и размеров каверн, их связи с дренирующими бронхами, метода и кратности сбора мокроты. У больных с диссеминированным туберкулезом легких с деструкцией при простой бактериоскопии микобактерии обнаруживаются примерно в половине случаев, в то время как с помощью микробиологических методов МБТ выявляются почти у 100% больных. В процессе лечения частота высевания микобактерий в течение 1—2 мес заметно снижается. При хроническом диссеминированном туберкулезе легких с деструкцией довольно часто отмечается вторичная лекарственная устойчивость МБТ к антибактериальным препаратам.

Вторичный (послепервичный) туберкулез

Вторичный туберкулез, реинфекционный, развивается обычно у взрослого человека, ранее перенесшего первичную инфекцию [3].

Очаговый туберкулез легких характеризуется наличием одиночных или множественных очагов различного генеза, давности и активности. В одних случаях (благоприятных) преобладают продуктивные процессы, в других (менее благоприятных) — преимущественно экссудативная реакция с участками казеоза. Эта форма в настоящее время составляет около 18—20% среди всех впервые выявленных больных легочным туберкулезом. Очаговый туберкулез может быть как самостоятельной формой, так и вариантом заживления других клинических форм легочного туберкулеза. Практически любая форма легочного туберкулеза в процессе заживления, инволюции может трансформироваться в очаговые изменения. Различают мягкоочаговый (острый) и фиброзно-очаговый туберкулез. Мягкоочаговый туберкулез характеризуется наличием небольшого числа очагов, преимущественно продуктивного характера, локализующихся в ограниченном участке (I—II сегмент) одного или обоих легких.

Очаговый туберкулез обычно протекает доброкачественно, часто бессимптомно или с малыми клиническими проявлениями. Для этой формы туберкулеза характерно волнообразное течение со сменой фаз обострения и затихания. Но даже в период вспышки этой форме присуще отсутствие ярких клинических проявлений. Это значит, что больные очаговым туберкулезом могут не знать о своей болезни и, естественно, не обращаться за медицинской помощью.

В рентгенологическом изображении свежие очаги имеют сравнительно небольшие размеры (1—1,5 см), округлую, оvoidную, грушевидную или розеткообразную форму, низкую интенсивность, однородную структуру, более или менее четкие контуры. Размеры очагов, как правило, не превышают размеров доли легкого. Мелкие очаги диаметром 3—4 мм чаще имеют продуктивно-фиброзный характер, крупные очаги отражают экссудативно-казеозный тип реакции.

Изменения локализуются преимущественно в верхушечно-задних сегментах легких (рис.5). Трудности обнаружения и правильной интерпретации этой формы туберкулеза в значительной мере связаны с суперпозицией очаговых теней с костным скелетом грудной клетки, а именно с ребрами и ключицей. Даже на обычных томограммах так называемые тени размазывания нередко затрудняют выделение в чистом виде туберкулезных очагов. Более убедительную картину дает рентгенокомпьютерная томография. На поперечных томограммах очаги освобождаются от суммарного эффекта со стороны костного скелета.

Фиброзно-очаговый туберкулез является отображением затухающего туберкулезного процесса. Этот вид туберкулеза, как самостоятельная форма, из современной классификации изъят. Если нет данных о наличии активности туберкулеза, он рассматривается как последствие или остаточные явления туберкулеза и относится к VII группе диспансерного учета. В рентгеновском изображении фиброзно-очаговый туберкулез характеризуется наличием плотных четко очерченных мелких и средней величины очагов с четкими контурами нередко с включениями известковой плотности, расположенных на фоне сетчато-линейного фиброза (рис.6). В периоды реактивации процесса вокруг фиброзных очагов появляется зона инфильтрации в виде полутени с нечеткими очертаниями. Для фиброзно-очагового туберкулеза характерно утолщение плевры, наличие так называемых плевральных шапочек в области верхушек легких.

Инфильтративный туберкулез легких — это фокус специфического воспаления преимущественно экссудативного характера со склонностью к распаду. По описанию *А.И.Струкова* и *И.П.Соловьевой* [13], туберкулезный инфильтрат представляет собой специфическое воспаление с ограниченным казеозным перерождением в центре, в ядре инфильтрата, вокруг которого имеется серозно-экссудативная пневмония. Это одна из наиболее частых форм туберкулеза, составляющая 40—60% всех случаев туберкулеза органов дыхания. Инфильтративный туберкулез отличается относительно быстрой динамикой процесса (рассасывание или распад). Нередко инфильтрат является следствием прогрессирования очагового туберкулеза. В зависимости от активности процесса величина инфильтрата колеблется в широких пределах. Иногда процесс распространяется на целую долю. В этих случаях говорят о туберкулезной пневмонии. Вот почему в прежней классификации инфильтративный туберкулез назывался инфильтративно-пневмоническим. В современной Международной классификации болезней 10-го пересмотра эта форма также идет под рубрикой туберкулезной пневмонии.

Клинические проявления примерно у одной трети больных инфильтративным туберкулезом отсутствуют. У части больных наблюдается субфебрильная температура, потливость, недомогание, ускорение СОЭ. Иногда при общем удовлетворительном состоянии появляется кровохарканье. Рентгенологическая картина инфильтративного туберкулеза зависит от типа

инфильтрата и его размеров. Типичной для туберкулезных инфильтратов, как и для других форм туберкулеза, локализацией являются задневерхушечные сегменты верхних долей легких и верхушки нижних долей. Однако локализации не следует придавать решающего значения в дифференциальной диагностике других заболеваний, в том числе рака легкого. Именно с переоценкой фактора локализации связано преобладающее большинство ошибок дифференциальной диагностики инфильтративного туберкулеза и рака легкого. Форма туберкулезного инфильтрата может быть округлой, овальной, треугольной или неправильной. Сравнительно небольшие инфильтраты обладают невысокой интенсивностью. Структура их однородна, контуры нечеткие, размытые (рис.7). Обширные инфильтраты говорят о неблагоприятном течении процесса. Так, например, лобиты имеют высокую интенсивность, границы их подчеркнуты междолевой плеврой, структура их часто неоднородна вследствие наличия очагов казеозного распада. Диагноз инфильтративного туберкулеза должен быть подтвержден бактериологически. Если уже имеется сформированная или формирующаяся полость распада, то у 96—97% больных с инфильтративным туберкулезом удается обнаружить микобактерии Коха.

Казеозная пневмония обычно представляет собой эволюционную форму инфильтративного туберкулеза с преобладанием экссудативно-альтеративной тканевой реакции по типу казеозного распада. Согласно принятой в настоящее время в нашей стране классификации, казеозная пневмония выделена в самостоятельную форму. Казеозная пневмония по существу — это туберкулезная пневмония со склонностью к обширному поражению легочной ткани и распаду. Распространение инфильтрации более чем на 1 сегмент означает переход процесса в казеозную пневмонию [12]. При быстром разжижении казеозных масс происходит формирование гигантской полости или множественных небольших каверн. Клиническая картина характеризуется тяжелым состоянием больного, выраженными симптомами интоксикации и катаральными явлениями, возможно кровохарканье или даже легочное кровотечение.

Рентгенологическая картина казеозной пневмонии характеризуется наличием множественных крупных сливающихся между собою очагов пониженной пневматизации. При нарастании процесса очаги сливаются в инфильтративно-пневмонический фокус, захватывающий часть или всю долю (рис.8).

В принятой нашими фтизиатрами классификации болезней помимо описанных выше форм туберкулеза, сопровождающихся деструкцией, выделены две самостоятельные формы деструктивного туберкулеза: кавернозный и фиброзно-кавернозный.

Кавернозный туберкулез характеризуется формированием свежей полости распада в любой из описанных выше форм туберкулеза, чаще всего на месте инфильтрата. Необходимость выделения кавернозного туберкулеза в самостоятельную форму связана с тем, что с появлением полости распада болезнь переходит в новое качественное состояние в связи с массивным

бактериовыделением и высокой вероятностью бронхогенного обсеменения легких. Кавернозный туберкулез, с одной стороны, следует отличать от деструкции при очаговом, инфильтративном или диссеминированном туберкулезе, с другой — его следует дифференцировать с фиброзно-кавернозным туберкулезом.

В рентгенологическом изображении кавернозный туберкулез характеризуется наличием свежесформированной полости со слабообразованным фиброзным слоем с отсутствием в окружающей ткани очагов отсева и пневмосклероза с нерезко выраженной перифокальной инфильтрацией (рис.9). Иногда внутренняя поверхность каверны гладкая и она напоминает кисту. Иногда на стенке полости имеется слой казеоза. Капсула каверны образована воспалительным уплотнением и ателектазированной легочной тканью с незначительными прослойками соединительной ткани. Процесс обычно односторонний, на стороне поражения в верхушке легкого можно видеть группы старых, иногда даже петрифицированных, очажков [13].

Фиброзно-кавернозный туберкулез возникает из кавернозного при переходе болезни в хроническое состояние. По генезу фиброзно-кавернозный туберкулез примерно в 30% случаев развивается из очагового туберкулеза, с такой же частотой ему предшествует диссеминированный туберкулез. Примерно в 20% фиброзно-кавернозный туберкулез развивается из туберкулезного инфильтрата.

У подавляющего большинства (около 80%) больных наблюдаются признаки интоксикации, проявляющиеся повышением температуры, общей слабостью, потливостью, одышкой, плохим аппетитом. Примерно у двух третей больных фиброзно-кавернозным туберкулезом при простой бактериоскопии удается обнаружить МБТ.

Для фиброзно-кавернозного туберкулеза характерно образование в стенке полости фиброзной капсулы, формирование которой продолжается около 3 мес. В стенке каверны на месте грануляций образуется рубцовая ткань. Каверны могут быть одиночными или множественными. Множественные полости иногда образуют сообщающуюся систему каверн.

Размеры каверн варьируют в широких пределах от 2 до 7 см и более. Не всегда удается с легкостью провести грань между инфильтративным туберкулезом в фазе распада, кавернозным, диссеминированным туберкулезом с деструкцией и ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом. Форма фиброзных каверн округлая, неправильная или щелевидная. В окружающей легочной ткани определяются очаги бронхогенного обсеменения, выраженный фиброз и бронхоэктазы. Пораженный участок легкого сморщен, плевра утолщена, корни легкого подтянуты вверх (рис.10).

Для получения более четкой структуры пораженного участка легкого в целях выделения всех составляющих морфологических компонентов за счет снятия эффекта суперпозиции необходима томография. В большинстве случаев достаточно обычной линейной томографии. Но при возникновении трудностей в интерпретации рентгенологической картины целесообразна компьютерная томография. При длительном

хроническом течении фиброзно-кавернозного туберкулеза нарастают процессы фиброобразования. При этом наряду с туберкулезными кавернами формируются полостные образования эмфизематозного и дистрофического генеза, которые на фоне грубого фиброза трудно отличить от настоящих каверн. Фиброзно-кавернозный туберкулез со временем может постепенно перейти в цирротическую форму. В этих случаях, если в цирротическом участке сохраняются туберкулезные каверны, в соответствии с принятой в нашей стране клинической классификацией, такая форма обозначается как фиброзно-кавернозный туберкулез [12].

Туберкулемы представляют собой инкапсулированные образования различного генеза и строения. Это может быть инкапсулированный очаг продуктивного воспаления без признаков распада с более или менее выраженным фиброзом, группа инкапсулированных спаянных между собой очагов, так называемая конгломератная туберкулема, осумкованный инфильтрат казеозно-пневмонического характера, заполненная казеозными массами каверна с облитерированным дренирующим бронхом (казеома). Чаще всего туберкулемы представляют собой организовавшиеся инкапсулированные фокусы казеозного и фиброзно-казеозного характера.

Таким образом, туберкулема — понятие собирательное, не морфологическое и не клиническое, а, скорее рентгенологическое, поскольку все перечисленные выше образования характеризуются общей рентгенологической картиной.

В рентгенологическом изображении туберкулемы независимо от генеза характеризуются наличием в легком очага или фокуса уплотнения округлой или неправильно округлой формы диаметром 2—6 см с четкими ровными или фестончатыми контурами. Структура образования однородная, конгломератная или слоистая. Известковые включения обнаруживаются примерно в половине случаев туберкулем. При аппозиционном росте туберкулемы в процессе чередования обострений и ремиссий в рентгенологическом изображении формируется симптом слоистости. В большинстве случаев туберкулемы являются одиночными образованиями, реже их несколько. Совсем редко встречаются множественные туберкулемы — до 20 образований (рис.11). Подобная форма туберкулеза легких является следствием перенесенного диссеминированного туберкулеза. Множественные туберкулемы локализуются в различных нетипичных для туберкулеза участках легких. В подобных случаях, если отсутствуют признаки обызвествления, возникают почти непреодолимые для рентгенолога трудности дифференцирования туберкулем с метастазами злокачественной опухоли. В дифференциальной диагностике туберкулемы с опухолями большое значение имеет наличие так называемого туберкулезного фона в виде очагов или фиброза, который удается обнаружить примерно у половины больных с туберкулемами [14]. Другие авторы [6,7] наблюдали подобные сателлитные тени еще чаще.

Одним из осложнений туберкулемы является распад с образованием полости. М.М.Авербах [14] обнаружил

полости распада примерно в половине изученных им туберкулем. Сначала полость имеет щелевидную форму, в последующем может сформироваться настоящая каверна. Для туберкулемы характерна локализация полости распада вблизи устья дренирующего бронха.

По течению туберкулемы делятся на стабильные, прогрессирующие и регрессирующие. Следует, однако, иметь в виду, что любое из этих состояний может оказаться только фазой течения процесса. Период стабильного состояния может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет и закончиться обострением процесса с распадом. Даже кальцинированные туберкулемы могут расплавиться и подвергнуться кавернизации. Но все же в подавляющем большинстве туберкулемы годами протекают без динамики и обычно не обнаруживают эффекта от медикаментозного лечения. Обострение туберкулемы сопровождается симптомами интоксикации, появлением кашля, иногда кровохарканья.

Прогрессирование процесса выражается в виде роста туберкулемы за счет перифокального воспаления или распада. В этих случаях появляются клинические признаки в виде симптомов интоксикации, недомогания, непостоянной субфебрильной температуры, похудания. Больные с прогрессирующими туберкулемами наблюдаются по I группе диспансерного учета и нуждаются в стационарном лечении. Больные со стабильными туберкулемами, также как и с регрессирующими, наблюдаются по II и III, а затем VII группам.

Цирротический туберкулез развивается на основе фиброзно-кавернозного, хронического диссеминированного, реже инфильтративно-пневмонического и поражения плевры. Туберкулезный цирроз характеризуется мощным развитием соединительной ткани, наличием бронхоэктазов, эмфиземы, плевральных сращений. Наиболее тяжелая форма цирротического туберкулеза — кавернозно-цирротическая. Для цирротического туберкулеза характерно наличие различных проявлений активного туберкулезного процесса. При наличии каверны цирротический туберкулез квалифицируется как фиброзно-кавернозный.

В рентгенологическом изображении цирротический туберкулез характеризуется массивным односторонним или двусторонним затемнением различной протяженности. Структура затемнения неоднородна за счет чередования грубого фиброза с ячеистыми кистовидными просветлениями и бронхоэктазами. Средостение смещено в пораженную сторону, корни легких обычно подтянуты кверху. В смежных участках легких выражена викарная эмфизема. Наилучшее представление о структурных элементах цирротического туберкулеза дает томография (линейная или компьютерная). На томограммах более отчетливо выявляются участки инфильтрации, компактного цирроза, плевральные наслоения, бронхоэктазы, дистрофические кисты и каверны. Цирротический туберкулез не следует смешивать с циррозом легкого, который представляет собой посттуберкулезные изменения без признаков активности. Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), а также в соответствии с принятой в нашей стране классификацией туберкулеза, циррозы легких

отнесены к последствиям туберкулеза или остаточным изменениям после клинического излечения и относятся к VII группе диспансерного учета.

Туберкулезный плеврит встречается как самостоятельная клиническая форма или сопутствует другим формам: очаговому, инфильтративному, диссеминированному и пр.

Самым частым вариантом туберкулезного плеврита является экссудативный с наличием серозного или серозно-геморрагического выпота. Наблюдается также гнойный экссудат (эмпиема).

По клиническим проявлениям и рентгенологической картине туберкулезный плеврит практически ничем не отличается от плеврита любой другой этиологии. Как правило, экссудативный плеврит характеризуется острым или подострым началом после короткого периода недомогания или без всяких предвестников. Температура тела достигает 38—39°C, появляется боль в боку, сухой кашель, постепенно развивается одышка.

В рентгенологическом изображении это гидроторакс со всей стереотипностью и многообразием его проявлений. Туберкулезный плеврит склонен к осумкованию с формированием множественных камер различной локализации и вытекающим отсюда многообразием рентгенологических проявлений. При затяжном течении туберкулеза плевры процесс усугубляется развитием фиброторакса. В этих случаях очень важно выяснить состояние легочной ткани на фоне выраженного пневмосклероза и массивных плевральных наслоений. К сожалению, обычная рентгенография и даже линейная томография для этих целей мало пригодны. В подобных случаях ясность могут внести поперечные срезы при компьютерной томографии.

Туберкулез бронхов встречается сравнительно редко (около 1% от числа всех случаев заболевания туберкулезом органов дыхания). Специфическое поражение бронхов чаще всего встречается при других формах туберкулеза органов дыхания (туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, инфильтративный, кавернозный, фиброзно-кавернозный туберкулез). Прямые признаки этой формы туберкулеза выявляются главным образом при бронхоскопии. В рентгенологическом изображении определяются косвенные признаки поражения бронхов в виде бронхостеноза разной степени выраженности с гиповентиляцией или ателектазом. Ретенционные кисты в большинстве случаев также являются следствием туберкулезного поражения бронхов.

В последние десятилетия в проблеме туберкулеза появился новый аспект — особенности туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста. Это обусловлено изменением демографического состава населения в сторону постарения, возросшей продолжительностью жизни больных туберкулезом в связи с применением новых, эффективных противотуберкулезных химиопрепаратов. Намечалась тенденция к росту заболеваемости среди лиц пожилого возраста.

По определению И.В.Давыдовского, старческим туберкулезом называется наиболее поздняя разновидность реинфекции, которая характеризуется наклон-

ностью к распространенным туберкулезным лимфаденитам, к генерализации и милиарному туберкулезу, относительной частотой экссудативного и альтеративного (некротического) компонента воспаления. В этом отношении старческий туберкулез имеет много общего с первичным туберкулезом. Патогенетически старческий туберкулез представляет собой позднюю эндогенную реинфекцию, развивающуюся или из старого первичного очага, или из очага ранее бывшей реинфекции [10]. И.В.Давыдовский предлагал отличать понятие "старческого туберкулеза" от понятия "туберкулез в старческом возрасте". В первом случае речь идет о качественно своеобразном типе реинфекции, во втором случае — об обычном старении туберкулезных очагов с течением времени. Так или иначе отмечено нарастание числа реинфектов с возрастом. Кроме того, существует определенная специфика клинических, морфологических и рентгенологических проявлений туберкулеза у лиц преклонного возраста, в основе которых, очевидно, лежит снижение иммунитета, связанного и с процессом старения, и с сопутствующими заболеваниями, которых с возрастом становится все больше.

Одной из особенностей туберкулеза пожилых людей является малая выраженность клинических проявлений. Обращает внимание вялое, хроническое течение заболевания. Даже прогрессирующие деструктивные формы болезни протекают нередко с маловыраженными клиническими симптомами. У половины больных отмечаются симптомы интоксикации: слабость, похудание. По этой причине среди больных пожилого возраста преобладают запущенные формы диссеминированного и фиброзно-кавернозного туберкулеза. Этим объясняется частый неблагоприятный исход заболевания. Клиника сопутствующих заболеваний иногда настолько превалирует, что заслоняет сравнительно скромные признаки туберкулеза, в связи с этим на ранних этапах обследования пожилых людей, заболевших туберкулезом, часто допускаются диагностические ошибки. Так, по данным А.Е.Рабухина и соавт. [15], только треть больных сразу после выявления изменений в легких были направлены в противотуберкулезные диспансеры. Остальные больные на первых порах лечились от пневмонии, опухоли или нагноительного процесса. Источником диагностических ошибок являются переоценка роли возрастного фактора, предубеждение будто бы пожилые люди не болеют туберкулезом, а также особенности клинко-рентгенологических проявлений туберкулеза у лиц пожилого возраста. Отмечается большая протяженность выявляемых при рентгенологическом исследовании легочных изменений, большой процент бактериовыделителей, увеличение числа деструктивных форм. У большинства больных отмечается

понижение кожной чувствительности к туберкулину. Протяженность поражения обычно больше 1—2 сегментов. Туберкулез пожилых людей в 1,5 раза чаще сопровождается поражением бронхов. По описанию Э.А.Рабиновича [16], острому развитию гематогенных и бронхогенных форм старческого туберкулеза предшествует медленное прогрессирование процесса с многократно повторяющимися обострениями и затиханиями в старых очагах и на ограниченном протяжении в окружающей ткани. Эти изменения протекают без выраженных клинических проявлений. Острое развитие процесса наступает тогда, когда в результате предшествующих изменений происходит прорыв инфекции в просвет кровеносного сосуда или бронха с последующим гематогенным или бронхогенным распространением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Материалы II (XII) съезда фтизиатров. Клиническая классификация туберкулеза. Пробл. туб. 1995; 5: 53—60.
2. Хоменко А.Г. Клинические формы туберкулеза органов дыхания. В кн.: Хоменко А.Г. (ред.) Туберкулез. М.: Медицина; 1996. 186—282.
3. Соловьева И.П. Классификация туберкулеза и типовые признаки его основных клинко-анатомических форм. Пульмонология 1994; 3: 86—92.
4. Шилова М.В. Кодирование заболеваний туберкулезом и проблем, связанных с ним (в соответствии с МКБ-10). Большой целевой журн. о туб. 1999; 5: 10—11.
5. Рабухин А.Е. Туберкулез органов дыхания у взрослых. М.: Медицина; 1976.
6. Помельцов К.В. Рентгенологическая диагностика туберкулеза легких. М.: Медицина; 1971.
7. Александрова А.В. Рентгенологическая диагностика туберкулеза органов дыхания. М.: Медицина; 1983.
8. Соколов В.А. Туберкулез легких. В кн.: Розенштраух Л.С. и др. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания. М.: Медицина; 1987. 592—634.
9. Абрикосов А.И. Основы частной патологической анатомии. М.: Медицина; 1950. 114.
10. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. М.: Медицина; 1956; т. 1: 527.
11. Хоменко А.Г., Дмитриева Л.И., Хиккель Х.Г. Дифференциальная рентгенодиагностика диссеминированного туберкулеза и саркоидоза легких. Пробл. туб. 1989; 1: 16—21.
12. Ерохин В.В., Земскова З.С., Уварова О.А. и др. Патологоанатомическая диагностика прогрессирующих форм туберкулеза легких в связи с новой клинической классификацией. Там же 1996; 4: 32—37.
13. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. М.: Медицина; 1986.
14. Авербах М.М. Туберкулома легких. М.: Медицина, 1962.
15. Рабухин А.Е., Ключарева Е.А., Кулакова А.А. и др. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза в пожилом возрасте. В кн.: Рабухин А.Е. (ред.) Туберкулез легких в пожилом возрасте. М.: Медицина; 1963. 14—19.
16. Рабинович Э.А. О некоторых особенностях морфологии туберкулеза в пожилом возрасте. Там же 73—89.

Поступила 11.07.2000

А.Н.Цой, В.В.Архипов

ФАРМАКОДИНАМИКА СТИМУЛЯТОРОВ β_2 -АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ

ММА им.И.М.Сеченова

Сtimуляторы β_2 -адренергических рецепторов (β_2 АС), или агонисты β_2 -адренорецепторов, обладают быстрым и сильным бронхолитическим действием. Их рекомендуют использовать в качестве препаратов первого ряда для купирования острых приступов бронхиальной астмы [2,3,5].

В последнее десятилетие в клиническую практику внедрены β_2 АС новой генерации — β_2 АС длительного действия — формотерол и салметерол. Они демонстрируют высокую терапевтическую эффективность при лечении больных астмой и обладают длительным действием при ингаляционном пути их введения [6,16].

Изначально формотерол предлагался для перорального приема, однако длительность его действия при таком пути введения не превышала действие других селективных β_2 АС, и только в исследованиях у людей при ингаляционном введении выявлялась бронхолитическая активность препарата с длительностью до 12 ч, в то время как салметерол проявляет бронхолитическую активность, продолжавшуюся до 12 ч, и у людей, и у животных как при пероральном, так и при ингаляционном введении [6].

Выявленные различия в фармакодинамике β_2 АС зависят от их физико-химических свойств, от сродства к рецептору, характера и продолжительности связи β_2 АС с рецептором и др.

Структура β_2 -адренорецепторов (БАР)

БАР относятся к рецепторам II типа из семейства мембранно-связывающих белков, которые образуют 7-трансмембранных доменов [15]. N-концевой участок рецептора располагается на внешней стороне плазматической мембраны, а С-концевой участок — на ее внутренней стороне. БАР связываются с β_2 АС при помощи трех наиболее важных аминокислотных остатка — аспартата 113 (*Asp*-остаток), расположенного в 3-м домене, и двух сериновых — 204 и 207 (*Ser*-остатки), локализованных в 5-м домене (*Страдер*, 1989) на N-концевом участке БАР. БАР связываются с различными функциональными группами молекулы β_2 АС: *Asp*-остаток соединяется с аминогруппой, а *Ser*-остатки взаимодействуют с гидроксильными группами на фенольном кольце молекулы β_2 АС. *Asp*-79 на 2-м домене и треонин (*Thr*-164) могут принимать участие в распознавании агонистов БАР. Антагонисты БАР, как и агонисты, могут взаимодействовать с *Asp*-113 при

связывании с БАР, но они не взаимодействуют с *Ser*-остатками на 5-м домене [12].

Механизм действия β_2 АС

До настоящего времени еще не установлен точный механизм того, каким образом цАМФ вызывает расслабление гладкой мускулатуры, хотя и существуют несколько предположений. Считают, что цАМФ катализирует процесс активации фермента протеинкиназы А, блокируя высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных запасов и уменьшая его вход в мембрану. В результате этого происходит секвестрация внутриклеточного Ca^{2+} и соответственно расслабление гладкой мускулатуры [11].

Процесс активация БАР начинается со связывания молекул β_2 АС с аденилатциклазой (АЦ) и, как правило, все эффекты β_2 -агонистов вызываются увеличением уровня цАМФ [13]. В состоянии покоя БАР находятся в активированной и неактивированной формах, в состоянии нестойкого равновесия.

Общеизвестно, что процесс стимуляция образования цАМФ начинается с активации БАР через сцепление с α -субъединицей G-белка и с молекулой гуанозинтрифосфата (ГТФ, *GTP*), неспецифических для БАР, так называемых ГТФ-связывающих белков, последние состоят из 3 субъединиц: альфа, бета и гамма. Белки, связывающие и стимулирующие АЦ, проявляют чувствительность к холерному токсину и принимают участие в активации многих типов рецепторов [15]. Их принято обозначать как *Gs* белки. При распаде молекулы ГТФ и образовании гуанозиндифосфата (ГДФ), с участием фермента АЦ происходит образование цАМФ из АТФ, что сопровождается выраженным снижением сродства α -субъединицы *Gs*-белка к β -рецептору, т.е. происходит диссоциация рецептора и рецептор возвращается к своей базальной, низкоэнергетической и неактивированной форме [15].

Существует и другая точка зрения, что эффекты β_2 АС вызываются не путем индуцирования вышеуказанных конформационных изменений в БАР, а через связывание и временной стабилизации БАР в их активизированном состоянии, например в виде связи *Gs*—*GTP* [13,17].

Кроме того, в последнее время появились экспериментальные данные о том, что изопротеренол и салбутамол, но не салметерол, способны к деполяризации клеточных мембран посредством открытия Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов (*maxi-K*-каналов), индуцируя

отток рубидия и приводя к расслаблению гладкой мускулатуры трахеи [7].

Длительность действия β_2 АС

Время начала и длительность действия определяется физико-химическими свойствами молекул β_2 АС. Обычно гидрофильные β_2 АС обладают быстрым началом и короткой продолжительностью бронхолитического действия — до 3—5 ч, а липофильные препараты — замедленным началом и длительностью бронхолитического действия до 12 ч (табл.1).

β_2 АС короткого действия салбутамол, фенотерол и тербуталин относятся к гидрофильным соединениям, а кленбутерол и формотерол занимают промежуточное положение, обладая средней степенью гидро- и липофильности. Сальметерол обладает наибольшей липофильностью, превосходя в 10 000 раз липофильность салбутамола.

Липофильность является ключевым фактором, определяющим степень проникновения молекулы β_2 АС через мембраны клеток и, соответственно, последующую диффузионную кинетику взаимодействия препаратов с БАР [6]. По мнению некоторых исследователей, для понятия различий в начале и продолжительности действия β_2 АС можно использовать теорию “микродиффузионной кинетики” взаимодействия препаратов с БАР на модели плазмолеммы — поверхности водной биофазы и двухслойной липидной мембраны клеток [6].

При ингаляции β_2 АС создается высокая концентрация препарата в дыхательных путях. Согласно теории “микродиффузионной кинетики”, разделительное равновесие — водная биофаза/двухслойная липидная мембрана для высокогидрофильного салбутамола сдвигается в сторону водной биофазы, где остаются молекулы салбутамола и вступают в прямое взаимодействие с активной стороной БАР, что сопровождается быстрым началом действия β_2 -агониста. Далее путем диффузии салбутамола легко удаляется в водную среду, что и определяет кратковременность его действия. В случае ингаляции сальметерола, высоколипо-

фильного β_2 -агониста, разделительное равновесие перемещается в сторону липидной части и молекулы сальметерола быстро проникают в мембрану клеток. С помощью нейтродиффузионных исследований было продемонстрировано, что в течение 1 мин на одну оставшуюся во внеклеточной водной биофазе молекулу сальметерола в мембрану клеток проникают более 20 000 молекул, таким образом, в водной биофазе остается очень малое количество молекул, которое, по мнению авторов, не способно активизировать БАР, с чем связывают медленное начало действия сальметерола. Поступившие в плазмолемму (пространство между двумя слоями липидной мембраны) молекулы сальметерола формируют своего рода “депо”, так как они медленно путем энергетически неблагоприятной латеральной диффузии (через внешнюю однослойную фосфолипидную мембрану) продвигаются к БАР и активизируют постепенно такое количество БАР, которое достаточно, чтобы вызывать длительную бронходилатацию. Вместе с тем, сальметерол довольно быстро диссоциируется и от БАР, и от мембраны клеток, так как $T_{1/2}$ связи сальметерола с БАР составляет ≥ 5 ч и $T_{1/2}$ диссоциации сальметерола от мембраны клеток составляет от 25 до 100 мин (у салбутамола и формотерола этот показатель составляет 2 и 6 мин соответственно), в то же время как продолжительность бронхолитического действия препарата превышает 7 ч. Такое несоответствие времени связи препарата с БАР с продолжительностью действия заставляет предполагать, помимо липофильности, наличие и других факторов, определяющих длительность действия сальметерола [4,6].

Оказалось, что сальметерол взаимодействует не только с активной стороной БАР. Его высоколипофильная боковая цепочка способна взаимодействовать с дополнительными местами связывания на β_2 АР, называемыми *exo-site*, что предохраняет диссоциацию β_2 АС от БАР. Это дает возможность *saligenin head* свободно присоединяться и отсоединяться от БАР, по принципу шарнира, что удлиняет продолжительность эффекта [13].

Таблица 1

Начало и длительность бронхолитического эффекта аэрозолей β_2 АС

β_2 АС	Доза (в мг) на 1 вдох	Начало действия, мин	Максимум действия, мин	Длительность действия, ч
Орципреналин	0,75	< 4	30	2—3
Салбутамол	0,1	< 4	30	4—6
Фенотерол	0,2 (0,1)	< 4	45	5—6
Тербуталин	0,25	< 4	45	5—6
Формотерол	0,012	> 6	2 ч	8—10
Сальметерол	0,05	> 30	2—4 ч	12

Примечание. Вентодиски (салбутамол в виде сухого порошка, ингалируемого при помощи дискхалера) имеет дозы 0,2 и 0,4 мг; тербуталин (бриканил в виде сухого порошка, вдыхаемого с помощью турбухалера содержит в 1 дозе 0,50 мг активного вещества); формотерол (форадил, оксис) в виде сухого порошка с содержанием в одной дозе 0,006, 0,012 и 0,024 мг активного вещества, ингалируемого через аэролайзер, турбухалер; сальметерол (серевент в виде сухой пудры с содержанием в одной дозе 0,05 мг активного вещества, ингалируемого через дискхалер, аккухалер).

Молекула сальметерола своим *saligenin head* присоединяется к активной стороне β_2 АР таким способом, что вызывает эффект шарнира, причем стержневой точкой соединения служит атом кислорода в боковой цепочке. Это придает последней гибкость и позволяет активной части молекулы сальметерола по мере необходимости присоединяться или отсоединяться от рецептора. Такой характер связи сальметерола с рецептором позволяет избежать постоянного и длительного его контакта с β_2 АР и соответственно побочных эффектов, в частности предотвращает развитие стойкой блокады β_2 АР после применения β -адреноблокаторов [15].

В случае формотерола, занимающего промежуточное положение, высокая местная концентрация препарата создает такое разделительное равновесие, когда в водной биофазе содержится достаточное количество молекул, чтобы быстро активизировать β_2 АР и обеспечить быстрое начало действия, а другая фракция ингалируемого препарата задерживается в липидной мембране с последующим медленным высвобождением из нее, чем можно объяснить длительность действия формотерола и возобновление эффекта β_2 АС после воздействия β -адреноблокаторов.

Десенситизация

Десенситизация БАР связана с ее активацией и является саморегулирующим процессом, направленным на предотвращение сверхстимуляции БАР в случае чрезмерного применения β_2 АС. В механизме развития десенситизации можно выделить 3 главных момента: разъединение БАР от аденилатциклазы, интернационализацию разъединенных рецепторов и фосфорилиацию интернализированных рецепторов. Причем глубина процесса десенситизации зависит от степени и длительности взаимодействия БАР с β_2 АС [15]. Простое разъединение рецепторов (разобщение БАР с *Gs*-белками) является быстро проходящим процессом и может быть обратимым в течение нескольких минут после удаления β_2 АС. Интернационализация (погружение рецептора в цитоплазму с последующим его протеолитическим перевариванием) требует более длительного времени для обратимости, а полное восстановление функции рецепторов наступает спустя несколько часов. Фосфорилиция (когда препятствуется взаимодействию рецептора с α -субъединицей *Gs*-белка) может и не быть обратимой и зависит от дефосфорилиции рецепторов или от синтеза новых БАР. Фосфорилиция может вызываться специфической БАР-киназой, когда происходит увеличение десенситизации только БАР, или протеинкиназой А, приводящей к гетерогенной десенситизации различных 7-трансмиссерных рецепторов.

Развитие десенситизации к β_2 АС отличается в разных тканях, например, лимфоциты человека быстро десенситизируются на действие β_2 АС, в то время как гладкая мускулатура бронхов необычайно резистентна, что является главенствующим в хорошо известном феномене — в снижении частоты нежелательных эффектов, например тахикардии и тремора, у больных бронхиальной астмой, связанных с терапией β_2 АС, и в сохранении эффекта бронходилатации, несмотря

на регулярное использование препаратов длительное время [17]. Вследствие того, что десенситизация является результатом взаимодействия β_2 АР с БАС, частичные агонисты β_2 АР (сальбутамол и тербуталин) будут вызывать меньшую десенситизацию, чем полный агонист (беротек).

Фармакологические эффекты

Возбуждая β_2 АР, БАС вызывают расслабление бронхов всех калибров, повышают секрецию ионов хлора и воды в бронхиальный просвет, увеличивают мукоцилиарный транспорт, подавляют бронхоспастические эффекты медиаторов воспаления — ацетилхолина, гистамина, простагландинов, 5-гидрокситриптамина, лейкотриенов, а также ингибируют высвобождение гистамина, МРС-А из тучных клеток и факторов хемотаксиса нейтрофилов [8]. По длительности действия на индуцированный бронхоспазм у человека β_2 АС можно расположить следующим образом [4]:

сальметерол > формотерол > сальбутамол >
тербуталин > фенотерол.

Помимо выраженного и длительного бронхолитического действия, формотерол и сальметерол более значимо ингибируют активированное аллергеном высвобождение медиаторов воспаления, снижают уровень эозинофильного катионного белка в жидкости бронхоальвеолярного лаважа в дозах, вызывающих бронхолитический эффект: формотерол > сальметерол / изопреналин > сальбутамол. Длительный и постоянный прием β_2 -агонистов короткого действия не уменьшает степени хронического воспаления дыхательных путей, более того, они не только не способны ингибировать вызываемый аллергенами усиленный ответ дыхательных путей на бронхопровокацию у больных бронхиальной астмой, но при длительном приеме, а также при применении в больших дозах степень этого ответа, напротив, даже увеличивается, т.е. развивается бронхиальная гиперреактивность и к неспецифическим стимулам, а показатели ФВД, особенно ОФВ₁, может снижаться ниже исходного после прекращения приема. В отличие от них препараты 2-й генерации (формотерол, сальметерол) сохраняют протективную активность при провокации метахолином и физической нагрузкой в течение более 12 ч, кроме того, улучшенная функция легких наблюдается и через 1 нед после прекращения приема препаратов.

Имеются сведения о возможности влияния сальметерола на поздние аллергические реакции и снижение гиперчувствительности [8]. β_2 АС обладают прямым ингибирующим эффектом на транспорт белков через эндотелиальные клетки и таким образом ингибируют отек сосудов в легких: сальметерол > формотерол > сальбутамол и др. β_2 АС короткого действия.

Липофильные β_2 АС (формотерол и сальметерол) в ингаляциях уменьшают проницаемость сосудов в следующей по выраженности последовательности: сальметерол > формотерол > салбутерол [14].

Параллельно с влиянием на мускулатуру бронхиального дерева они повышают сократимость дыхательных

мышц диафрагмы при переутомлении. У больных с гипоксией снижают повышенное АД и увеличивают фракцию выброса правого желудочка. Оказывают положительное хроно- и инотропное влияние, сопровождающееся повышением потребности миокарда в кислороде, улучшают АВ-проводимость, увеличивают возбудимость миокарда. Увеличение ЧСС может быть связано (кроме основного механизма) также с вазодилатацией сосудов скелетной мускулатуры, печени. БАС вызывают расширение коронарных артерий [4].

Молекулы всех агонистов β_2 АР имеют асимметричный центр благодаря присутствию β -ОН группы этаноламина, в результате чего каждый из них существует в виде смеси энантиомеров обозначаемых как R- и S- [или (-) и (+)] энантиомеры. Некоторые же агонисты, например фенотерол, формотерол и прокатерол, имеют два асимметричных центра и четыре энантиомера — RR, SS, RS и SR. Было показано, что наибольшей активностью обладают R-энантиомеры, так как их пространственное строение позволяет им оптимально взаимодействовать с рецептором. Так, R-энантиомер салбутамола, обладает свойствами β_2 -агониста по крайней мере в 100 раз более выраженными, чем S-энантиомер, а для RR- и SS-форм формотерола это различие достигает 1000 раз. Результаты ряда исследований позволяют высказать предположение о том, что кумуляция S-энантиомера салбутамола при многократной ингаляции препарата может приводить к снижению эффективности лечения.

Фармакодинамика

При ингаляции дозированных аэрозолей и сухих порошков β_2 АС через различные приспособления (инхалер, диск- и ротахалер, циклохалер, аккухалер, изихалер и др.) бронхолитический эффект препаратов наступает очень быстро, различия касаются в большей мере времени наступления максимального эффекта и еще продолжительности их действия [10].

Выявление метаболических различий у больных разных групп, основанных на генетическом полиморфизме, способствовало улучшить рекомендации по дозированию и обеспечить безопасное и эффективное применение лекарственных средств. Так как метаболизм лекарства может быть основным детерминантом клиренса и концентрации циркулирующего чистого препарата и/или его активных метаболита(ов) являются эффекторами желаемого и/или побочного действий, необходимо исследовать и оценить потенциальное для препарата взаимодействие. Даже для ЛС, которые в большей части метаболизируются, потенциальный эффект этих препаратов на метаболизм совместно принимаемых ЛС может быть значимым и важным [4].

Формотерол у людей метаболизируется экстенсивно и выводится в основном с мочой. Основным метаболитом является прямой фенольный О-глюкоронированный конъюгат формотерола. Существуют и последующий прямой (алифатический) глюкоронированный конъюгат и 2 не прямых глюкоронированных О-деметильных конъюгата. Отношение прямой/непрямой глюкорони-

рованный конъюгат, т.е. после деметилирования, равен 1,8:1,0.

О-деметилирование формотерола преимущественно происходит при участии цитохрома P_{450} , его изоферментами CYP2D6, CYP2C19 и в значительно меньшей степени с участием CYP2C9 и CYP2A6.

Участие каждого изофермента P_{450} печени в О-деметилировании зависит от достигнутой терапевтической концентрации формотерола. Также уровень фенотипической экспрессии каталитически активного белка может колебаться среди субъектов из-за генетического полиморфизма на P_{450} генетическом локусе.

Уровень активности CYP2D6 различается от сверхбыстрых метаболизаторов (СБМ), экстенсивных (ЭМ), прерывистых (ПМ) до полного или плохого метаболизирующего статуса (БМ). Из 16 известных CYP2D6-аллелей унаследованный БМ-статус встречается в 7% белой расы, в 5% восточной расы и является результатом наследования 2 неактивных мутантов аллелей на этом локусе (графическое изображение) [15].

Для CYP2C19 известны только 2 аллеля, а для CYP2C9 не известен полиморфизм.

Многочисленность изоферментов, участвующих в деметилировании формотерола, означает, что шанс увеличения приверженности из-за полиморфизма очень низок, независимо от сопутствующей глюкоронирующей активности. В *in vitro* исследованиях показано, что CYP2D6 будет в большей степени участвовать в деметилировании формотерола на уровне терапевтических доз — 12—24 мкг 2 раза в день.

При внутривенном введении салбутамола оказывает бронхолитическое действие, выраженность которого равно действию внутривенно введенному изопrenalину, при этом влияние на ЧСС в 7—10 раз меньше. Тербуталин (в аэрозолях и в виде сухого порошка, ингалируемого с помощью турбухалера) по сравнению с изопrenalином вызывает в 2 раза большее бронхолитическое действие и в 4 раза меньше действует на сердце. Длительность бронхолитического действия зависит не только от химической структуры препарата (наличие или отсутствие катехолового кольца), но и от способа введения БАС, так как при различных путях введения различны и скорости их метаболизма. Вентодиск (порошок салбутамола в дисках по 200 и 400 мкг для ингаляции при помощи дискхалера) и бриканил-турбухалер по фармакодинамике аналогичны аэрозольным формам препаратов [4,16].

Селективность

Выраженность кардиальных эффектов БАС определяется их селективностью, которая выражается соотношением дозы препарата, обладающей бронхолитическим свойством (стимуляция β_2 АР), к дозе, оказывающей возбуждающее действие на миокард (стимуляция β_1 АР) [15]. Все β_2 АС оказывают меньшее влияние на кардиальные β_1 АР, например, по сравнению с изопrenalином фенотерол в 20 раз и в 10 000 раз салметерол меньше стимулируют сердечную деятельность (табл.2).

Большинство β_2 -адреностимуляторов обычно выступают в качестве полных агонистов, однако, если чув-

Селективность β -адреностимуляторов

Тип β АР	Изопреналин	Сальбутамол	Фенотерол	Формотерол	Сальметерол
β_1 АР	1,0**	0,0004	0,005	0,05	0,0001
β_2 АР	1,0	0,55	0,6	20	8,5
β_3 АР*	1,0	0,002	0,02	0,065	0,009
Отношение β_2 АР/ β_1 АР	1,0	1375	120	400	85000
Отношение β_2 АР/ β_3 АР	1,0	275	30	305	945

Примечание. * β_3 АР обнаружены в жировой ткани, их стимуляция сопровождается липолитической активностью; ** активность изопреналина принята за 1,0.

ствительность рецептора слишком низка, или сцепление с рецептором происходит неадекватно, β -агонист может вести себя как частичный агонист, становясь неспособным к достижению максимального эффекта, и даже может выступать в качестве антагониста, т.е. блокировать эффекты собственных катехоламинов.

Фармакокинетика. При пероральном приеме лучше всасываются сальметерол и сальбутамол (80—85%), формотерол (65%) и меньше тербуталин (25—80%). β_2 АС мало связываются с белками плазмы крови: орципреналин на 10% и тербуталин на 14—25%. Формотерол связывается с белками на 61—65%, из них 53% с альбуминами крови. β_2 АС, так как из них 53% приходится на связь с альбуминами. ВАС подвергаются эффекту "первого" прохождения через печень. Изопреналин почти полностью подвергается пресистемному метаболизму в кишечной стенке и быстро разрушается в печени под воздействием ферментов КОМТ и МАО. Биодоступность изопреналина составляет <10%, у формотерола, сальбутамола и тербуталина при пероральном приеме она равняется 30—50% и несколько больше — у орципреналина и беротека, последние не подвергаются действию вышеуказанных ферментов [4].

При пероральном назначении тербуталина пик концентрации выявляется через 1—4 ч. Выявлена линейная ФК после приема формотерола внутрь, пик концентрации достигается через 0,5—1 ч.

При внутривенном введении сальбутамол оказывает бронхолитическое действие, выраженность которого равно действию внутривенно введенному изопреналину, при этом его влияние на ЧСС в 7—10 раз меньше. У сальбутамола, как и у всех агонистов β_2 АР, отсутствует зависимость между уровнем концентрации препарата в плазме крови и длительностью бронхолитического эффекта, а также между значениями концентрации и степенью бронхолитического эффекта (особенно хорошо это видно при их ингаляционном введении). Например, биологический $T_{1/2}$, оцененный по исчезновению учащения ЧСС после внутривенного болюсного введения сальбутамола, составляет 15 мин, а бронхолитическое действие продолжается более 3 ч, хотя при этом препарат в плазме крови не определяется. При длительном пероральном назначении сальбутамола

и тербуталина в лекарственных формах с медленным высвобождением (волмакс, бамбутерол) 2 раза в сутки определяются очень незначительные концентрации препаратов в плазме крови, хотя при этом определяется достаточно выраженный бронхолитический эффект. У препаратов β_2 АС длительного действия, например у сальметерола, представляющего собой химическую модификацию молекулы сальбутамола, введение дополнительного количества метильных групп и атома кислорода привело к удлинению боковой цепочки, соответственно с этим и к изменению фармакодинамических (увеличение продолжительности действия) и фармакокинетических (увеличение жирорастворимости) свойств [15].

Скорость разрушения и пути метаболизма β_2 АС значительно отличаются в зависимости от способа введения. При внутривенном введении изопреналина, сальбутамола и тербуталина экскретируется 50—60% неизмененного препарата, а после перорального их введения выделяется в большей мере в виде метаболитов, т.е. большее количество препаратов метаболизируются. При этом основными метаболитами изопреналина являются 3-метоксиизопреналин (14%) и конъюгированный сульфат (30%), сальбутамола — конъюгированные сульфаты (42%), главным из которых является эфирный сульфат сальбутамола, которые выводятся с мочой (30%) и желчью (1%). После перорального назначения 1 мг сальметерола препарат выводится в основном в виде метаболитов — за 72 ч с желчью (60%) и мочой (20—21%). После приема формотерола (12 и 24 мкг) в виде сухого порошка отмечается незначительная кумуляция неизмененного формотерола (6,4 и 7,3 % от дозы), в основном в отличие от других β_2 АС метаболиты формотерола представляют собой фенольные и алифатические О-глюкурониды, представляющие продукты О-деметилования, которые также быстро выводятся с мочой (76%) и желчью (33%). Почечный клиренс препарата составляет 150 мл/мин. Некоторые метаболиты β_2 АС обладают фармакологической активностью: 3-метоксиизопреналин — β -блокирующим, а эфирный сульфат сальбутамола — β -стимулирующим эффектами. Главный метаболит сальметерола является также высоколипофильным соединением, фармакологическая активность его в 3—4 раза

Таблица 3

Продолжительность периода полувыведения

Препарат	Продолжительность T _{1/2}
Изопреналин	2 мин
Орципреналин	6 ч
Сальбутамол	5 ч
Фенотерол	7 ч
Тербуталин	3 ч (2—5 ч)
Сальметерол	Более 5 ч
Формотерол	2—3 ч

превосходит таковую сальметерола, однако длительность действия составляет менее 20 мин [4].

β_2 АС различаются по продолжительности периода полувыведения (табл.3).

β АС в ингаляциях метаболизируются подобно перорально принятым препаратам, т.к. обычно около 85—95% ингалированной дозы β АС проглатывается и многие из них в той или иной мере подвергаются пресистемному метаболизму (например, изопреналин более 90%, формотерол более 70%). Поэтому биодоступность β АС после ингаляционного введения низкая и составляет, например, для тербуталина 10—15%, которая снижается после приема пищи до 6—10%.

β АС (изопреналин, сальбутамол и тербуталин) проникают через плаценту и секретируются с грудным молоком.

Взаимодействие

β АС являются антагонистами β -адреноблокаторов. Сочетание с М-холиноблокаторами и теофиллином увеличивает выраженность и длительность бронходилатации [15]. Глюкокортикоиды повышают чувствительность рецепторов к β АС [8,9].

Побочные действия

Побочные действия (тахикардия, тремор, головные боли) при применении β АС зависят не только от селективности, но и от дозы и способа их введения. После ингаляции терапевтических доз β_2 АС они минимальны. При приеме неселективных препаратов наиболее часто встречаются тахикардия и тремор (30%). К тремору быстро развивается толерантность. Отмечаются аритмии, учащаются приступы стенокардии, гипокалиемия. Иногда увеличивается уровень свободных жирных кислот и секреция инсулина. У больных с тяжелым течением бронхиальной астмы β_2 АС могут вызывать резкое снижение pO_2 (нарушение соотношения вентиляция/перфузия). Редко вызывают тошноту, рвоту, запор, деструкцию мерцательного эпителия слизистой бронхального дерева (только неселективные β АС).

При длительном приеме β АС или их передозировке развивается резистентность (тахифилаксия), после отмены препаратов бронхолитический эффект полностью восстанавливается [17].

Экспериментальные исследования показали, что изопротеренол и фенотерол имеют меньшую β_2 -селективность, чем другие агонисты, такие как альбутерол и тербуталин. Эти фармакологические свойства ответственные за относительно больший инотропный, хронотропный эффекты, а также за более выраженные электрофизиологические эффекты и появление гипокалиемии при их применении [10]. Кроме того, из-за большей внутренней активности фенотерола этот препарат обладает более выраженным влиянием на сердечную деятельность и гипокалиемию по сравнению с сальбутамолом независимо от дозы, которую вдыхают пациенты [10].

Обычно максимальная выраженность экстрапульмональных эффектов при лечении как фенотеролом, так и сальбутамолом проявляется после 20—40 вдохов (по 100 мкг) через дозированный ингалятор, однако для нежелательных эффектов фенотерола более характерно отсутствие дозозависимого эффекта. Нежелательные эффекты (включая гипокалиемию) β_2 -адреностимуляторов значительно усиливаются в условиях гипоксии, но практически отсутствуют у пациентов при адекватной оксигенации. Хронические заболевания миокарда, ведущие к его ремоделированию, усиливают токсическое действие этих препаратов, так как при этом увеличивается относительная плотность β_2 АР в миокарде [10].

В ходе целого ряда исследований после назначения сальбутамола наблюдалось лишь незначительное (2—3% от исходного) увеличение ЧСС, а феномен удлинения интервала QTc отмечался лишь у 5% пациентов, в то время как применение изопротеренола и фенотерола вызывает более значимые инотропный и хронотропный эффекты, а также более выраженную гипокалиемию при их неоднократном применении у больных бронхиальной астмой [16]. Вместе с тем сравнение нежелательных эффектов сальбутамола при болюсной ингаляции и длительном (1 ч) применении небулайзера с использованием одних и тех же доз демонстрирует преимущества длительного ингаляционного введения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Симпатомиметики при тяжелом обострении бронхиальной астмы. Рус. мед. журн. 2000; 8 [4 (105)]: 166—173.
2. Бронхиальная астма, глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактики астмы: Всемирная организация здравоохранения, Национальный институт сердца, легкие и кровь. Март 1993. Пульмонология 1996; прил.1: 1—165.
3. Руководство по диагностике и лечению бронхиальной астмы — Expert panel report — 2: Пер. с англ. под ред. проф. А.Н. Цой. М.; 1998.
4. Цой А.Н. Препараты влияющие на бронхиальную проходимость. В кн.: Кукес В.Г. (ред.) Клиническая фармакология. М.: Гэотар; 1999. 208—217.
5. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: 1997; т.1: 4—12.
6. Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting β -adrenoceptor agonists long-acting? Eur. Respir. J. 1994; 7: 569—578.
7. Barnes P.J. Beta-adrenergic receptors and their regulation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 838—860.
8. Barnes P.J. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenoreceptors. Eur. Respir. Rev. 1998; 8 (55): 210—215.

9. Barnes P.J., Woolcock A.J. Difficult asthma. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1209—1218.
10. Bremner P., Burgess C., McHaffie D. et al. The effect of hypercapnia and hypoxemia on the cardiovascular responses to isoproterenol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 56: 302—308.
11. Johnson M., Coleman R.A. Mechanisms of action β_2 -adrenoreceptor agonists. In: Busse W.W.; Holgate S.T., eds. *Asthma and rhinitis*. Cambridge: 1995. Blackwell Science; 1278—1308.
12. Johnson M. Mechanisms of action of adrenoreceptor agonists. In: Costello J.F., Mann R.D., eds. β -agonists in the treatment of asthma. Carnforth: Parthenon; 1992. 27—42.
13. Johnson M. β_2 -adrenoreceptor agonists: optimal pharmacological profile. In *The role of β_2 -agonists in asthma management*. Oxford; 1993: 6—8.
14. Johnson M., Butchers P.R., Coleman R.A. et al. The pharmacology of salmeterol. *Life Sci.* 1993; 52: 2131—2147.
15. Johnson M. β -Adrenoceptor. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (5): S146—S153.
16. Lipworth B.J. Treatment of acute asthma. *Lancet* 1997; 350 (suppl.2): 18—23.
17. Lipworth B.J., Clark D.J., Koch P. et al. Pharmacokinetics and extrapulmonary β_2 -adrenoceptor activity of nebulised racemic salbutamol and its R and S isomers in healthy volunteers. *Thorax* 1997; 52: 849—852.

Поступила 24.04.01

© КНЯЖЕСКАЯ Н.П., 2001

УДК 616.248—085.234

Н.П.Княжеская

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ “СИМБИКОРТ” И ЕГО МЕСТО В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ

Бронхиальная астма — актуальная проблема современного здравоохранения

Актуальность проблемы бронхиальной астмы связана прежде всего с большой распространенностью этого заболевания в современном обществе: по данным современных эпидемиологических исследований, методология которых была построена на рекомендациях Европейского респираторного общества [2], среди взрослого населения астма регистрируется более чем в 5% случаев; дети болеют еще чаще — до 10%. Бронхиальная астма также актуальна в России, как и в других странах Европы; общее число больных астмой в стране приближается к 7 млн человек, из которых около 1 млн имеют тяжелые формы болезни.

Следует учитывать, что в России больные с легким течением заболевания, как правило, “ускользают” от внимания врачей. В официальную медицинскую статистику поступают сведения о тяжелых больных, которые неоднократно вызывают скорую помощь, по несколько раз в год поступают в больницы и проходят длительные курсы стационарного лечения. Несмотря на четкое определение болезни, достаточно яркие симптомы и большие возможности функциональных методов исследования, бронхиальную астму нередко диагностируют как различные формы бронхита и, как следствие этого, неэффективно и неадекватно лечат курсами антибиотиков и противокашлевых препаратов. У 3 из 5 больных бронхиальную астму устанавливают на поздних стадиях. Так, наравне с повсеместным ростом числа больных, страдающих этой патологией органов дыхания, отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа больных, которые нуждаются в оказании неотложной помощи и часто госпитализируются в связи с тяжелым течением болезни, часто с угрозой жизни больного [1,2,4,5,10].

Цели терапии бронхиальной астмы

В 1995 г. был опубликован программный документ по диагностике, морфологии, классификации, лечению и профилактике бронхиальной астмы “Бронхиальная астма. Глобальная инициатива”. В нем дано определение бронхиальной астмы как хронического воспалительного заболевания бронхиального дерева, в формировании которого принимают участие тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты и др. Исходя из воспалительной концепции бронхиальной астмы, основой терапии являются препараты, влияющие на воспалительный процесс. Задача врача — добиться максимального клинического эффекта, используя минимальное количество лекарственных препаратов. С этой целью применяется ступенчатый подход, который предусматривает увеличение объема терапии при недостаточном контроле симптомов и постепенное уменьшение его при хорошо контролируемой астме [1,2,4,5].

Целью медикаментозной терапии является минимальное количество или отсутствие хронических симптомов, отсутствие или редкие обострения, отсутствие состояний, требующих неотложной помощи, минимальная потребность в β_2 -агонистах для купирования приступов, отсутствие ограничения физической активности, включая занятия физкультурой и спортом, нормальные или близкие к нормальным показатели функции легких, отсутствие побочных эффектов от лекарственных препаратов.

Эволюция взглядов на терапию бронхиальной астмы

В 60—70-х годах в результате внедрения лекарственных форм с содержанием высоких доз β_2 -агонистов увеличилась смертность при бронхиальной астме. Так, например, применение повышенных доз

фенотерола в Новой Зеландии привело в 70-х годах к высокой смертности больных. В 70—80-х годах страх перед последствиями применения β_2 -агонистов короткого действия привел к рекомендации отбирать у больного ингалятор при обострении. Однако β_2 -агонисты все равно широко применялись при бронхиальной астме и даже занимали одно из центральных мест в лечении в связи со следующими своими свойствами.

1. Бронходилатирующий эффект (воздействие на β -рецепторы гладкой мускулатуры бронхов);
2. Антиаллергический эффект (подавляют высвобождение гистамина, индуцированного воздействием аллергена);
3. Влияние на функцию эпителия бронхов (активизируют функцию мерцательного эпителия, учащая движение ресничек, что улучшает мукоцилиарный транспорт).

В 70—80-х годы в клинической практике стали применять высокоселективные β_2 -агонисты короткого действия — сальбутамол и тербуталин, что позволило рекомендовать в ряде работ принимать β_2 -агонисты короткого действия не только по потребности (*rescue medication*), но и регулярно (4 раза в день). Было показано, что такой регулярный прием β_2 -агонистов короткого действия сопровождался снижением количества ингаляций по потребности и возрастанием пиковой скорости выдоха. Однако применение β_2 -агонистов короткого действия в высоких дозах имело ряд существенных недостатков: отмечались нежелательные явления как связанные с передозировкой, так и с недостаточностью контроля ночных симптомов. В это же время разрабатывалась воспалительная концепция болезни и как следствие противовоспалительная терапия, основой которой являются ингаляционные глюкокортикостероиды. Была доказана их способность уменьшать воспалительную инфильтрацию слизистой бронхов, снижать бронхиальную гиперреактивность, улучшать функцию легких, были продемонстрированы преимущества раннего начала терапии. Результатом изменившихся представлений стало появление современных руководств по терапии бронхиальной астмы. Ингаляционные глюкокортикостероиды стали первоочередными препаратами для всех больных с персистирующей астмой.

Однако ингаляционные кортикостероиды не позволяют полностью контролировать воспалительный процесс в бронхиальном дереве и соответственно проявления бронхиальной астмы. В связи с этим возникала потребность в назначении β_2 -агонистов короткого действия по потребности или регулярно. Таким образом появилась острая потребность в появлении нового класса препаратов, свободных от недостатков, которые присущи β_2 -агонистам короткого действия, и обладающих доказанным длительным протективным и противовоспалительным действием на дыхательные пути. Были созданы и в настоящее время широко применяются β_2 -агонисты длительного действия, которые на фармацевтическом рынке представлены двумя препаратами: формотеролом фумаратом и сальметеролом

ксинафоатом. В современных руководствах по терапии астмы рекомендовано добавление β_2 -агонистов длительного действия при недостаточном контроле бронхиальной астмы монотерапией ингаляционными глюкокортикостероидами (начиная со 2-й степени). В ряде исследований показано, что комбинация (ингаляционный глюкокортикостероид + β_2 -агонист длительного действия) более эффективна, чем удвоение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, и приводит к более значимому улучшению функции легких и лучшему контролю над симптомами астмы. Показано также снижение количества обострений у пациентов, получавших комбинированную терапию, и значимое улучшение качества жизни. Поэтому появление препарата “Симбикорт”, составными компонентами которого являются будесонид (ингаляционный кортикостероид) и формотерол (β_2 -агонист длительного действия), является отражением эволюции взглядов на терапию бронхиальной астмы [3,5,8,17,18,24]. Рассмотрим особенности составных компонентов симбикорта.

Особенности будесонида как ингаляционного глюкокортикостероида

Из всех ингаляционных глюкокортикостероидов будесонид имеет наиболее благоприятный терапевтический индекс, что связано с его высоким сродством к глюкокортикостероидным рецепторам и ускоренным метаболизмом после системной абсорбции в легких и кишечнике [22]. Будесонид является единственным ингаляционным глюкокортикостероидом, у которого доказана возможность однократного применения. Фактором, способствующим эффективности применения будесонида один раз в день, является ретенция будесонида в дыхательных путях посредством формирования внутриклеточного депо благодаря обратимой эстерификации (образованию эфиров жирных кислот). При снижении концентрации свободного будесонида в клетке активируются внутриклеточные липазы и высвобождающийся из эфиров будесонид вновь связывается с ГК-рецептором. Подобный механизм не свойствен другим глюкокортикостероидам и способствует пролонгации противовоспалительного действия. В ряде исследований показано, что внутриклеточное депонирование может оказаться более важным



Рис. 1. Связь будесонида с ГК-рецептором.

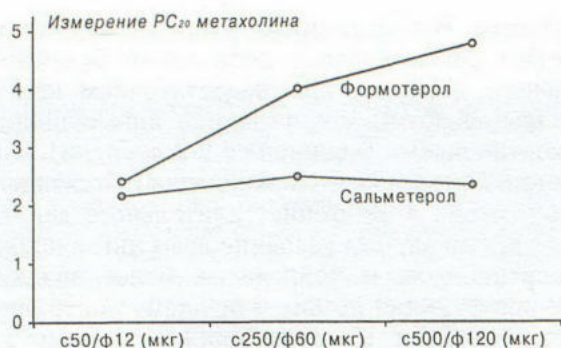


Рис. 2. Сравнение протективного эффекта (в мкг) сальметерола и формотерола и МХ-теста.

в плане активности препарата, чем сродство к рецептору (см. рис. 1) [11, 14–16].

Таким образом, будесонид обладает следующими свойствами:

- эффективность: контроль симптомов астмы у большинства пациентов;
- хороший профиль безопасности, отсутствие системных эффектов в терапевтических дозах. Не влияет на рост детей при длительном применении; на минерализацию костей, катаракту, не вызывает ангиопатию. Допускается применение у беременных — не вызывает увеличения числа аномалий плода [6, 22];
- хорошая переносимость, обеспечивает высокий комплайнс;
- быстрое начало действия, увеличение дозы в начале обострения существенно снижает необходимость в курсах системных кортикостероидов для купирования обострения;
- возможность однократного применения: при назначении стандартных доз возможно использование препарата 1 раз в день (принципиальное отличие от всех других глюкокортикоидов).

Особенности формотерола как пролонгированного β_2 -агониста: новые возможности

На сегодняшний день существуют 2 препарата, относящиеся к β_2 -агонистам длительного действия: формотерола фумарат и сальметерола ксинафоат. Однако необходимо отметить, что эти 2 препарата принадлежат к разным химическим классам: формотерол является дериватом фенилэтанолamina, а сальметерол — это сальцгеним, структурно напоминающий салбутамол. Поэтому формотерол является полным агонистом β_2 -адренорецепторов и имеет более высокую внутреннюю активность, чем сальметерол. Имеются также существенные различия между формотеролом и сальметеролом в механизме действия на уровне тканей. Они обладают разной липофильностью, которая является тем важным фактором, объясняющим, почему формотерол, обладая уникальной промежуточной липофильностью, действует как быстрый агент, т.е. немедленно, и в то же время не теряет продолжительности действия. Сальметерол, обладая высокой липофильностью, первоначально проникает в клеточную мембрану,

а затем диффундирует через этот слой к рецептору, что хотя и обеспечивает длительное действие препарата, но эффект наступает гораздо медленнее. Сальбутамол, взаимодействуя через водную фазу, оказывает эффект быстрый, но непродолжительный. Формотерол использует оба этих механизма.

Было показано, что сальметерол и салбутамол, являясь частичными агонистами и проявляя внутреннюю активность на уровне β_2 -рецепторов, не обладают способностью полностью расслаблять гладкие мышцы при тяжелой обструкции в сравнении с формотеролом. Более высокая бронхорепрессивная активность по сравнению с сальметеролом сопровождается меньшим количеством побочных эффектов. При использовании формотерола реже возникает парадоксальная бронхоконстрикция в отличие от сальметерола [3, 8, 17, 18, 20].

При проведении рандомизированного двойного слепого исследования у больных бронхиальной астмой было показано, что высокая доза формотерола вызывает больший протективный эффект при бронхоконстрикции, вызванной метанолином, чем сальметерол, а также высокая бронхорепрессивная активность формотерола сочетается с меньшей выраженностью побочных эффектов, чем у сальметерола (рис. 2) [19, 20, 23].

Таким образом, формотерол на сегодняшний день является самым оптимальным и универсальным бронхорасширяющим препаратом с точки зрения скорости и продолжительности действия. Благодаря высокому профилю безопасности и выраженному бронхорепрессивному действию препарат может использоваться в качестве базисной терапии и по потребности, что дает пациенту возможность использовать один ингалятор.

Таким образом, формотерола фумарат — это мощный β_2 -агонист 12-часового действия с уникальным сочетанием фармакологических свойств:

- высокая эффективность в сочетании с высокой β_2 -селективностью, что обеспечивает уникальный профиль безопасности препарата;
- быстрое начало действия (в течение 1–3 мин), что позволяет его использовать в качестве *rescue medication*. Это свойство формотерола позволяет использовать единственный препарат как в каче-

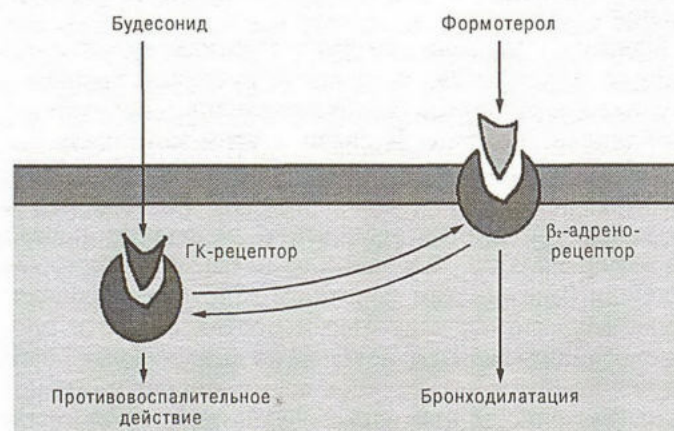


Рис. 3. Синергизм действия будесонида и формотерола.



Рис.4. Возможность индивидуального подбора дозы симбикорта.

стве базисной терапии, так и для применения по потребности;

- продолжительность эффекта в течение 12 ч;
- отсутствие антагонистического действия по отношению к короткодействующим β_2 -агонистам и существенно не влияет на их эффекты, что имеет огромное клиническое значение в ситуациях, предусматривающих сочетанный прием длительно- и короткодействующих адrenomиметиков;
- отсутствие кумуляции в терапевтических дозах.

Особенно следует подчеркнуть потенцирование β_2 -агонистами длительного действия и, в частности, формотеролом, эффектов глюкокортикостероидов.

При недостаточном контроле симптомов бронхиальной астмы терапевтически более выгодным является назначение комбинации невысоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов и пролонгированных β_2 -агонистов, чем удвоение дозы стероидов [13,21,25].

Таким образом, показаниями к применению формотерола у больных бронхиальной астмой являются: использование препарата у больных среднетяжелой и тяжелой астмой в качестве базисной противоастматической терапии в сочетании с ингаляционными и системными глюкокортикостероидами; профилактика бронхоспазма, вызванного ингаляцией аллергенов, холодным воздухом или физической нагрузкой; использование препарата по потребности для облегчения симптомов астмы.

В большинстве случаев активность препарата в отношении β_2 -рецепторов не ведет к развитию побочных эффектов, хотя полностью не исключает риск их появления. Дело в том, что β_2 -рецепторы можно обнаружить в различных тканях, например, в левом желудочке, в правом предсердии, где они составляют 26% всех рецепторов. Их стимуляция вызывает тахикардию, ишемию миокарда и даже нарушение ритма вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β_2 -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического АД. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к увеличению интервала Q—T, что в свою очередь предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция β_2 -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор. У

больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии.

Эти побочные эффекты характерны для всех β_2 -агонистов как пролонгированных, так и короткодействующих. Они встречаются достаточно редко. Однако исследования, проведенные в отношении формотерола, показали высокий профиль безопасности [18,20].

Симбикорт — комбинированный препарат. Преимущества и варианты дозирования

Сочетание таких уникальных препаратов, как формотерол и будесонид, не простая их комбинация, так как эти два лекарственных вещества действуют синергично, усиливая действие друг друга (рис.3).

Глюкокортикоидные рецепторы могут непосредственно активироваться β_2 -агонистами. Описана способность формотерола увеличивать ядерную локализацию глюкокортикоидных рецепторов. Кроме того, β_2 -агонисты могут влиять на процессы воспаления, на которые не влияют ингаляционные глюкокортикоиды. Имеет место также взаимодействие β_2 -агонистов и стероидов на молекулярном уровне. Другим фактором, улучшающим контроль бронхиальной астмы, является цитопротективный эффект β_2 -агонистов, предотвращающий обострение бронхиальной астмы, вызванное вирусной или бактериальной инфекцией [3].

Ингаляционные кортикостероиды также влияют на β_2 -рецепторы, повышая их чувствительность к β_2 -агонистам [3].

Учитывая взаимное влияние формотерола и будесонида на рецепторном уровне, можно сказать, что их комбинация больше, чем просто сумма [13,21].

Важной особенностью симбикорта является его способность быть базисным препаратом для контроля воспалительного процесса, а также возможность использовать его для немедленного облегчения симптомов астмы. Таким образом, пациент не только применяет бронхорасширяющее средство, но и вводит противовоспалительный препарат будесонид. Использование симбикорта для быстрого облегчения симптомов обусловлено прежде всего свойствами формотерола (быстрое начало действия), возможность однократного применения — способностью будесонида активно действовать в течение 24 ч на слизистую бронхального дерева.

Бронхиальная астма — вариабельное заболевание, в связи с чем необходимо подбирать индивидуальные дозы препаратов каждому больному в зависимости от изменения течения астмы. Симбикорт дает возможность индивидуального гибкого дозирования (от 1 до 4 ингаляционных доз в сутки) (рис.4). В начале лечения рекомендуется назначение 4 ингаляций в сутки (по 2 ингаляции 2 раза в день). При достижении контроля над астмой возможно снижение дозировок до наименьшей терапевтически эффективной дозы, вплоть до однократного приема. При ухудшении состояния можно вновь увеличить дозу до 4 ингаляций в сутки, не меняя препарат и не подключая дополнительных ингаляторов. При этом эффективность терапии

симбикортом выше, чем увеличение дозы ингаляционных глюкокортикоидов.

Все это делает возможным использовать препарат при легких обострениях и нестабильном течении, а также при контакте с различными неблагоприятными факторами. Возможно использование симбикорта, начиная со 2-й ступени, но особый интерес представляет его применение у пациентов с нестабильной астмой, для которой характерны внезапные тяжелые приступы затрудненного дыхания [13,21].

Препарат можно также использовать профилактически перед контактом с аллергеном, физической нагрузкой, холодом и т.д. Симбикорт безопасен при длительном применении. Высокий профиль безопасности препарата позволяет использовать его в детской практике. В ходе исследований была изучена переносимость сверхвысоких доз препарата (10 дополнительных ингаляций на фоне уже проводимой терапии по 2 ингаляции 2 раза в день), при этом не наблюдалось выраженных побочных эффектов [9].

Особое значение имеет средство доставки препарата — турбухалер — “золотой стандарт” порошковых ингаляторов. Это многоразовый, управляемый вдохом ингалятор сухой пудры, работающий при возникновении потока вдыхаемого воздуха, доступный большинству пациентов даже во время приступа. Более 50% доставляемой дозы состоит из частиц респираторной фракции. Большой процент депозиции в легких, обеспечиваемый этим ингалятором, повышает эффективность терапии, а отсутствие пропеллентов способствует хорошей переносимости лечения. Легкость использования обеспечивает правильную ингаляционную технику у большинства пациентов и высокую приверженность к терапии. Новая версия турбухалера снабжена счетчиком доз и имеет более удобный мундштук. Дозировка препарата отражает реально высвобождаемую, а не отмеренную дозу. По данным проведенных исследований симбикорт продемонстрировал благоприятное соотношение стоимость—эффективность [7].

Особенности как препарата, так и средства доставки облегчают подбор индивидуальной терапии для пациента в каждый конкретный период заболевания.

По данным проведенных исследований симбикорт продемонстрировал благоприятное соотношение стоимость—эффективность [7].

Все вышеизложенное, безусловно, оказывает положительное влияние на качество жизни больных бронхиальной астмой [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия: совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения. Русская версия под общ. ред. акад. А.Г.Чучалина. Пульмонология, 1996; прил.:1—165.
2. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (формулярная система). Там же, 1999; прил.: 1—40.

3. Калманова Е.Н., Айсанов З.Р. Форадил и его место в терапии бронхиальной астмы. Там же, 2001; 1: 65—72.
4. Формулярная система: лечение бронхиальной астмы. Астма.ru 0. 2001; 6—9.
5. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.; 1997, т.1—2.
6. Agertoft L., Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1064—1069.
7. Andersson F. et al. The costs and effects of adding formoterol to budesonide — results of the FACET Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159 (3, Pt.2): A762.
8. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of highly potent and selective agonist bronchodilator. Life Sci. 1993; 52: 2145—2160.
9. Ankerst J., Persson G., Weibull E. A high dose of budesonide/formoterol in a single inhaler was well tolerated by asthmatic patients. Eur. Respir. J. 2000; 16 (suppl.31): 33s+poster.
10. Burney P.G.J. Current questions in the epidemiology of asthma. In: Holgate S.T., et al. Asthma: Physiology, Immunology, and Treatment. London: Academic Press; 1993. 3—25.
11. Crisholm S. et al. Once-daily budesonide in mild asthma. Respir. Med. 1998; 92: 421—425.
12. Juniper E.F., Svensson K., Byrne P.M. et al. Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with or without formoterol. Eur. Respir. J. 1999; 14: 1038—1043.
13. Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dosed budesonide plus formoterol versus high-dosed budesonide in asthma. Am. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 996—1001.
14. McFadden E.R., Casale T.B., Edwards T.B. et al. Administration of budesonide once daily by means of Turbuhaler to subjects with stable asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104: 46—52.
15. Miller-Larsson A. et al. Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 1455—1461.
16. Miller-Larsson A., Mattsson H., Hjertberg E., et al. Reversible fatty acid conjugation of budesonide: novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. Drug Metab. Dispos. 1998; 26: 623—630.
17. Molimard M. et al. Long- and short-adrenoreceptor agonists: interactions in human contracted bronchi. Eur. Respir. J. 1998; 11: 583—588.
18. O'Connor B.J., Alkinan S.L., Barnes P.J. Tolerance to the non-bronchodilator effects of inhaled β_2 -agonists in asthma. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1204—1208.
19. Palmquist M. et al. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 244—249.
20. Palmquist M. et al. Inhaled dry powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. Eur. Respir. J. 1997; 10: 2484—2489.
21. Pauwels R.A. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 1405—1411.
22. Pedersen S., O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Allergy 1997; 52 (suppl.39): 1—34.
23. Politiek M.J., Boersma M., Aalbers R. Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction. Eur. Respir. J. 1999; 13: 988—992.
24. The British Guidelines on Asthma Management. Thorax, 1997; 52 (suppl.1): 1—20.
25. Woolcock A. et al. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 1481—1488.

К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Б.М.ШЕРШЕВСКОГО

10 октября исполнилось 100 лет со дня рождения доктора медицинских наук профессора Томского медицинского университета Бориса Максимовича Шершевского.

Б.М.Шершевский родился в Витебске в семье врача, окончил гимназию в Омске, затем (в 1924 г.) Томский университет. В течение нескольких лет работал в кардиологической клинике государственного бальнеологического института в Кисловодске. С 1936 по 1951 г. Борис Максимович работал в клинике пропедевтики внутренних болезней 2-го Ленинградского медицинского университета (ныне С.-Петербургский санитарно-гигиенический медицинский институт). В 1936 г. он защитил кандидатскую диссертацию и в том же году был утвержден в ученой степени доцента.

В первый день Великой Отечественной войны он встал в строй защитников Ленинграда, сначала в качестве старшего терапевта, затем главного терапевта фронтового эвакогоспиталя. В течение 900-дневной блокады вместе с ленинградцами переносил все тяготы блокадной жизни, в самые трудные минуты верил в полную победу над врагом. Знаменитую "Седьмую симфонию" Д.Д.Шостаковича он слушал в осажденном Ленинграде. После окончания войны Б.М.Шершевский был демобилизован и возвратился на кафедру пропедевтики внутренних болезней 2-го Ленинградского медицинского института в качестве исполняющего обязанности профессора.

В 1949 г. защитил докторскую диссертацию на тему "Газы крови при заболеваниях и ранениях аппарата внешнего дыхания".

В 1952 г. Борис Максимович переехал в Томск, где в течение 25 лет руководил кафедрой пропедевтики внутренних болезней в медицинском институте.

Основные научные работы проф. Б.М. Шершевского посвящены проблемам кардиологии и пульмонологии. Он создал научную лабораторию в Томском медицинском институте, подобрал коллектив инициативных исследователей и обеспечил современный методический и теоретический уровень научных исследований. Под его руководством были выполнены приоритетные исследования патогенеза, диагностики легочного сердца при хронических обструктивных заболеваниях легких. Гемодинамика в терапевтической клинике впервые изучалась методом зондирования сердца. Новым был и метод исследования гемодинамики разведением красителя. На современном уровне изучались функциональное состояние аппарата внешнего дыхания; газы крови, показатели вентиляционной функции и биомеханики дыхания, которая только начинала входить в практику научных исследований в нашей стране и за рубежом.



Б.М.Шершевский — автор 47 научных работ, в том числе 3 монографий, одна из них "Кровообращение в малом круге. Физиология и патология" (1970) была удостоена премии Минздрава СССР. В отечественной литературе это был первый клинический фундаментальный обобщающий труд, посвященный важным малоизученным вопросам физиологии, патологии и клиники вторичных нарушений кровообращения в малом круге, легочной гипертензии. Он подготовил 4 докторов и 18 кандидатов медицинских наук.

Борис Максимович был блестящим клиницистом, особенностью его как врача была тщательность при осмотре больного, большое искусство в использовании физических и специальных методов исследования, которыми он владел в совершенстве. Б.М. Шершевский посвятил свою жизнь упорной творческой работе, он поражал окружающих энциклопедической эрудицией, феноменальной памятью и удивительно тонкой наблюдательностью, умением глубоко осмыслить научные и клинические факты.

Главным вкладом Б.М.Шершевского в развитие Сибирской школы терапевтов является внесенный им строгий патофизиологический стиль анализа клинической картины как в условиях научного исследования, так и в условиях лечебно-диагностической работы врача-терапевта.

Ратные и трудовые заслуги Б.М.Шершевского отмечены орденом Красного Знамени, медалями "За оборону Ленинграда", "За победу над Германией", "За трудовую доблесть".

Борис Максимович был человеком разносторонних интересов, тонким ценителем искусства, музыки. Он

и сам прекрасно играл на фортепиано — многие сложные музыкальные произведения мог исполнять на память. Борис Максимович был простым и доступным человеком, однако очень требовательным и строгим по отношению к себе, к своим сотрудникам и ученикам.

Б.М.Шершевский ушел из жизни в 75 лет. Но его яркий талант врача-терапевта, целеустремленного ученого, превосходного педагога вдохновляет его учеников на дальнейшее совершенствование искусства врачевания и поиск истины в науке.

*Сотрудники
Томского медицинского института*

К 75-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ Л.Д.СИДОРОВОЙ

Лидия Дмитриевна Сидорова после окончания в 1949 г. с отличием лечебного факультета Новосибирского медицинского института обучалась в клинической ординатуре, затем — ассистент, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии. С 1977 г. и по настоящее время — заведующая этой кафедрой. В 1982 г. избрана членом-корреспондентом АМН СССР, в 1985 г. — главным ученым секретарем Президиума СО АМН СССР, в 1993 г. — действительным членом (академиком) РАМН. С 1990 по 2001 г. — заместитель председателя Сибирского отделения РАМН.

В 1958 г. защитила кандидатскую диссертацию "Проницаемость кровеносных капилляров и общий белок сыворотки крови у больных с легочными нагноениями", в 1968 г. — докторскую "Острый лейкоз: клиника, диагностика, лечение".

Научные исследования Л.Д.Сидоровой посвящены вопросам эпидемиологии и эволюции болезней внутренних органов, механизмам трансформации острых заболеваний в хронические, исследованию межорганых и межсистемных связей в организме. В круг ее интересов входили вопросы распространения, особенности клинического течения болезней органов дыхания, кровообращения, системы крови (лейкоз) и почек в Западной Сибири ею предложены рекомендации по их лечению и профилактике. Значительную часть научных исследований Л.Д.Сидоровой занимают проблемы пульмонологии, результаты которых обобщены в монографии "Неспецифические заболевания легких в Западной Сибири", в многочисленных печатных работах. Исследования в области курортологии посвящены проблемам реабилитации больных с заболеваниями сердца, органов дыхания и почек. Установлено, что санаторно-курортное лечение больных с хроническим бронхитом в контрастных климатогеографических условиях показано в весенне-летний период. Изучение реабилитации больных хроническим гломерулонефритом в условиях местных санаториев позволило открыть в одном из Алтайских санаториев отделение нефрологии, в оздоровительном комплексе которого используется сухой жар. Л.Д.Сидорова является организатором пульмонологической службы в Новосибирске и Новосибирской области (созданы астма-школа, школа пульмонолога,



клуб пульмонологов; сформирована областная программа "Пульмонология"). Заслугой Лидии Дмитриевны и ее учеников является участие в организации специализированных служб: нефрологии, эндокринологии, гастроэнтерологии.

Л.Д.Сидорова — талантливый педагог, ее лекции, клинические разборы пользуются успехом у студентов и практических врачей. Руководимая ею кафедра ведущая в НГМА.

Л.Д.Сидорова активно готовит кадры высшей квалификации: ею подготовлены 9 докторов и 62 кандидата наук. Она — автор 390 научных работ, опубликованных в отечественных журналах и за рубежом, 3 изобретений, 3 методических рекомендаций, утвержденных Минздравом РФ.

Л.Д.Сидорова — член Европейского респираторного научного общества; председатель Новосибирского научного общества врачей-терапевтов; член правления

научных обществ России: терапевтического, пульмонологического, нефрологического; член редакционных советов журнала "Пульмонология", "Сибирского медицинского журнала", журнала "Боль". На протяжении

многих лет Лидия Дмитриевна являлась членом Президиума Комитета женщин СССР.

*Редакционная коллегия
журнала "Пульмонология"*

Хроника. Информация

ПОСТАНОВЛЕНИЕ № 76 бюро ОКМ РАМН

21 декабря 2000 г.

СОСТОЯНИЕ ПУЛЬМОНОЛОГИИ В РОССИИ И ПУТИ ЕЕ РАЗВИТИЯ

Академик-секретарь ОКМ РАМН акад. РАМН Е. И. Гусев. Ученый секретарь ОКМ РАМН канд. мед. наук В. Н. Герадзе. Исполнитель Е. А. Романова

Заслушав и обсудив доклад акад. РАМН А. Г. Чучалина "Состояние пульмонологии в России и пути ее развития" (в рамках МНС по пульмонологии), бюро ОКМ РАМН отмечает, что проблема пульмонологии имеет особую актуальность и большую социально-экономическую значимость.

Данные середины 90-х годов свидетельствуют о том, что более 25% больных, которые ежедневно обращаются к врачам, имеют патологию дыхательных путей. Значительная часть больных переносит острые воспалительные заболевания верхних отделов дыхательных путей (острый ринит, ларинготрахеит, фарингит и т.д.), из этой значительной группы больных около 1% переносят пневмонию. Сохраняется достаточно высокий уровень летальности больных с тяжелыми пневмониями — более 10%, в группе больных нозокомиальной пневмонией он существенно выше — 40%, наконец, при вентиляционных пневмониях превышает 70%.

Большая и разнообразная по природе группа хронических легочных заболеваний, среди которых выделяются обструктивные заболевания легких (бронхиальная астма, эмфизема легких, хронический обструктивный бронхит, облитерирующий бронхиолит). Однако в отчетах официальной статистики все еще фигурирует термин ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания легких. Распространенность бронхиальной астмы значительно возросла в последние три десятка лет и, по заключению экспертов ВОЗ, относится к одной из наиболее распространенных хронических болезней человека. Среди взрослого населения частота бронхиальной астмы составляет более 5%, среди детей ее удельный вес более 10%. Другие клинические формы обструктивных хронических легочных заболеваний также сохраняют высокие показатели распространенности. Особенно это относится к хроническому обструктивному бронхиту, в генезе которого большую роль играет табакокурение. Существующая концепция, объясняющая столь стремительный рост хронических легочных заболеваний, исходит из агрессивного влияния индустриальных и бытовых поллютантов внешней среды. Научные достижения последнего десятилетия раскрывают роль генетической предрасположенности в возникновении бронхиальной астмы, эмфиземы легких, муковисцидоза. Группа хронических легочных заболе-

ваний дополняется профессиональными и другими экологически обусловленными патологическими процессами дыхательных путей.

Особую тревогу вызывает сформировавшаяся глобальная эпидемия туберкулеза. В разных регионах мира имеются свои отличительные особенности эпидемии. В докладе ВОЗ отмечается, что Россия входит в число 18 стран, которые составили 80% от мирового уровня заболеваемости туберкулезом. Картина легочной патологии должна быть дополнена данными по раку легкого, который вышел на первое место среди других форм рака у человека.

Таким образом, если составить обобщающую картину распространенности патологии дыхательных путей, то становится очевидным, что она носит глобальный характер и занимает лидирующее место по своей распространенности. К концу ушедшего столетия можно констатировать, что актуальной проблемой остается респираторная инфекция, включая и туберкулез. Значительно возросла распространенность аллергических заболеваний дыхательных путей, среди которых наиболее тяжело протекает бронхиальная астма. Увеличился рост хронических обструктивных заболеваний органов дыхания, а также некоторых формы легочной патологии, которые в недавнем прошлом относились к редким заболеваниям легких (например, интерстициального фиброза легких). И, наконец, одной из главных проблем не только пульмонологии, но и всей медицины остается высокая распространенность рака легких.

Межведомственным научным советом по пульмонологии РАМН и МЗ РФ и рядом научно-исследовательских учреждений в последние годы предприняты меры по объединению усилий и созданию федеральных программ по диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей, хронических обструктивных болезней легких. В настоящее время готовятся национальные программы по диагностике и лечению муковисцидоза, идиопатического легочного фиброза.

Вместе с тем многие актуальные вопросы пульмонологии остаются нерешенными и требуют продолжения широкомасштабных интенсивных исследований.

Бюро ОКМ РАМН постановляет:

1. Одобрить сообщение акад. РАМН А. Г. Чучалина о состоянии пульмонологии в России и путях ее развития, работу МНС по пульмонологии (председатель — акад. РАМН А. Г. Чучалин);
2. Считать проблему легочных заболеваний одной из основных медико-социальных проблем в современном обществе и рассматривать ее как приоритетную для научных исследований в 2000—2005 г.

КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО РЕСПИРАТОРНОГО ОБЩЕСТВА

В Берлине с 22 по 26 сентября 2001 г. проходил ежегодный конгресс Европейского респираторного общества (ЕРО). Начиная с 1990 г., времени образования ЕРО, ежегодно осенью проходят эти грандиозные встречи пульмонологов всего мира, объединенных в ЕРО.

За 5 дней работы конгресса делегаты имели возможность участвовать в разнообразных мероприятиях, проводимых оргкомитетом: научные симпозиумы, проводимые как в виде устных сообщений, так и в виде традиционных постерных сессий и дискуссий; тематические "встречи с профессором"; проведено 30 курсов постдипломного образования как на английском, так и на других европейских языках, в том числе и на русском. В рамках конгресса проходили

рабочие заседания научных групп экспертов по основным направлениям пульмонологии. 5 дней в помещениях Международного конгресс-центра работала выставка медицинского оборудования, основных фармацевтических фирм. Были организованы стенды, на которых можно было познакомиться с деятельностью некоторых национальных пульмонологических обществ, в том числе и Российского.

Во время работы конгресса было представлено около 4000 научных докладов, содержащих результаты оригинальных исследований. Заседания происходили одновременно в 24 аудиториях и специальных залах для демонстрации материалов в виде постеров. Тематика конгресса была традиционно разносторонней и охватывала

практически все аспекты респираторной медицины как фундаментальные, так и прикладные.

Главными направлениями научной программы на конгрессе были хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, интерстициальные болезни легких, туберкулез, рак легких, эмфизема легких, методы обследования больных с заболеваниями органов дыхания, фармакотерапия болезней легких, хирургия легких. Фундаментальная пульмонология представляла различные элементы морфологии и патогенеза болезней легких и роль отдельных медиаторов нормальных и патологических процессов в респираторной системе.

При всем многообразии тематики конгресса ведущее место занимала проблема ХОБЛ. 25 симпозиумов были посвящены различным аспектам ХОБЛ. В первый рабочий день конгресса состоялся симпозиум, посвященный эпидемиологии ХОБЛ.

Открылся симпозиум докладом *S.Buist* (США), в котором автор говорила о тенденции роста числа больных ХОБЛ в мире, в результате чего через 20 лет ХОБЛ займут по смертности и нетрудоспособности в связи с тяжестью болезни лидирующее место в мире среди болезней респираторной системы, оставив позади все другие заболевания органов дыхания. Автор привела 2 основные причины увеличения числа больных: увеличение общей продолжительности жизни и эпидемия курения. При этом подчеркивалось, что старение популяции способствует увеличению числа больных ХОБЛ. При анализе расовых отличий по чувствительности к ХОБЛ приводятся данные о наибольшей восприимчивости к ХОБЛ, характерной для белых мужчин, и наименьшей — среди черных женщин. Анализируя результаты эпидемиологических исследований, *S.Buist* приводит данные о неудовлетворительной диагностике ХОБЛ: более 70% больных диагноз ХОБЛ впервые был поставлен лишь при эпидемиологическом исследовании. Стоимость лечения больных ХОБЛ в 2 раза выше, чем лечение больных бронхиальной астмой. При этом 50% всех средств идут на лечение практически некурабельных больных в терминальной стадии, составляющих 10% всех больных ХОБЛ. Около 70% средств расходуется на лечение обострений ХОБЛ. *P.Barney* (Великобритания) затронул вопрос о методологии эпидемиологических исследований. В этот же день состоялся симпозиум, посвященный 25-летию публикации *Флетчером* исследований характера изменений ОФВ₁ у больных ХОБЛ. В этом симпозиуме участвовали *N.B.Pride* (Великобритания), *P.S.Bakke* (Норвегия) и др. В представленных докладах прозвучали данные о том, что до 30% лиц имеют бессимптомное снижение ОФВ₁, при этом подчеркивалось отсутствие строгой корреляции между показателями ФВД и симптоматикой, а также отмечалась возможность формирования в детском возрасте предрасположенности к ХОБЛ, при этом свистящие хрипы являются маркером чувствительности к курению. *D.L.Sherill* (США), анализируя влияние курения, указал, что при выкуривании до пачки сигарет в день у женщин наблюдается большая устойчивость к этому фактору риска ХОБЛ, которая утрачивается при увеличении интенсивности курения. Курение непосредственно способствует регрессу ОФВ₁, усиливая при этом бронхиальную гиперреактивность. Прекращение курения дает возможность восстановления ОФВ₁. Подчеркнута патогенетическая роль гиперсекреции у больных ХОБЛ, заключающейся в создании условий для колонизации микроорганизмов.

Большой вклад в обсуждение проблемы ХОБЛ на конгрессе внесла фирма "*Берингер Ингельхайм*", организовавшая 3 симпозиума по узловым вопросам проблемы. Первый посвящен вопросу толерантности к физической нагрузке у больных ХОБЛ. В докладах подчеркивалась важность точной и объективной оценки толерантности к физической нагрузке у больных ХОБЛ. Оценивался вклад различных патогенетических механизмов в снижение толерантности к физической нагрузке. Подчеркивалось, что при наличии корреляции физической выносливости с другими признаками ХОБЛ для индивидуализации оценки состояния больных и выбора терапии целесообразно измерять и выраженность одышки, и качество жизни пациентов. При этом ведущим фактором признается гиперинфляция, приводящая к нарушению механики дыхания и всему последующему ряду патологических процессов. Одним из главных вопросов проблемы ХОБЛ является возможность бронходилататоров влиять на течение ХОБЛ. Значимость этого вопроса высока, поскольку бронходилататорам отдают главенствующую роль в лечении ХОБЛ, в то время как бронходилататоры не обладают прямым противовоспалительным действием. Этому был посвящен специальный симпозиум: "Могут ли бронходилататоры изменить течение ХОБЛ?" *C.Samargo* (США), анализируя длительные целенаправленные исследования больных ХОБЛ, подчеркнул основное положение — отсутствие метода или средства, способного повлиять на постепенное снижение легочных функций. Однако это не должно останавливать попытки с помощью существующих медикаментов и реабили-

литационных методов повлиять на течение болезни. В основном эти усилия должны быть направлены на уменьшение выраженности симптоматики, улучшение качества жизни, снижение числа обострений. *P.Barnes* (Великобритания) подчеркнул ведущую роль холинэргической регуляции в формировании обратимого компонента бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ. Он привел данные исследования лечебного действия пролонгированного антихолинэргического препарата "Тiotропиума". Благодаря высокому аффинитету к M₁- и M₂- мускариновым рецепторам, тiotропиум медленно диссоциирует и реализует длительный бронходилатирующий эффект, что делает его препаратом выбора при ХОБЛ. Выступавшие на симпозиуме *J.Donohue*, *D.Tashkin* (США), *E.Bateman* (ЮАР), *K.Rabe* (Нидерланды) подчеркнули возможности тiotропиума и предлагали для оценки влияния на течение болезни не ограничиваться только измерением легочных функций, но и оценивать качество жизни.

Обсуждались вопросы медикаментозного и хирургического лечения ХОБЛ, а также дозированной оксигенотерапии в сочетании с физическими тренировками с субмаксимальной нагрузкой. Физические тренировки не только уменьшают выраженность утомления дыхательной мускулатуры, но и улучшают качество жизни больных. Большое внимание уделено стандартам и руководствам по лечению ХОБЛ. Известно, что наряду с *GOLD* (Глобальной инициативой по ХОБЛ) существует 41 национальный документ аналогичной направленности. Подчеркивались трудности с внедрением стандартов по ХОБЛ. Один из наиболее ярких докладов, посвященных этой проблеме (*M.Rudolf*, Великобритания), анализирует противостояние устоявшихся тенденций в лечении ХОБЛ практическими врачами, нововведениям, предлагаемым стандартам, в частности *GOLD*. На конгрессе была обнародована последняя редакция *GOLD*.

Второй по значимости на конгрессе была проблема бронхиальной астмы (БА). На 11 симпозиумах обсуждались основные вопросы БА. Продолжаются фундаментальные исследования по проблеме. В частности, весьма показательным в этом отношении представляется симпозиум об эозинофилах и их роли при БА, на котором представлены последние достижения в биологии этих клеток, включая костномозговую дифференциацию, созревание, хемотаксис, активацию, продукцию цитокинов и эозинофильный клиренс. Большое внимание уделено оценке качества жизни больных БА, ремоделированию бронхов и бронхиальной гиперреактивности. *С.Харитонов и соавт.* (Великобритания) представил опыт измерения оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных БА в повседневной практике. Риниты и астма — традиционно актуальный вопрос астмологии также не обходятся вниманием на конгрессе. Большое значение придавалось совершенствованию методов базисной терапии БА, в частности различным способам ингаляционной доставки кортикостероидов; представлен опыт применения нового кортикостероида циклесонида; опубликованы результаты терапии БА с помощью анти-IgE-препаратов.

Проблема интерстициальных болезней легких представлена серией докладов, в которых авторы делятся опытом клинического, функционального и рентгенологического контроля прогрессирования ИФА. Обсуждалась проблема факторов риска в возникновении различных хронических форм альвеолитов, в том числе и криптогенного. Была сделана попытка сопоставления определенных клинико-функциональных показателей морфологическим показателям в соответствии с современной классификацией ИФА. Обсуждались проблемы лечения ИФА с применением препаратов интерферона.

Весьма интересными были симпозиумы названные "Горячие темы", где обсуждены актуальные проблемы пульмонологии, по которым нет единого устоявшегося мнения.

Пневмонии. Специальный симпозиум посвящен пневмококку, его вирулентности, особенностям реактивности больного к пневмококку, лечению пневмококковой инфекции, в том числе и пневмококковой вакциной. Широко обсуждалась проблема этиологии инфекции нижних отделов респираторного тракта. Целый симпозиум посвящен сравнительной характеристике эффективности различных антибиотиков в лечении инфекции нижних отделов респираторного тракта.

Вопросам туберкулеза на конгрессе уделено достаточно большое внимание. Обсуждалась проблема эпидемиологии туберкулеза, в том числе в Великобритании (*К.А.Garber и соавт.*), в берлинских тюрьмах (*B.Nauer и соавт.*), в Румынии и России (*Л.П.Капков*). Специальный симпозиум посвящен эффективности современного лечения туберкулеза, в том числе и программы *DOTS*. Специальный симпозиум посвящен созданию новых противотуберкулезных средств. Широко обсуждалась проблема восприимчивости к туберкулезу. Только 10% лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза, заболевают туберкулезом. Анализировались факторы, способствующие возникновению болезни: СПИД, алкоголизм, диабет и имму-

носупрессивная терапия. Большое значение уделено генетике восприимчивости к туберкулезу. Специалисты разных стран делились опытом диагностики туберкулеза.

Эмфизема легких с каждым годом привлекает все большее внимание исследователей. Обсуждалась проблема апоптоза клеток, составляющих альвеолярные перегородки. Опубликованы результаты исследования роли нейтрофилов в формировании эмфиземы. Подчеркнута важность КТ в диагностике эмфиземы. Представлены результаты хирургического лечения эмфиземы легких.

Практически все проблемы теоретической пульмонологии были затронуты на заседаниях. Генетический полиморфизм болезней легких: БА, ХОБЛ, рак легких, ревматические поражения легких. Специальный симпозиум посвящен проблеме появления новых, неизвестных ранее заболеваний органов дыхания. Традиционно много внимания уделялось разным аспектам иммунологии легких.

Россия была представлена большой группой ученых, принимавших активное участие в различных заседаниях. Авторитет российской пульмонологии в ЕРО возрастает, о чем свидетельствует постоянно действующая Школа постдипломного образования на русском языке, руководимая акад. А.Г.Чучалиным, президентом Российского общества пульмологов, членом правления ЕРО.

Нельзя не сказать о работе выставки. Помимо представления собственной продукции, различные фармацевтические фирмы проводили обширные образовательные программы, в которых участвовало множество делегатов.

Следующий Конгресс ЕРО будет проведен в 2002 г. в Стокгольме.

Сост. авил Е.И.Шмелев

Уважаемые читатели!

Редакция журнала "Пульмонология" приносит Вам извинения в связи с опечаткой, допущенной в выпуске № 3-2001. В статье *С.Н.Авдеева, В.А.Самойленко, Е.Л.Аmeliной, А.Г.Чучалина* "Интенсивная терапия при муковисцидозе взрослых" таблицу на стр.91 следует читать следующим образом:

Т а б л и ц а

Антибиотики, используемые при обострениях бронхо- легочных инфекций у больных муковисцидозом [113]

Микроорганизм	Антибактериальный препарат	Доза (мг/кг/сут)	Кратность введения
Перорально			
<i>Staphylococcus aureus</i>	Диклоксациллин	25—50	4
	Цефалексин	50	4
	Клиндамицин	20	3—4
<i>Haemophilus influenzae</i>	Амоксициллин-клавуланат	40	3
	Амоксициллин	50—100	3
	Триметоприм-сульфаметоксазон	20	2—4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин	15—30	2—3
Внутривенно			
<i>S.aureus</i>	Диклоксациллин	25—30	4
	Цефалексин	100	4
	Клиндамицин	20	4
	Ванкомицин	40	4
<i>P.aeruginosa</i>	Тобрамицин	8—20	1—3
	Амикацин	15—30	2—3
	Нетилмицин	6—12	2—3
	Карбенициллин	400	4
	Тикарциллин	400	4
	Пиперациллин	300	4
	Тикарциллин-клавуланат	400	4
	Имипенем-циластатин	45—90	3—4
<i>Burkholderia cepacia</i>	Цефтазидим	150	3
	Азтреонам	150	4
	Хлорамфеникол	50—100	4
	Триметоприм-сульфаметоксазон	20	4

И.Д.АПУЛЬЦИНА

29 октября 2001 г. Ушел из жизни замечательный человек, великолепный врач, преподаватель, ученый, внесший большой вклад в развитии отечественной пульмонологии и фармакологии.

Ирина Дмитриевна Апульцина родилась 5 мая 1951 г. В Москве. В 1968 г. после окончания школы поступила в I ММИ им.И.М.Сеченова. С 1974 по 1975 г. проходила учебу в интернатуре Центральной республиканской больницы МЗ РСФСР, а с 1975 по 1977 г. — в ординатуре на кафедре госпитальной терапии педиатрического факультета II ММИ им.Н.И.Пирогова (зав. — проф. А.Г.Чучалин). После окончания ординатуры Ирина Дмитриевна поступила в очную аспирантуру на той же кафедре и в 1980 г. блестяще защитила кандидатскую диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

С 1980 г. начала работать ассистентом на кафедре госпитальной терапии педиатрического факультета. В эти годы проявился талант Ирины Дмитриевны как великолепного педагога, любимого студентами, интернами, ординаторами. Она становится уникальным специалистом в этой области медицины. И.Д.Апульцина продолжала научную работу по исследованию больных с аспириновой формой бронхиальной астмой. Под руководством И.Д.Апульциной успешно завершаются несколько диссертационных работ на эту тему. Одновременно с научной и преподавательской деятельностью Ирина Дмитриевна вела большую лечебную работу в аллергологическом отделении ГКБ № 57, осуществляла консультативный прием в Институте пульмонологии МЗ РФ. Как вдумчивый и внимательный врач она всегда пользовалась любовью пациентов. Однажды попав к ней на консультацию, больные продолжали обращаться к ней за помощью многие годы.

С 1993 г. Ирина Дмитриевна работает старшим научным сотрудником в Институте пульмонологии МЗ РФ. Появляется и новое направление ее творческой деятельности — клиническая фармакология лекарственных препаратов, применяемых в пульмонологии. Основное внимание сосредоточено на отечественных ингаляционных лекарствах. Одновременно продолжается большая лечебная, консультативная работа в стенах ГКБ № 57. Планируется научная работа на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Рядом с нами работала красивая и скромная женщина. Ее ценили пациенты, уважали сотрудники, любили друзья. В нужную минуту она умела прийти



на помощь, делая это как-то удивительно незаметно. Не кричала о своих заслугах, не жаловалась на неудачи, не требовала к себе повышенного внимания.

29 октября тяжелый недуг унес этого замечательного человека. Чудовищно несправедлив уход Ирины Дмитриевны. Кошунственна гибель жизнелюбивой, неувядающей женщины. Невозможно примириться с мыслью, что мы никогда больше ее не увидим. Хорошая память о ней навсегда останется в сердцах ее друзей, пациентов и коллег.

*НИИ пульмонологии МЗ РФ,
кафедра госпитальной терапии
педиатрического факультета РГМУ,
кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ,
Городская клиническая больница № 57 Москвы*

Хронический Бронхит Ваш первый ход?



EREA

Атровент®

ИПРАТРОПИУМА БРОМИД

АТРОВЕНТ (ипратропиума бромид 20 мкг) - антихолинергический бронхолитик. Показания: Хронические обструктивные заболевания легких. Препарат первого выбора для базисной терапии хронического обструктивного бронхита (ХОБ); при бронхиальной астме (БА) - для потенцирования действия бета-агонистов. Не обладает аритмогенным эффектом, чувствительность к Атровенту не снижается с возрастом. Бронхолитический эффект развивается через 30 мин. после ингаляции, поэтому Атровент не показан для купирования приступов удушья. Суточная потребность - 3-6 доз аэрозоля. Форма выпуска - доз. аэрозоль 15 мл (300 доз).

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

№ 30572

Подписной индекс - 73322

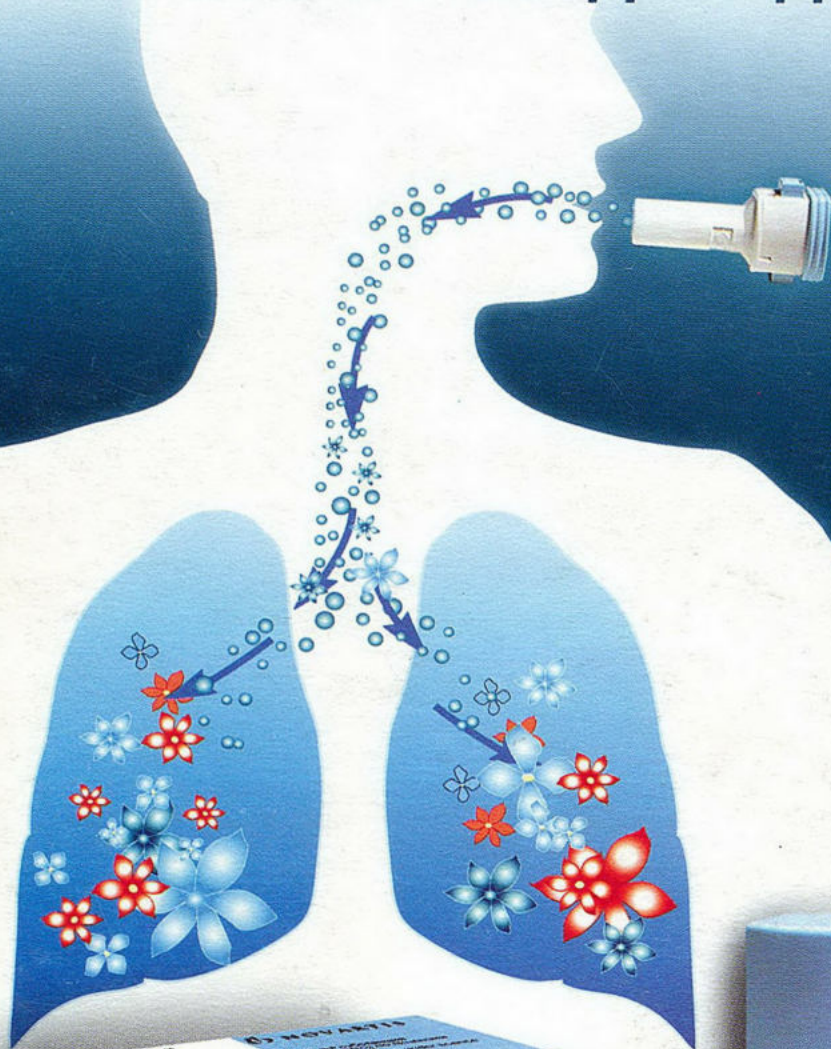
Форадил

формотерол®

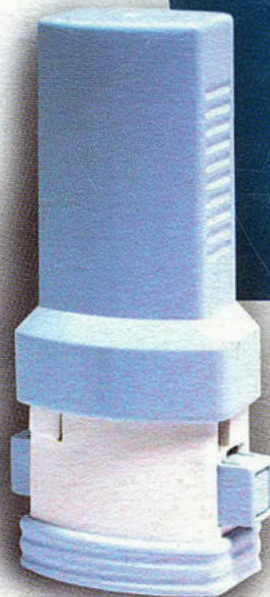


00346609

УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БРОНХОСПАЗМОМ!



**МГНОВЕННЫЙ
эффект
при ДЛИТЕЛЬНОМ
действии**



 **NOVARTIS**

