

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

1'2002

2
1753077



1753077

Aventis Pharma



УДОБНЫЙ АНТИБИОТИК.

 **ТАВАНИК**
(перитромицин)

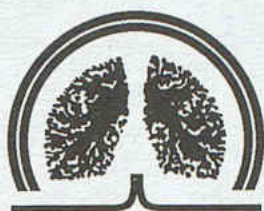
ЭФФЕКТИВНОСТЬ П
У 150,000,000

1753077

WWW.TAVANIC.RU

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



1'2002

Научно-практический журнал

Выходит 5 раз в год

Основан в 1990 году

***Современные проблемы
пульмонологии в педиатрии***

Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин — главный редактор,

Н.А.Дидковский — зам. главного редактора,

Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь,

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

"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

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

1753077

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

Дементьева Г.М. Пульмонологические проблемы в неонатологии

Оригинальные исследования

- Романенко В.А., Романенко К.В. Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности у новорожденных
- Рюмина И.И. Организация медицинской помощи новорожденным с дыхательной недостаточностью
- Узунова А.Н., Дарджания Р.А. Эффективность инфузионной терапии у детей раннего возраста при пневмонии, осложненной респираторным дистресс-синдромом взрослого типа
- Сорокина Е.В. Рациональное использование антибиотиков на основе данных их фармакокинетики при пневмонии у детей раннего возраста
- Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская С.В., Попов С.Д., Мурыгина Г.Л. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии
- Рокицкий М.Р., Гребнев П.Н. Дискуссионные вопросы хирургии хронических неспецифических заболеваний легких у детей.
- Аксенова В.А. Современные клинические проявления внутригрудного туберкулеза у детей
- Геппе Н.А., Каганов С.Ю. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" и ее реализация
- Дрожжев М.Е., Лев Н.С., Костюченко М.В., Белова О.И., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А., Захаров П.П., Котов В.С., Богорад А.Е., Сорокина Е.В., Соколова Л.В., Розина Н.Н. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей
- Богорад А.Е. Роль генетических факторов в развитии бронхиальной астмы у детей
- Мизерницкий Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей
- Лукина О.Ф., Балаболкин И.И., Куличенко Т.В., Гончарова Н.В., Ревякина В.А. Клинико-функциональные критерии оценки степени тяжести течения бронхиальной астмы у детей
- Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Камалтынова Е.М., Петровский Ф.И., Пузырев В.П., Кулманаква И.М., Фрейдин М.Б., Тадао Еномото. Тяжелая бронхиальная астма у детей
- Соколова Л.В. Диагностические ошибки при бронхиальной астме у детей
- Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Орлов А.В., Камаев А.В. Организационные вопросы лечения детей, больных бронхиальной астмой (планового и в остром приступе)
- Просекова Е.В., Гельцер Б.И., Шестовская Т.Н. Влияние базисной терапии на качество жизни детей с бронхиальной астмой
- Розина Н.Н., Захаров П.П., Ковалевская М.Н., Шмелев Е.И. Хронические болезни легких: от педиатра к терапевту
- Кисляк Л.В., Соколов А.С., Чучалин А.Г. Бенакорт в амбулаторном лечении больных бронхиальной астмой
- Лукианов С.В., Духанин А.С., Огурцов С.И., Белоусов Ю.Б., Середя Е.В., Лукина О.Ф., Волков И.К. М-холинолитическое действие ипратропия бромида при бронхиальной астме и хронической пневмонии у детей

CONTENTS

Editorial column

Editorial

Dementyeva G.M. Pulmonology problems in neonatology

Original studies

- Romanenko V.A., Romanenko K.V. Intensive therapy of acute respiratory failure in newborns
- Ryumina I.I. Organization of medical care of newborns with respiratory failure
- Uzunova A.N., Dardzhania R.A. Efficacy of infusing therapy in infants with pneumonia
- Sorokina E.V. The rational application of antibiotics on the basis of their pharmacokinetics in infants with pneumo
- Bogdanova A.V., Boitsova E.V., Starevskaya S.V., Popov S.D., Murygina G.L. Clinical features and course of bronchopulmonary dysplasia
- Rokitsky M.R., Grebnev P.N. Some debatable questions of surgical treatment of chronic non-specific lung diseases in children
- Aksenova V.A. Modern clinical features of intrathoracic tuberculosis in children
- Gepe N.A., Kaganov S.Yu. The national programme "Bronchial asthma in children. Strategy of treatment and prevention" and its implementation
- Drozhev M.E., Lev N.S., Kostiuhenko M.V., Belova O.I., Mizernitsky Yu.L., Podolnaya M.A., Zakharov P.P., Kотов V.S., Bogorad A.E., Sorokina E.V., Sokolova L.V., Rozinova N.N. Modern parameters of childhood bronchial asthma spread
- Bogorad A.E. A role of genetic factors for bronchial asthma occurrence in children
- Mizernitsky Yu.L. An importance of ecology factors in childhood bronchial asthma
- Lukina O.F., Balabolkin I.I., Kulichenko T.V., Goncharova N.V., Revyakina V.A. Clinical and functional criteria for evaluation of bronchial asthma severity in children
- Ogorodova L.M., Petrovskaya Yu.A., Kamaltynova E.M., Petrovsky F.I., Pusyrev V.P., Kulmanakova I.M., Freidin M.B., Tadao Enomoto. Severe bronchial asthma in children: risk factors and course
- Sokolova L.V. Misdiagnoses in childhood bronchial asthma
- Korostovtsev D.S., Makarova I.V., Orlov A.V., Kamaev A.V. Organization problems of systematic and emergency treatment of bronchial asthmatic children
- Prosekov E.V., Geltser B.I., Shestovskaya T.N. An impact of basis therapy on quality of life in bronchial asthma children
- Rosinova N.N., Zakharov P.P., Kovalevskaya M.N., Shmelev E.I. Chronic lung disease: from a paediatrician to a therapist
- Kislyak L.V., Sokolov A.S., Chuchalin A.G. Benacort in outpatient therapy of bronchial asthma patients
- Lukianov S.V., Dukhanin A.S., Ogurtsov S.I., Belousov Yu.B., Sereda E.V., Lukina O.F., Volkov I.K. M-cholinolytic action of ipratropium bromide in children suffering from bronchial asthma or chronic pneumonia

Обзоры

- Цой А.Н. Клиническая фармакология форадила (формотерола фумарат) 101
 Архипов В.В., Демидова Г.В., Лазарева Н.Б., Цой А.Н. Фармакоэпидемиологическая и клиническая оценка эффективности образовательных программ и внедрения индивидуальных планов лечения больных бронхиальной астмой ... 105
 Прямова Ю.В. Бронхиальная астма и беременность 109
 Волков И.К. Применение Флуимуцила® (N-ацетилцистеина) при заболеваниях легких 116

Новое о лекарственных препаратах

- Jones M., Shaw I., Ferrazzi S., Eggleston A. Левофлоксацин и новые макролиды при внебольничной пневмонии: статистический метаанализ 121

Юбилей

- Алексей Алексеевич Приймак (к 70-летию со дня рождения) 122
 Юрий Александрович Осипов (к 60-летию со дня рождения) 124

- Авторский указатель статей,
опубликованных в журнале "Пульмонология" в 2001 г. 125

Reviews

- Tsoy A.N. Clinical pharmacology of Foradyl (formoterol fumarate)
 Arkhipov V.V., Demidova G.V., Lazareva N.B., Tsoy A.N. Pharmacoepidemiological and clinical evaluation of efficacy of educational programmes and individual treatment plans for bronchial asthma patients
 Pryamkova Yu.V. Bronchial asthma and pregnancy
 Volkov I.K. Application of Fluimucil (N-acetylcysteine) in pulmonary diseases 116

Drug news

- Jones M., Shaw I., Ferrazzi S., Eggleston A. Levofloxacin and new macrolides in community-acquired pneumonia: statistical meta-analysis

Anniversaries

- By the 70th anniversary of A.A.Priymak
 By the 60th anniversary of Yu.A.Osipov

- Author index of articles,
published in the "Pulmonology" Journal in 2001

НА ОБЛОЖКЕ

ЧУДОТВОРНЫЙ ОБРАЗ БОЖИЕЙ МАТЕРИ «ВСЕЦАРИЦА»

Чудотворная икона Божией Матери «Всецарица» находится на святой горе Афон в Греции, в Ватопедском монастыре. В XVII веке ее принес в монастырь старец-келиот. Согласно древнему монастырскому преданию, однажды к иконе подошел юноша. В этот момент лик Богородицы воссиял дивным светом и невидимая сила отбросила юношу на пол. В страхе он выбежал из храма и со слезами признался старцам, что вел нечестивую жизнь и занимался колдовством. Так Пресвятая Богородица, Царица Неба и Земли, отвратила этого юношу от колдовства и наставила на путь покаяния.

Чудотворный образ Богородицы Всецарицы почитается на Афоне и далеко за его пределами. Через него Сама Матерь Божия подает исцеления всем, прибегающим к ее заступлению.

В Москве известны два чудотворных списка с афонской иконы Всецарицы, написанные в Ватопедском монастыре. Первый список, пришедший в Россию в августе 1995 г., находится в храме Всех Святых в Красном Селе, другой — в Новоспасском монастыре. Эти иконы прославились исцелениями от многих болезней, особенно онкологических.

Тропарь, глас 4

Образом радостотворным честная Всецарицы желанием теплым взыскающим благодати Твоя спаси, Владычице, избави от обстояний к Тебе прибегающих, от всякия напасти огради стадо Твое, к заступлению Твоему взывающих присно.

Т.Л.Гончарова

Редакционная колонка

Редакционная коллегия, возглавляемая академиком РАМН, профессором А.Г.Чучалиным, посвятила этот номер журнала современным проблемам пульмонологии в педиатрии. И это совершенно правомерно, ибо болезни органов дыхания в значительной степени определяют в стране показатели общей заболеваемости детей и подростков.

Следует отметить, что в настоящее время сформировался крупный раздел педиатрии — пульмонология детского возраста. В этом номере журнала подчеркнута важность проблемы бронхолегочных заболеваний у новорожденных. Это так называемая неонатальная пульмонология, включающая вопросы диагностики и терапии респираторных нарушений, предупреждения развития бронхолегочной дисплазии, организации медицинской помощи новорожденным с дыхательной недостаточностью.

В представленных в журнале статьях подчеркнута необходимость рационального использования антибиотиков, проведения по показаниям интенсивной терапии при пневмонии у детей раннего возраста, что является непременным условием благоприятного исхода заболевания.

Как известно, некоторые проблемы, касающиеся хронических болезней легких у детей, до сего времени остаются спорными. Одна из статей в журнале касается дискуссионных вопросов хирургии легких у детей. Специально описываются клинические проявления внутригрудного туберкулеза.

Важнейшей для пульмонологии детского возраста является проблема аллергических болезней легких и прежде всего бронхиальной астмы. Этому вопросу посвящен ряд статей журнала. Среди них публикации о реализации Национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика", принятой в 1997 г., о распространенности заболевания среди детей, роли генетических факторов, экологических воздействий в развитии бронхиальной астмы, значении функциональных исследований в диагностике заболевания, критериях тяжести заболевания и ошибках при его распознавании.

Практический интерес имеют статьи, касающиеся вопросов организации лечения и улучшения качества жизни детей, больных бронхиальной астмой.

Нельзя не отметить, что авторами статей в этом журнале, были специалисты, работающие в различных регионах страны — в Москве, Санкт-Петербурге, Челябинске, Казани, Томске, Владивостоке.

В этом журнале подчеркнуто, что различные формы хронической патологии легких, начавшись у детей, продолжают, как правило, у больных в зрелом возрасте. Поэтому принципиально важна постоянно проводимая в рамках Всероссийского научного общества пульмонологов содружественная деятельность педиатров и терапевтов, врачей других специальностей, занятых проблемами бронхиальной патологии.

Профессор *С.Ю.Каганов*

© ДЕМЕНТЬЕВА Г.М., 2002

УДК 616.24-053.31

Г.М.Дементьева

ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В НЕОНАТОЛОГИИ

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Болезни легких занимают важное место в структуре заболеваемости и смертности новорожденных и во многом определяют показатели младенческой смертности.

Многочисленные научные исследования и клинические наблюдения, проведенные у нас в стране и за рубежом, показали, что патология легких у детей в неонатальном периоде характеризуется своеобразием нозологических форм, которые не встречаются у детей старшего возраста и развитие которых связано с нарушением адаптации ребенка к внеутробной жизни.

Особенности патологии бронхолегочной системы в периоде новорожденности связаны прежде всего с тем, что в этом периоде, как ни в каком другом, наблюдается тесная связь формирования патологии у ребенка с состоянием здоровья матери, течением у нее беременности и родов. Острые и хронические соматические и инфекционно-воспалительные заболевания, эндокринная патология у матери, осложненное течение беременности и родов создают угрозу рождения ребенка недоношенным, с признаками морфофункциональной незрелости, возникновения внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах, внутриутробного инфицирования и инфекции.

Известно, что неонатальный период является одним из наиболее критических в жизни ребенка, когда происходит серьезная перестройка его функциональных систем, прежде всего дыхания и кровообращения, к внеутробной жизни. Нарушения в становлении этих жизненно важных систем реализуются в такую патологию, как респираторный дистресс-синдром (РДС), синдром аспирации мекония, задержка элиминации фетальной легочной жидкости, интерстициальная эмфизема. С периодом новорожденности связана и такая патология легких, как бронхолегочная дисплазия, формирующаяся преимущественно у недоношенных детей, находившихся на продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), имеющая хроническое течение.

В неонатальном периоде проявляются и требуют неотложных мероприятий некоторые пороки разви-

тия органов дыхания, например, атрезия хоан, трахеопищеводные свищи, диафрагмальная грыжа.

Такие заболевания бронхолегочной системы, как пневмония, острые респираторные вирусные инфекции, у новорожденных имеют определенные особенности течения, обусловленные анатомофизиологическими характеристиками организма и преморбидным состоянием, связанным с воздействием неблагоприятных факторов в периоде внутриутробного развития.

Своеобразие патологии бронхолегочной системы у новорожденных определяет особенности терапии этих заболеваний, а также систему организации медицинской помощи на всех этапах: в родильном стационаре, отделениях патологии детских больниц и детской поликлинике.

Все сказанное позволяет рассматривать заболевания бронхолегочной системы у новорожденных в их совокупности как самостоятельный раздел пульмонологии детского возраста, а именно раздел пульмонологии новорожденных.

Работами акад. Ю.Ф.Домбровской, профессоров К.А.Сотниковой, Р.А.Малышевой, Н.И.Пузыревой, Е.Ч.Новиковой, Л.Е.Пробатовой и других были заложены основы отечественной пульмонологии новорожденных.

Проблема легочной патологии у новорожденных, в том числе недоношенных детей, была и остается одним из основных научных направлений отдела физиологии и патологии новорожденных Московского НИИ педиатрии и детской хирургии. Проф. К.А.Сотниковой и сотрудниками отдела выполнены работы, касающиеся различных вопросов внутриутробных и постнатальных пневмоний, острых вирусных респираторных инфекций у новорожденных, особенностей патогенеза, клиники, интенсивной терапии этих заболеваний. В монографии К.А.Сотниковой и Н.А.Панова [1] впервые в отечественной литературе были обобщены представления о неинфекционной патологии легких у новорожденных, первичных ателектазах, отечно-геморрагическом легочном синдроме, гиалиновых мембранах, которые наблюдаются преимущественно у недоношенных детей в первые часы

и дни жизни и проявляются клинически в виде синдрома дыхательных расстройств [1]. Эти патологические состояния в отличие от пневмоний были обозначены как пневмопатии. *К.А.Сотниковой* было обращено внимание на то, что понятие "синдром дыхательных расстройств" является обобщенным и нуждается в расшифровке.

Дальнейшие исследования клиницистов, морфологов, биохимиков и других специалистов позволили выделить из большой группы состояний, проявляющихся острой дыхательной недостаточностью с первых часов жизни, отдельные нозологические формы в зависимости от известных этиологических факторов, особенностей патогенеза и клинико-рентгенологических проявлений. Диагноз "пневмопатия" следует считать в настоящее время устаревшим.

Результаты научных исследований позволили изменить представление о РДС, во-первых, как о патологии, связанной только с формированием гиалиновых мембран в легких (гипотезы 50–60-х годов) и, во-вторых, как о патологии, причинами которой являются многие патологические состояния, в том числе и не связанные с легкими, такие как врожденные пороки сердца, внутричерепная родовая травма и др. (гипотезы 60–70-х годов).

Вслед за первыми исследованиями *М.Е.Аvery* и *N.Mead* (1959), обнаружившими недостаточность сурфактанта в гомогенатах легких новорожденных, умерших от синдрома дыхательных расстройств, во многих исследованиях, в том числе проведенных в нашем институте, была подтверждена связь между дефицитом сурфактанта и клиническими, рентгенологическими, морфологическими проявлениями острой дыхательной недостаточности у глубоко недоношенных детей.

В частности, в работах, проведенных в нашем институте *Н.В.Пуховской*, *Л.М.Кушниренко*, *И.И.Рюминой* [2–4], была установлена четкая обратная зависимость частоты развития РДС от гестационного возраста и степени зрелости ребенка, выявлены биохимические признаки недостаточности сурфактанта легких (уменьшение содержания поверхностно-активных фосфолипидов в амниотической жидкости, желудочных и фарингеальных аспиратах у недоношенных детей с РДС). Электронно-микроскопические исследования лаважной легочной жидкости, а также препаратов легких у умерших детей, проведенные *Н.В.Клейменовой*, документировали морфологические признаки недостаточности сурфактанта: уменьшение количества осмиофильных пластинчатых телец в альвеолоцитах 2-го типа, появление в просвете альвеол измененных пластинчатых телец с утолщенными мембранами и участками гомогенизации внутренней структуры, грубоволокнистое строение тубулярного миеллина.

Это позволило утвердить существование в неонатальной пульмонологии самостоятельной нозологии — идиопатического РДС, патогенетическую

основу которого составляет первичная недостаточность (дефицит) сурфактанта.

Проблема РДС остается актуальной и в настоящее время.

Это определяется тем, что, несмотря на существенные достижения в решении вопросов этиологии и патогенеза этой патологии, заболеваемость остается на достаточно высоком уровне, а по мере улучшения выхаживания детей с экстремально низкой массой тела она увеличивается. Так, если в 1991 г. она составляла на 10 000 родившихся живыми 144,1, то в 1996 г. — 197,6 [5].

Установление роли дефицита сурфактанта и морфофункциональной незрелости системы дыхания в этиологии РДС послужило основанием для разработки нового направления в лечении этой патологии, которое и сегодня является одним из наиболее перспективных. Внедрение в практику терапии экзогенных сурфактантов существенно улучшило выживание детей с РДС, способствовало снижению летальности, уменьшению тяжести заболевания, частоты осложнений; позволило проводить ИВЛ в щадящих режимах и уменьшить ее длительность [6]. Проведенные исследования в нашей стране в 3 клиниках показали, что применение искусственного сурфактанта (экзосурф-неонатал) у 102 недоношенных детей с РДС позволило снизить летальность в первые 7 дней жизни с 48 до 19%, а к 28-му дню с 58 до 27%, уменьшить частоту баротравмы с 44 до 17%; отмечена также тенденция к уменьшению частоты бронхолегочной дисплазии с 8 до 6% [7]. Важным достижением является создание отечественных препаратов сурфактанта [8,9], эффективность которых не уступает зарубежным.

Однако применение экзогенных сурфактантов как с профилактической, так и лечебной целью не полностью оправдало возлагавшиеся на них надежды, особенно у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [10]. Дальнейшая разработка этого направления представляется перспективной не только в плане создания и совершенствования препаратов сурфактанта, обработки доз и сроков введения, но и продолжения работ по изучению структуры и свойств самого сурфактанта, о котором известно многое, но еще далеко не все. Большого внимания заслуживает изучение процессов развития системы сурфактанта, функций его многочисленных компонентов, механизмов регуляции метаболизма. Особый интерес представляет исследование белкового компонента сурфактанта, трех групп его апопротеинов, их функций и механизмов регуляции синтеза. Имеются сведения, что они осуществляют динамическую функцию, ускоряя адсорбцию фосфолипидов сурфактанта в поверхностно-активной жидкой альвеолярной пленке. Установлено, что гены, кодирующие эти протеины, экспрессируются в разные сроки внутриутробного развития, что влияет на состав сурфактанта у детей разного гестационного возраста. Имеющиеся

сообщения о рефрактерном к терапии РДС у доношенного ребенка, обусловленном дефицитом апопротеина В сурфактанта, позволяет предположить важную роль этого и других белков сурфактанта в генезе РДС [11].

В то же время можно полагать, что респираторные нарушения при РДС являются результатом не только дефицита сурфактанта, но и незрелости других элементов бронхолегочной системы: воздухоносных путей, альвеол, клиренса жидкости, функции эпителиального и эндотелиального барьеров. Доказано, что незрелость этих структур имеет важное значение при таких осложнениях РДС, как интерстициальная эмфизема и отек легких [12].

Несомненны достижения в лечении РДС, связанные с использованием ИВЛ. Адекватная искусственная вентиляция позволяет обеспечивать достаточный газообмен у новорожденных с патологией легких, избежать гипоксических повреждений жизненно важных органов и предотвращает нарушения в становлении иммунной и эндокринной систем, обеспечивающих адаптацию организма к внеутробной жизни. Исследования, проведенные в нашей клинике, показали, что при рано начатой ИВЛ у недоношенных детей с РДС не наблюдалось нарушений в состоянии гормонального профиля со стороны тиреоидной системы, уровня кортизола в крови и показателей иммунного и интерферонового статуса, которые отмечались при запаздывании и неадекватной ИВЛ [13].

Внедрение новых технологий лечения позволило снизить летальность от РДС с 19,3% в 1991 г. до 12,4% в 1998 г. [5].

Однако, начиная с конца 70-х годов, обращает на себя внимание увеличение осложненных форм РДС, связанных с развитием пневмонии, гнойного трахеобронхита, баротравмы в виде интерстициальной эмфиземы и пневмоторакса, а также хронической формы бронхолегочной патологии — бронхолегочной дисплазии, которые являются важными причинами летальности среди этих детей [4].

Работами, выполненными в нашей клинике, было установлено, что частота пневмоний у детей с СДР, находившихся на ИВЛ, увеличилась вдвое по сравнению с периодом, когда ИВЛ в лечении не применялась [13], что позволило рассматривать эти заболевания как “вентиляторассоциированные” пневмонии.

Одним из разрабатываемых в настоящее время направлений по устранению этих осложнений являются совершенствование существующих методов ИВЛ и поиск альтернативных путей улучшения газообмена у детей с РДС. Полученные у взрослых больных с легочной патологией и в эксперименте на животных результаты по эффективности жидкостной вентиляции с использованием перфторуглеродных растворов (перфлуброн, перфлуорокарбон) послужили толчком к адаптации этого метода вентиляции у недоношенных детей с РДС [14]. Перфторуглеродные жидкости имеют низкое поверхностное натяжение (14–18 дин/см),

и при атмосферном давлении в них растворяется большое количество кислорода. Замена газа на перфторуглеродную жидкость в функциональном остаточном объеме легких ведет к снижению поверхностного натяжения в сурфактантдефицитных легких и способствует поддержанию альвеол в расправленном состоянии. В отдельных сообщениях о применении жидкостной вентиляции в клинической практике за рубежом показано, что она может быть успешной у недоношенных детей с тяжелым РДС и мекониевой аспирацией, сопровождающейся персистирующей легочной гипертензией [15–17]. Однако необходимы дальнейшие исследования, которые могли бы ответить на пока еще существующие вопросы относительно применения данного способа вентиляции: это и выбор адекватных, хорошо отработанных методик жидкостной вентиляции для недоношенных детей, и использование оптимальных растворов для конкретных клинических ситуаций, и оценка метаболизма применяемых в растворах субстанций в организме ребенка, и анализ отдаленных результатов.

Безусловно, требуют дальнейших разработок и методы антенатальной профилактики РДС. Внедрение в клиническую практику антенатальной профилактики с использованием глюкокортикоидных гормонов позволяет почти в 2 раза снизить частоту развития РДС у недоношенных детей, однако ограниченные показания и возникающие иногда осложнения снижают возможности данного метода.

Важным результатом научных исследований в области неонатальной пульмонологии является раскрытие патогенетических механизмов, лежащих в основе мекониевой аспирации. Следует отметить, что проблема мекониевой аспирации заслуживает самого пристального внимания. Хотя по данным акушерских стационаров мекониевая аспирация составляет небольшую долю (1–2,5%), но среди новорожденных, поступающих в отделения реанимации по поводу острой дыхательной недостаточности, частота мекониевой аспирации составляет 23–48% [18]. Исследования отечественных и зарубежных клиницистов доказали, что эту патологию следует отличать от РДС, так как это самостоятельная нозология, свойственная в основном доношенным детям. Было доказано, что важную роль в патогенезе нарушений, возникающих при синдроме массивной аспирации мекония, играет обструкция глубоких дыхательных путей, появление ателектазов, “воздушных ловушек” и фокальной эмфиземы с развитием легочной гипертензии с веноартериальным шунтированием крови (через открытые в этом возрасте коммуникации артериальный проток и овальное окно), объем которого, по данным В.М. Михельсона (1997), достигает 57% и сопровождается рефракторной гипоксемией [19,20]. Летальность при тяжелых формах мекониевой аспирации составляет 50% [21–23].

Патофизиологические механизмы развития легочной гипертензии у таких детей являются предметом

пристального внимания не только клиницистов, но и биохимиков, патофизиологов, морфологов. В настоящее время привлекают внимание результаты исследования иммунореактивного эндотелина-1 (*ir* ET-1), уровень которого в крови у новорожденных с мекониальной аспирацией оказался очень высоким. Известно, что ET-1 обладает выраженным сосудосуживающим действием. Предполагают, что он играет важную роль в развитии легочной гипертензии и гиперреактивности легочных сосудов у детей с мекониальной аспирацией [24,25].

В последние годы учеными обращается внимание на нарушение механизма продукции оксида азота в эндотелиальных клетках сосудов легких в реализации легочной гипертензии у новорожденных и прежде всего при мекониальной аспирации. Исследованиями физиологов и биохимиков было показано, что в обычных условиях в эндотелиальных клетках легочных сосудов при превращении L-аргинина в L-цируллин при участии фермента NO-синтазы образуется оксид азота, который быстро проникает через эндотелиальный клеточный барьер в нижележащие слои гладких мышц, где стимулирует образование циклического гуанозин-3,5-монофосфата (GMP), который в свою очередь влияет на тонус гладких мышц, способствуя их дилатации. Полагают, что возможные нарушения на разных этапах этого процесса могут участвовать в реализации легочной гипертензии у новорожденных, также как и при различной сосудистой патологии у взрослых.

Сложность лечения детей с мекониальной аспирацией в большинстве случаев определяется именно наличием стойкой легочной гипертензии. Предложенные в последние годы методы лечения с использованием селективных вазодилататоров (талазолин, нитропруссид натрия и др.), ощелачивающей терапии, применение высокочастотной, в том числе осцилляторной вентиляции, не всегда оказываются эффективными. Разработка метода экстракорпоральной мембранной оксигенации у новорожденных и внедрение его в практику позволили, по данным американских исследователей, проведенных в 104 центрах реанимации, увеличить выживаемость таких детей до 81% [26].

В настоящее время представляется перспективным использование ингаляции оксида азота в качестве вазодилататора легочных сосудов. Исследования у взрослых с легочной гипертензией и в эксперименте на животных показали, что ингаляции оксида азота вызывают селективную дилатацию легочных сосудов. Это послужило основанием для использования этого метода лечения у новорожденных. Было показано, что ингаляции оксида азота сопровождались улучшением оксигенации крови у детей с мекониальной аспирацией, сопровождавшейся легочной гипертензией, и с бронхолегочной дисплазией [27,28]. Однако этот метод требует дальнейшего изучения в отношении необходимых и эффективных доз ингали-

руемого газа, значения транзиторного повышения уровня метгемоглобина при ингаляциях оксида азота. Необходимы также проспективные наблюдения за такими детьми.

Проблема пневмоний остается одной из важных в неонатальной пульмонологии. Заслуживают особого внимания внутриутробные пневмонии, возникновение которых тесно связано с состоянием здоровья матери, течением беременности и родов. Острые и обострения хронических воспалительных заболеваний, особенно урогенитальных путей, кровотечения во время беременности, наложение швов на шейку матки, преждевременное отхождение околоплодных вод, лихорадка в родах, хориоамнионит являются непосредственными факторами риска развития внутриутробной пневмонии. Исследования показали важную роль в этиологии этих пневмоний таких микроорганизмов, находящихся в родовых путях матери, как стрептококк группы В, мико- и уреоплазмы, хламидии, листерии, что определяет и рекомендации по антибактериальной терапии в таких случаях [29].

Относительно новым аспектом проблемы пневмоний у новорожденных являются в настоящее время так называемые вентиляторассоциированные пневмонии, которые развиваются у новорожденных, находящихся на продленной ИВЛ. Исследования, проведенные в нашей клинике, показали, что частота этих пневмоний составляет от 13 до 85% и зависит от массы тела ребенка при рождении, гестационного возраста, характера патологии, по поводу которой проводится ИВЛ, длительности и режимов последней [13,30]. Наиболее часто они развиваются у глубоко недоношенных детей с РДС. В большинстве случаев эти пневмонии являются нозокомиальными и вызываются госпитальными штаммами микроорганизмов. В их этиологической структуре превалирует грамотрицательная флора (клебсиелла, синегнойная и кишечная палочки и др.), в большинстве случаев в сочетании с коагулазонегативным эпидермальным стафилококком, мико- и уреоплазмами, грибами и анаэробами.

Особенности патогенеза этих пневмоний определяются тем, что в условиях ИВЛ с повышенными концентрациями кислорода значительно возрастает опасность токсического воздействия кислорода на ткань легкого вследствие активации свободнорадикального окисления.

Исследования, проведенные в нашей клинике И.И.Рюминой (1996), показали, что появлению клинических симптомов пневмонии у этих детей предшествует увеличение таких продуктов перекисного окисления липидов, как основания Шиффа, диеновые конъюгаты и малоновый диальдегит, в трахеобронхиальных аспиратах и плазме крови [4].

Исследования зарубежных и отечественных авторов указывают также на возрастанием уровня провоспалительных медиаторов — интерлейкина-6 и 8, фактора некроза опухолей в трахеобронхиальных

аспиратах и крови у новорожденных, находившихся на ИВЛ по поводу РДС. У этих детей развивалась тяжелая пневмония и бронхолегочная дисплазия [31]. Процесс нередко протекает по схеме РДС-ИВЛ- пневмония-бронхолегочная дисплазия. Проблема бронхолегочной дисплазии (БЛД) привлекает внимание, начиная с 80-х годов, однако в литературе ей уделялось недостаточно внимания. Сейчас стали широко публиковаться работы, касающиеся этой патологии.

БЛД внесена в классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, принятую на симпозиуме педиатров-пульмонологов в Москве в 1996 г. [32].

В настоящее время доказано, что в основе этой патологии лежит развитие интерстициального и внутриальвеолярного фиброза легких и фокальной эмфиземы.

На международных симпозиумах по педиатрической пульмонологии среди пульмонологических проблем у новорожденных БЛД занимает одно из ведущих мест, что указывает на актуальность этой проблемы. Наши исследования, проведенные в сотрудничестве с другими отделами института, начиная с 1992 г., позволили сформулировать следующие положения, касающиеся этой патологии.

Частота БЛД варьирует в зависимости от гестационного возраста, массы тела и методов респираторной поддержки, применяемой у детей.

Безусловно, наиболее убедительными являются морфологические данные. Наши исследования, проведенные совместно с морфологами (*А.С.Еремеева, Н.В.Клейменова*) у 96 недоношенных детей с РДС, находившихся на ИВЛ и умерших в неонатальном периоде, установили (по данным световой и электронной микроскопии) наличие фиброзных изменений различной степени у 13% детей. Обращало на себя внимание, что начальные проявления в виде отдельных очажков фиброза обнаруживались у некоторых детей уже в возрасте 8–10 дней жизни.

Имеются сообщения о более высокой частоте этой патологии у умерших в неонатальном периоде детей. Так, по данным *А.В.Богдановой и соавт.*, она составила 60% [33]. Этиология БЛД у новорожденных до настоящего времени остается недостаточно изученной. В настоящее время имеется уже много исследований, подтвердивших многофакторную природу заболевания. Причем выделяемые факторы риска взаимосвязаны и повреждающее действие одного зависит от наличия другого. Установлена ведущая роль сочетания незрелости легочной ткани и воздействия на нее ИВЛ с повышенными концентрациями кислорода.

По-видимому, значение глубокой, скорее всего патологической, незрелости легких и организма в целом наиболее велико и это подтверждается тем, что у детей, родившихся с массой тела до 750 г, отмечена самая высокая частота БЛД — 70% [34]. Можно полагать, что как анатомическая, так и био-

химическая незрелость легочных структур создают предпосылки для повреждающего действия кислорода при ИВЛ. Прежде всего это касается сниженного уровня ферментов и внеклеточных субстанций антиоксидантной защиты у таких детей (СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, витамина Е, церуллоплазмينا, селена, цинка и др.). Экспериментальные исследования, проведенные в США, показали, что наиболее ответственными за повреждения легких в таких ситуациях являются супероксидный анион и гидроксильный радикал [35]. Недавние исследования, проведенные у недоношенных детей, показали перспективность интратрахеального применения рекомбинантной супероксиддисмутазы для профилактики БЛД [36].

Доказана важная роль воспаления в патогенезе БЛД, вызванного токсическими радикалами кислорода, баротравмой в процессе ИВЛ, нередко в сочетании с бактериальным воздействием. Наличие стойкого воспаления подтверждается обнаружением высокого уровня провоспалительных цитокинов у таких детей. Высокий уровень интерлейкинов-1 β , 6 и 8, фактора некроза опухолей α в трахеобронхиальных аспиратах у недоношенных детей с РДС, находившихся на ИВЛ, четко коррелировал с развитием БЛД [31,38,37].

Исследования, проведенные в нашей клинике *М.В.Кушнарева* (2000), позволили подтвердить гипотезу о важной роли дисбаланса в состоянии эластазо-ингибиторной системы легких в формировании БЛД. У недоношенных детей с РДС и исходом в БЛД активность нейтрофильной эластазы трахеобронхиальных аспиратов в 2 раза превышала, а антитриптическая активность была в 5 раз ниже аналогичных показателей у детей без БЛД на всем протяжении болезни. Известно, что эластазы различного происхождения (нейтрофильная, макрофагальная, бактериальная) участвуют в деструкции альвеолярной системы легких, разрушают клеточный белок эластин и способствуют развитию внутриальвеолярного и интерстициального фиброза, нарушению роста и формированию легочной ткани у недоношенных детей.

Наблюдаемое у детей с БЛД повышенное содержание фибронектина и инсулинзависимого фактора I способствуют, как считают, миграции фибробластов в интерстиций, а это в свою очередь ведет к увеличению продукции коллагена. Но не только к увеличению, но и к изменению соотношения отдельных типов коллагена. Исследования *С.Т.Shoeemaker* [39] установили превалирование коллагена I-го типа при развитии фиброзных изменений в легких.

Наличие бронхообструктивного синдрома у детей с БЛД определило и направление исследований по изучению роли активных метаболитов арахидоновой кислоты. Исследования показали увеличение содержания 5,15-гексоэикотетраеновых кислот, лейкотриенов В₄, Д₄ в трахеобронхиальных аспиратах и моче у детей с РДС с исходом в БЛД [4,41]. В работе

D. Davidson [41] было показано, что уровень лейкотриена Е4 в моче у детей с очень низкой массой тела и БЛД был повышен в 10 раз по сравнению с контролем и достигал уровня у взрослых, больных бронхиальной астмой. Эти данные указывают на то, что в патогенезе БЛД задействованы механизмы, свойственные патологическим состояниям в более старшем возрасте. Иными словами, проблема БЛД тесно сопрягается с проблемами интерстициальных заболеваний, которые являются предметом интереса общей пульмонологии.

Остается еще много нерешенных вопросов относительно диагностики этой патологии. В настоящее время она основывается на данных анамнеза (очень низкая масса тела при рождении, продленная ИВЛ с первых часов жизни по поводу дыхательной недостаточности), клинических симптомах — длительная оксигенотерапия (более 28 дней), наличие бронхообструктивного синдрома, изменения на рентгенограммах легких в виде стойких участков понижения пневматизации, чередующихся с зонами повышенной прозрачности или в более тяжелых случаях наличие грубого кружевоподобного бронхососудистого рисунка. Однако эти признаки позволяют только заподозрить заболевание, но не являются абсолютными и не позволяют установить степень повреждения. Необходимы объективные информативные функциональные и, возможно, биохимические критерии.

Высокая летальность при БЛД определяет необходимость разработки эффективной ее профилактики и терапии. Безусловно, исходя из знаний о факторах риска, профилактические мероприятия направлены на стимуляцию созревания легких плода в антенатальном периоде (назначение глюкокортикоидных гормонов беременной при угрозе преждевременных родов), совершенствование методов ИВЛ у глубоко-незрелых детей (использование высокочастотной осцилляторной вентиляции), защите легочной ткани от возможного повреждения (применение препаратов экзогенного сурфактанта, антиоксидантов).

В лечении таких детей доказана важная роль активного воздействия на процессы воспаления путем назначения антибиотиков широкого спектра действия, внутривенных иммуноглобулинов, препаратов, воздействующих на протеазы, уровень которых значительно увеличен при БЛД. В настоящее время с этой целью изучается эффективность рекомбинантных ингибиторов протеаз [42]. Важное значение имеет обеспечение достаточного калоража питания (не менее 140 ккал/кг), учитывая потребности растущего организма недоношенного ребенка и необходимость формирования компенсаторных механизмов.

Новой тактикой в лечении обструктивного синдрома у новорожденных с бронхолегочной дисплазией является небулайзерная терапия с использованием β -адреномиметиков и ингаляционных глюкокортикоидов.

БЛД у новорожденных является серьезной проблемой, значение которой выходит за рамки неона-

тологии, так как у 16–20% детей, выписанных из отделений для недоношенных, сохраняются патологические изменения со стороны легких и в старшем возрасте — на 1–4-м годах жизни, а у 4% больных в дальнейшем БЛД ведет к инвалидности [43].

В заключение следует отметить, что в одной публикации невозможно отразить все аспекты, касающиеся пульмонологии новорожденных. Однако здесь мы хотели подчеркнуть своеобразие патологических состояний бронхолегочной системы у детей в этом возрасте, которые требуют специальных терапевтических подходов и организационных форм оказания помощи таким детям. Тесная связь наблюдаемой патологии бронхолегочной системы у новорожденного с состоянием здоровья матери, течением беременности и родов определяет и направление мероприятий по профилактике этих заболеваний.

Тот факт, что истоки хронических заболеваний легких у детей нередко находятся в неонатальном периоде, обуславливает необходимость тесного взаимодействия неонатологов и детских пульмологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сотникова К.А., Панов Н.А. Пневмонии и пневмопатии новорожденных. М.: Медицина; 1975.
2. Пуховская Н.В. Состояние сурфактантной системы у новорожденных детей с синдромом дыхательных расстройств. В кн.: Синдром дыхательных расстройств у новорожденных (этиология, патогенез, клиника, лечение и профилактика). М.; 1980. 14–19.
3. Кушниренко Л.М. Прогноз риска развития и диагностические критерии синдрома дыхательных расстройств у новорожденных недоношенных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1981.
4. Рюмина И.И. Клинические варианты синдрома дыхательных расстройств у новорожденных, методы их лечения и профилактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
5. Ваганов Н.Н. Служба охраны здоровья матери и ребенка в России в 90-е годы. Рос. педиатр. журн. 1998; 1: 61–67.
6. Avery M.E., Merritt T.A. Surfactant replacement therapy. N. Engl. J. Med. 1991; 324: 910–912.
7. Гребенников В.А., Миленин О.Б., Рюмина И.И. Респираторный дистресс-синдром (заместительная терапия синтетическим сурфактантом Exosurf neonatal). М.; 1994.
8. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А. и др. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. Бюл. exper. биол. 1998; 126 (10): 455–458.
9. Шаламов В.Ю., Веселова Н.Б., Миленин О.Б. и др. Эффективность применения отечественного сурфактанта из амниотической жидкости человека (сурфактант HL) в комплексе интенсивной терапии новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1999; 44 (4): 29–34.
10. Svenning N.W., Saugstad O.D. Surfactant treatment of extremely low birth weight infants. Appl. Cardiopulm. Pathophysiol. 1996; 6 (1): 11–17.
11. Chetcuti P.A.J., Ball R.L. Surfactant apoprotein B insufficiency. Arch. Dis. Child. 1995; 73 (3): 125–127.
12. Jobe A.H. Pathogenesis of respiratory failure in the premature infant. Ann. Med. 1991; 23 (6): 687–691.
13. Кешишян Е.С. Клиника, лечение, прогнозирование и исходы инфекционных осложнений при применении продленной искусственной вентиляции легких у новорожденных с дыхательными нарушениями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.

14. Shaffer T.H., Wolfson M.R., Clark L.C. Liquid ventilation. *Pediatr. Pulmonol.* 1992; 14: 102.
15. Greenspan J.S., Wolfson M.R., Rubinstein S.D. et al. Liquid ventilation in human preterm neonate. *J. Pediatr.* 1990; 117: 106-111.
16. Leach C.L., Greenspan J.S., Rubinstein S.D. et al. Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (11): 761-767.
17. Spritzer A.R., Greenspan J.S., Antunes M.J. et al. Special ventilatory techniques II: Liquid ventilation, nitric oxide therapy and negative pressure ventilation. In: *Assisted ventilation of the newborn*. 3 ed. Philadelphia: Saunders Company; 1996. 215-241.
18. Романенко В.А., Ерофеев С.А., Аверин А.П. и др. Синдром массивной аспирации у новорожденных. В кн.: 8-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1998. 339, XL 12.
19. Михельсон В.А., Гребенников В.А., Замлынская И.С. и др. Интенсивная терапия аспирационного синдрома у новорожденных. *Педиатрия* 1988; 5: 70-74.
20. Reynolds D.W. Meconium aspiration pneumonitis and/or persistent fetal circulation. *Pediatrics* 1992; 90 (3, pt 1): 476-480.
21. Fertsh D. A neonate with meconium aspiration syndrome and severe respiration distress. *Curr. Opin. Pediatr.* 1995; 7 (2): 152-155.
22. Thureen P.J. et al. Fatal meconium aspiration in spite of appropriate perinatal airway management: pulmonary and placental evidence of prenatal disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 176 (5): 967-975.
23. Urbanic K.J. Risk factors for meconium aspiration syndrome. *Austr. N. Z. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 36 (4): 401-406.
24. Rosenberg A.A., Kennaugh J., Koppenhafer S.L. et al. Elevated immunoreactive endothelin-1 levels in newborn infant with persistent pulmonary hypertension. *J. Pediatr.* 1993; 123 (1): 109-114.
25. International extracorporeal life support organization registry. *Ann. Arbor*; 1994.
26. Black S.M., Bekker J.M., Johengen M.J. et al. Altered regulation of the Et-1 cascade in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. *Pediatr. Res.* 2000; 47 (1): 97.
27. Kinsella J.P., Neish S.R., Dubar N.D. et al. Clinical responses to prolonged treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with low doses of inhaled nitric oxide. *J. Pediatr.* 1993; 123 (1): 103-108.
28. Mupanemuda R., Silverman M. Low dose inhaled nitric oxide in infant with BPD. *Pediatr. Res.* 1994; 36 (1, pt 2): 169.
29. Кушнарева М.В. Микробиологическое и иммунологическое обоснование особенностей комплексной антибактериальной терапии у новорожденных детей с высокой степенью незрелости: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М.; 2000.
30. Дементьева Г.М., Грачева Л.В., Рюмина И.И. и др. Пневмония у новорожденных детей, находящихся на ИВЛ: клинико-рентгенологические аспекты. В кн.: 4-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1994. 775.
31. Little S. et al. Role of elevated plasma soluble IC AM-1 and bronchial lavage fluid IL-8 levels as markers of lung disease in premature infants. *Thorax* 1995; 50 (10): 1073-1079.
32. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 1996; 2: 52-56.
33. Богданова А.В., Любименко В.А., Старевская С.В. и др. Отдаленные наблюдения за состоянием легких у недоношенных детей, длительно находившихся на механической вентиляции в раннем постнатальном периоде. В кн.: 8-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1998. 337, XL 2.
34. Martin R.J. Chronic lung disease in extremely birth weight infants. In: *Micropremie: The next frontier*. (Report of the 99th Ross conference on pediatric research). Columbus, Ohio; 1990. 36-42.
35. Willborn A.M., Evers L.B., Canada A.T. Oxygen toxicity to the developing lung of the mouse: role of reactive oxygen species. *Pediatr. Res.* 1996; 40 (2): 225-232.
36. Carlo W.A. et al. Safety and pharmacokinetics of multiple doses of recombinant human CuZn-superoxide dismutase administered intratracheally to preterm neonate with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997; 100 (1): 24-30.
37. Bagchi A., Viscardi R.M., Taciak V. et al. Increased activity of IL-6 but not TNF in lung lavage of premature infants as associated with development of BPD. *Pediatr. Res.* 1994; 36 (2): 244-252.
38. Tullus K., Noack G.W., Burman L.G. et al. Elevated cytokine levels in tracheobronchial aspirate fluid from ventilator-treated neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Eur. J. Pediatr.* 1996; 155 (2): 112-116.
39. Shoemaker C.T., Reiser K.M., Goetzman B.W. et al. Elevated ratio of type 1,3 collagen in the lung of chronically ventilated neonates with respiratory distress. *Pediatr. Res.* 1984; 18: 1176-1178.
40. Motoyama E.K., Chaney H.R., Dworetz A. et al. Physiological and biochemical mechanisms of the early development of bronchopulmonary dysplasia in premature infants with respiratory failure. *Anesthesiology* 1986; 65 (4A, suppl.): 103 P.
41. Davidson D. Elevated urinary leukotriene E-4 in CLD of extremely prematurity. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (3, pt 2): 841-845.
42. Stiskal J.A. et al. Alpha-1-proteinase inhibitor therapy for the prevention of chronic lung disease of prematurity: Randomized, controlled trial. *Pediatrics* 1998; 101 (1): 89-94.
43. Дементьева Г.М., Кузьмина Т.Б., Балева Л.С. и др. Повторные и хронические бронхолегочные заболевания в раннем возрасте у детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 1997; 1: 21-25.

Поступила 05.12.01

© РОМАНЕНКО В.А., РОМАНЕНКО К.В., 2002

УДК 616.24-008.46-036.11-053.31-08-039.35

В.А.Романенко, К.В.Романенко

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, Челябинск

INTENSIVE THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY FAILURE IN NEWBORNS

V.A.Romanenko, K.V.Romanenko

Summary

A complex intensive therapy of the acute respiratory failure in newborns with the BL home surfactant and Exosurf enables to reduce the mortality in intensive care units. Any differences were not found in the actions of the surfactants. The inhaled and micro-jet home surfactant can be used successfully to treat the respiratory distress-syndrome in newborns.

Резюме

Комплексная интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности у новорожденных с применением отечественного сурфактанта BL и сурфактанта экзосурфа дает возможность снизить летальность в отделениях интенсивной терапии. Различий в действии сурфактантов не выявлено. Отечественный сурфактант при микроструйном и ингаляционном введении может успешно использоваться в лечении респираторного дистресс-синдрома новорожденных.

Улучшение организации медицинской помощи новорожденным и снижение пери- и неонатальной смертности являются актуальной проблемой здравоохранения. Успехи в решении этой проблемы тесно связаны с неонатальной пульмонологией.

Заболевания органов дыхания являются наиболее частой причиной смертности у детей в неонатальном периоде [1]. По данным отделений интенсивной терапии и реанимации новорожденных основной контингент составляют новорожденные с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) — до 90–95% больных, госпитализируемых в отделения, требуют проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [2]. Успехи, достигнутые в последние годы в организации оказания медицинской помощи новорожденным, совершенствовании тактики первичной и реанимационной помощи в родильном зале, внедрение современных методов респираторной терапии [3,4] способствовали снижению летальности в 1,5–2 раза в отделениях интенсивной терапии.

Однако существует ряд нерешенных проблем как в организации, так и в тактике терапии новорожденных с различными формами дыхательной недостаточности.

До настоящего времени нет четких регламентирующих документов по организации палат и отделений интенсивной терапии для новорожденных детей.

Для определения нарушений в системе дыхания у новорожденных, используются разнообразные термины: синдром дыхательных расстройств, сердечно-легочная недостаточность, синдром дыхательных нарушений, синдром нарушения дыхания, респираторный дистресс новорожденного, острая дыхательная недостаточность [3–6].

Терминологическая неопределенность в характеристике нарушений функции дыхания у новорожденных затрудняет общение специалистов, анализ приводимых данных. Наиболее приемлемым определением ОДН является определение А.П.Зильбера: дыхательная недостаточность — это состояние организма, при котором возможности легких и аппарата вентиляции обеспечить нормальный газовый состав крови при дыхании воздухом ограничены.

Причины ОДН, по нашим данным, у новорожденных разнообразны и связаны с преимущественным нарушением легочных (61,2%) или внелегочных механизмов (38,8%). Нарушение аппарата вентиляции,

как ведущая причина, диагностировано у 50% новорожденных, из них нарушения рестрикции легочной ткани встречались у 39,2% (болезнь гиалиновых мембран у 36,4% и синдром утечки воздуха у 2,8%), обструкция дыхательных путей в результате аспирации мекония, крови, околоплодных вод, молока зарегистрирована в 10,8% случаев). Реже причина ОДН связана с интерстициальным отеком — 6,4%. Еще реже (в 4,8% случаев) ведущей причиной нарушения дыхания явился синдром легочной гипертензии.

Нарушения негазообменных функций легких встречаются почти в 1,5 раза реже. Ведущее место в этой группе приходится на долю нарушений механизмов центральной регуляции — 30% (внутрижелудочковые, субарахноидальные кровоизлияния, внутримозговые ишемические и геморрагические поражения, родовая травма спинного мозга). Нарушение транспорта кислорода (полицитемия, сердечная недостаточность, гиповолемия, врожденные пороки сердца) ведущей причиной были у 5,2% и в 2% случаев причиной ОДН явились метаболические нарушения (гипогликемия).

Клинические симптомы при различных вариантах ОДН типичны: тахипное (ЧД больше 60 в 1 мин), цианоз, раздувание крыльев носа, участие вспомогательной мускулатуры, шумный, стонущий вдох, апное (более 15 с, или менее 15 с с брадикардией менее 100 в 1 мин), снижение двигательной активности. Степень выраженности дыхательной недостаточности оценивали по шкале Даунса.

Новорожденные с угрозой риска развития дыхательной недостаточности госпитализированы в палаты интенсивной терапии роддомов, показания: недоношенные (срок гестации менее 35 нед), новорожденные после реанимационных мероприятий в родильном блоке, с ухудшением состояния в раннем неонатальном периоде, врожденные пороки развития, прогнозируемые дыхательные нарушения.

Все дети, находящиеся в палате интенсивной терапии, оценивались по шкале Даунса каждый час и при ухудшении состояния (при появлении нового симптома) — до трех оценок 0 баллов.

Показанием для перевода в отделение интенсивной терапии служила декомпенсированная форма дыхательной недостаточности. Транспортировка осуществлялась детской реанимационной бригадой отделения после стабилизации состояния, коррекции гипоксии, гиповолемии, гипогликемии, кислотно-основного состояния, при нормальной температуре тела. Готовыми к транспортировке считались дети при наличии следующих признаков: ЧСС 100–180 в 1 мин, температура не ниже 36,5°C, сатурация не ниже 90%, уровень глюкозы не ниже 2,2 ммоль/л, адекватная респираторная поддержка.

Тактика лечения новорожденных с ОДН предусматривала поддержание нормальной температуры тела, проведение адекватной оксигенотерапии, под-

держание водно-электролитного обмена, коррекцию КОС, гипогликемии, анемии, терапию сурфактантами, поддержание гемодинамики.

Температура тела мониторировалась каждые 15–20 мин до тех пор, пока не станет стабильной (36,5–37,2°C).

Показанием для проведения оксигенотерапии являлись p_aO_2 ниже 60 мм рт.ст., SpO_2 ниже 92% при дыхании воздухом. Оксигенотерапия при легкой форме (оценка по шкале Даунса 2–3 балла) проводилась через носовые катетеры, в кувезе при концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе 30–50%, при среднетяжелой форме (4–6 баллов) оксигенотерапия проводилась в режиме спонтанного дыхания под повышенным давлением в конце выдоха с постепенным повышением концентрации кислорода до 60%.

Концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе подбиралась так, чтобы поддержать сатурацию в пределах 92–95%. Тяжелая степень ОДН и повышение p_aCO_2 более 50 мм рт.ст., снижение pH менее 7,25 при концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе более 60% служили показанием для проведения ИВЛ. При ИВЛ использовали режимы перемежающейся принудительной вентиляции и пациент-триггерной вентиляции.

При необходимости синхронизация с аппаратом достигалась за счет увеличения частоты дыхательных циклов, введения седуксена, оксибутирата натрия, наркотических анальгетиков, миорелаксантов. При уходе за новорожденным с ОДН поддерживали термонеutralную температуру среды, оптимальное положение ребенка с срединной позицией головы на спине, для уменьшения избыточного сгибания шеи подкладывали валик под плечи, уменьшали воздействие внешних раздражителей на ребенка.

Основными осложнениями при проведении ИВЛ явились синдром утечки воздуха (2,9%), бронхолегочная дисплазия (2,5% случаев).

Инфузионная терапия проводилась строго индивидуально с учетом гестационного возраста, состояния кровообращения, функции ЦНС, почек с целью нормализации гемодинамики, поддержания водно-электролитного баланса, медикаментозной терапии. Основными растворами явились 5–10% растворы глюкозы с введением физиологических потребностей электролитов и при необходимости коррекцией их дефицита. При поступлении в 1-е сутки объем жидкости составлял 30–50 мл/кг/сут, с добавлением 1 ммоль/кг глюконата кальция и 0,5 ммоль/кг магния. Дальнейшее увеличение объема определялось динамикой массы тела новорожденного; потеря массы менее 2% в первые 4–5 дней жизни может быть обусловлена введением большего объема жидкости. При хорошей переносимости инфузии, адекватном диурезе не менее 1 мл/кг/ч меняли скорость введения и состав. Объем жидкости увеличивали на 20 мл/кг/сут с добавлением 2–3 ммоль/кг/сут натрия хлорида под контролем уровня натрия в плазме. При гипонатриемии

проводили коррекцию лечения, с 3-х суток в состав инфузии включали 1–2 ммоль/кг хлорида калия. При неадекватности или невозможности энтерального питания проводили частичное парентеральное питание. Скорость введения глюкозы в начальный период 6–8 мг/кг/мин с последующим увеличением на 0,5–1 мг/кг/мин в день. Аминокислоты вводили в начальной дозе 0,5–1,0 г/кг/сут с последующим увеличением на 0,5 г/кг/сут. Коррекцию гипопротемии начинали при уровне общего белка ниже 40 г/л свежезамороженной плазмы с гепарином 1 ЕД на 1 мл плазмы. Контроль адекватности инфузии, парентерального питания осуществляли по динамике массы тела, диурезу, гемодинамике, данным клинико-лабораторных исследований.

Уровень гемоглобина поддерживали не ниже 130 г/л, коррекцию проводили эритроцитарной массой с учетом, что 10 мл/кг повышают гематокрит на 10%, с добавлением раствора гепарина 1 ЕД на 1 мл вводимого объема. При истинной полицитемии — уровне гематокрита более 65 об. % — проводили операцию частичного обменного переливания.

С целью коррекции гемодинамики использовали вазоактивные препараты, сердечные гликозиды в зависимости от вида и степени выраженности изменений с учетом алгоритмов принятых в отделении. Осложнения инфузионной терапии зарегистрированы в 11,5% случаев. Они были связаны с травматическим повреждением сосудов и инфекционными осложнениями.

Проблема сурфактантной терапии отечественными препаратами сурфактанта в настоящее время активно обсуждается на различных форумах, в журналах, на сайтах Интернета. В настоящее время мы располагаем опытом лечения различных форм ОДН у новорожденных.

При лечении респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН) у 28 новорожденных использовали сурфактант BL, разработанный Центральным научно-исследовательским рентгенорадиологическим институтом Санкт-Петербурга, рекомендованный к применению приказом Минздрава РФ № 261 от 14.07.2000), и сурфактант экзосурф (15 детей). Контрольную группу оставили 20 новорожденных.

Сурфактант BL вводили эндотрахеально микроструйно или ингаляционным способом с применением небулайзера, установленного в дыхательный контур непосредственно перед интубационной трубкой пациента. Общая продолжительность введения составила 60–90 мин в дозе 75 мг/кг. Экзосурф вводили по общепринятой методике в дозе 5 мл/кг приготовленной суспензии.

После завершения введения препарата в течение 6 ч санацию трахеи не проводили.

Непосредственный терапевтический эффект оценивался по клинике, динамике альвеолоартериальной разницы по кислороду, индексам оксигенации и инвазивности.

Все 3 показателя оценивались до введения препарата, через 12, 24 и 48 ч.

Больные по тяжести состояния до начала лечения сурфактантами не отличались друг от друга. При обследовании через 24 и 48 ч наблюдалось снижение этих показателей, различий в действии сурфактантов не выявлено как между собой, так и по отношению к контрольной группе.

Сроки достижения 40% концентрации кислорода при введении сурфактанта BL при не осложненных формах составили $2,8 \pm 0,28$ дня, при введении экзосурфа — $3,7 \pm 0,3$ дня ($p < 0,05$). В контрольной группе 40% концентрация кислорода достигалась лишь к 6-му дню ($p < 0,05$). Достижение 40% концентрации кислорода при осложненных формах происходило несколько раньше при применении сурфактанта BL ($4,9 \pm 0,6$ дня), чем при использовании экзосурфа — $7,5 \pm 2,3$ дня ($p > 0,05$).

Частота осложнений при лечении отечественным сурфактантом не отличалась от группы детей при использовании экзосурфа, но была существенно ниже, чем в контрольной группе. Частота баротравм составила 7,1%, в контрольной группе — 11,7%. Бронхолегочная дисплазия в 3 раза чаще отмечена у детей контрольной группы. Летальных исходов при комплексном лечении РДСН в отделении не было.

Таким образом, комплексная терапия ОДН дает возможность снизить летальность в отделениях интенсивной терапии и реанимации новорожденных. Отечественный сурфактант не отличается по характеру и качеству действия от сурфактанта экзосурф и может быть применен при лечении РДСН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гребенников В.А., Меленин О.Б., Рюмина И.И. Респираторный дистресс-синдром у новорожденных. М.: Вестник медицины; 1995.
2. Егоров В.М. Интенсивная терапия и анестезиология в педиатрии: Актовая речь. Екатеринбург; 2001.
3. Володина Н.Н. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс синдромом: Метод. рекомендации. М., 1997.
4. Шабалов Н.П. Неонатология. СПб: Спец. лит.; 1997.
5. Эзутачан С.Г., Ньюмен К. Респираторный дистресс новорожденного. В кн.: Первичная и реанимационная помощь новорожденным в родильном зале. Результаты внедрения приказа Минздрава России №372. Проблемы. Перспектива развития: Материалы конф., Самара, 2000. Самара; 2000. 1–14.
6. Эммануилидис Г.К., Байлен Б.Г. Сердечно-легочный дистресс у новорожденных. М.: Медицина; 1994.

Поступила 21.11.01

И.И.Рюмина

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ С ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ, Москва

ORGANIZATION OF MEDICAL CARE OF NEWBORNS WITH RESPIRATORY FAILURE

I.I.Ryumina

Summary

The most frequent causes of perinatal morbidity and mortality due to respiratory disorders are asphyxia, respiratory distress-syndrome, aspiration of amniotic fluid, and neonatal pneumonia. The article is based on an analysis of domestic and foreign experience of different medical facilities and discusses the main principles of organization of urgent care of newborns with respiratory failure who represent a great deal of newborn patients at intensive care units. About 90% of the newborns have a good prognosis under the adequate and timely medical care.

Резюме

Среди респираторных нарушений наиболее частой причиной перинатальной заболеваемости и смертности являются асфиксия, респираторный дистресс-синдром, аспирация околоплодными водами, неонатальные пневмонии. На основании анализа отечественного и зарубежного опыта работы учреждений различного уровня в статье изложены основные принципы организации неотложной помощи новорожденным с дыхательной недостаточностью, которые составляют большую часть пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных. При своевременной и адекватной помощи на всех этапах до 90% новорожденных имеют благоприятный прогноз.

Основной задачей неонатологии при демографическом кризисе являются создание максимально возможных условий для сохранения жизни и здоровья каждого рожденного ребенка и профилактика инвалидности.

Примерно 8–10% всех новорожденных нуждаются в реанимационной помощи и интенсивной терапии, среди них подавляющее большинство составляют больные с нарушением респираторной адаптации. При своевременной и адекватной помощи на всех этапах до 90% новорожденных имеют благоприятный прогноз.

Патология органов дыхания встречается в периоде новорожденности гораздо чаще, чем в другом возрастном периоде [4]. Начало самостоятельного дыхания является одним из самых важных факторов приспособления ребенка к внеутробному существованию и это одна из основных причин высокой частоты асфиксии при рождении и нарушений респираторной адаптации в структуре ранней неонатальной заболеваемости и смертности.

В Российской Федерации ведущее место в структуре причин младенческой смертности занимают отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, — 67,3 на 10 000 родившихся в 2000 г.

Причиной смерти в перинатальном периоде более чем в 2/3 случаев являются асфиксия (46,5%) и респираторные состояния (18%) [11].

Среди болезней органов дыхания наиболее частой причиной перинатальной заболеваемости и смертности является асфиксия, респираторный дистресс-синдром (РДС), аспирация околоплодными водами, неонатальные пневмонии. РДС является причиной смерти примерно 25% всех умерших новорожденных, а у детей, родившихся на 26–28-й неделе гестации, эта цифра достигает 80 %.

Наиболее эффективным способом профилактики и снижения перинатальной смертности является госпитализация беременных группы высокой степени риска в специализированное учреждение — перинатальный центр, где может быть оказана помощь и матери, и новорожденному в полном объеме, включая детей с очень низкой массой и экстремально низкой массой тела (менее 1000 г) при рождении [2]. По данным 1999 г., в России число перинатальных центров составило 65, из них самостоятельных учреждений 12 [3]. Создание перинатальных центров — учреждений 3-го уровня позволило резко снизить перинатальную смертность и доказало целесообразность выхаживания недоношенных ново-

рожденных детей в одном учреждении [1,2,6,9,10,13].

Однако невозможно всех беременных госпитализировать в перинатальные центры. Во-первых, перинатальные центры целесообразно организовывать в территориях с населением 500 тыс. и более человек, во-вторых, тяжелое состояние матери может быть противопоказанием для транспортировки и при отсутствии условий перевода беременной группы высокого риска в перинатальный центр ребенок с нарушением респираторной адаптации может родиться в учреждении, относящемся к 1-му уровню медико-санитарной помощи. Поэтому ведущим принципом оказания медицинской помощи новорожденным с дыхательной недостаточностью является ее этапность.

В зависимости от материально-технического оснащения, штатного расписания и подготовленности медицинских кадров все родовспомогательные учреждения и педиатрические стационары делятся на 3 уровня в зависимости от возможностей оказания помощи новорожденным с респираторными нарушениями [9].

Учреждениями 1-го уровня в настоящее время могут быть большинство физиологических и часть специализированных родильных домов и акушерских отделений, а также палаты новорожденных при небольших педиатрических стационарах.

Учреждениями 2-го уровня могут быть специализированные родильные дома, располагающие отделением реанимации новорожденных, а также стационары для новорожденных при детских больницах, имеющие в своем составе палаты (блоки) реанимации и интенсивной терапии.

Учреждениями 3-го уровня могут быть перинатальные центры, располагающие, помимо соответствующих диагностических служб, отделениями реанимации новорожденных и вторыми этапами выхаживания недоношенных детей. Опыт многих территорий, прежде всего Северо-Западного региона, показывает, что имеет право на жизнь и успешно работает система организации неонатального центра как учреждения 3-го уровня — крупного отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных на базе многопрофильной больницы, выполняющего также консультативные функции. Следует отметить, что низкие показатели младенческой смертности характерны именно для тех регионов, где организована и эффективно работает неотложная помощь новорожденным с дыхательными расстройствами на всех этапах.

Благоприятный исход во многом зависит от качества оказания первичной помощи детям, родившимся в асфиксии, и правильного ведения реанимационных мероприятий в родильном зале (первые 20–30 мин жизни ребенка). Эти мероприятия направлены на поддержание нормальной температуры тела, восстановление проходимости дыхательных путей, восстановление адекватного дыхания (нормальная оксигенация и вентиляция), нормализацию сердечной деятельности и ликвидацию гемодинамических нарушений

[3]. Несвоевременная или недостаточная первичная помощь ребенку, родившемуся в асфиксии, может свести на нет все последующие усилия. На основании многолетнего отечественного и зарубежного опыта был разработан алгоритм действий бригады специалистов, оказывающих помощь новорожденному в родильном зале. Этот алгоритм был положен в основу приказа № 372 Минздрава России от 20.12.95 г., в котором изложены все необходимые действия и их последовательность, а также перечень аппаратуры, медикаментов и расходных материалов [8]. Следует подчеркнуть, что каждое родовспомогательное учреждение должно иметь необходимый минимум медицинского оборудования и медикаментов и оказывать помощь квалифицированно и в полном объеме.

Сразу после окончания комплекса первичной реанимационной помощи и стабилизации состояния ребенок, родившийся в асфиксии, с дыхательной недостаточностью переводится на пост интенсивного наблюдения (если это родильный дом 1-го уровня) или в отделение реанимации и интенсивной терапии (если это учреждение 2-го и 3-го уровней). Основными задачами на этом этапе помощи является поддержание нормального температурного режима, определение объема респираторной поддержки, адекватная оксигенотерапия и вентиляция, поддерживающая инфузионная терапия. Однако адекватная этиотропная, патогенетическая терапия, например длительная (более 6 ч) искусственная вентиляция легких, невозможна в учреждении 1-го уровня, поэтому необходим перевод больного в учреждение более высокого уровня.

Транспортировка новорожденных с дыхательной недостаточностью, особенно недоношенных с очень низкой массой тела, даже на небольшие расстояния является процедурой высокого риска. Неправильно организованная транспортировка ухудшает показатели выживаемости, увеличивает длительность лечения, возможность инвалидизации, а соответственно и экономические затраты на лечение. Для этого должны быть выделены специальные транспортные средства, организованы выездные бригады, которые оперативно подчиняются учреждениям 3-го уровня, которые проводят консультативно-диагностическую и лечебную помощь на месте и осуществляют транспортировку больного.

Несвоевременная или недостаточная коррекция основных жизненно важных функций организма на любом этапе, неквалифицированная транспортировка приводят к ухудшению состояния. Тяжелые дыхательные расстройства у новорожденных быстро приобретают характер полиорганной патологии, поэтому лечение может быть только комплексным. Для этого требуется не только высокий уровень организации и материально-технического оснащения отделения, современные методы диагностики, но и подготовки персонала. Только при таких условиях использование дорогостоящих современных методов

лечения, например, высокочастотной искусственной вентиляции легких, сурфактантзамещающих препаратов, внутривенных иммуноглобулинов позволит снизить летальность новорожденных в критических состояниях.

К сожалению, во многих регионах недостаточно соблюдается принцип "регионализации" помощи, нерационально расходуются материальные средства на оснащение отделений и постов интенсивной терапии в небольших и неспециализированных родильных домах. Лечение новорожденных в отделениях реанимации детских больниц (где оказывается помощь детям от 0–14 лет) не дает хороших результатов вследствие опасности нозокомиальной инфекции, недостаточных знаний и квалификации персонала об особенностях лечения новорожденных, прежде всего недоношенных детей.

Успешное лечение тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных невозможно без ряда необходимых условий:

- специального технического оборудования — кувезов, аппаратов для проведения искусственной вентиляции легких, кислородных палаток, электроотсосов, перфузоров для дозированного введения медикаментов, аппаратов для мониторингового наблюдения, инструментария разового использования (эндотрахеальных трубок, катетеров, шприцев), обеспечения бесперебойного снабжения кислородом и полноценной дезинфекции респираторов;
- круглосуточной лабораторной службы для определения газов крови, кислотно-основного состояния, содержания электролитов, глюкозы, клинического анализа крови, проведения рентгенологического и ультразвукового исследования;
- адекватной инфузионной терапии с помощью инфузоров, обеспечивающих равномерное, в заданном темпе введение жидкости и медикаментов, проведение парентерального питания;
- согласованности и преемственности между учреждениями различного уровня (родильный дом, транспортная бригада, реанимационная служба, отделение патологии новорожденных и отделение 2-го этапа выхаживания недоношенных детей).

Организация отделений реанимации и интенсивной терапии, широкое внедрение современных методов лечения дыхательных расстройств у новорожденных, прежде всего продленной искусственной вентиляции легких, использование патогенетических методов лечения (экзогенный сурфактант), новых подходов к выхаживанию таких больных позволили значительно снизить летальность новорожденных в раннем неонатальном периоде — с 3,2% в 1994 г. до 2,4% в 1998 г. Снижение младенческой смертности в России произошло за счет как неонатальной, так и постнеонатальной смертности, но темпы снижения их различаются: за последние годы неонатальная смертность снижалась в 6 раз быстрее (на 23,2%) чем постнеонатальная (на 4%).

При лечении новорожденных с дыхательными расстройствами невозможно сосредоточить внимание на одном, пусть даже очень важном звене, например на искусственной вентиляции легких, так как эффективность лечения определяется полным комплексом мероприятий.

Важными компонентами системы неотложной неонатологической службы являются единый подход и преемственность между работой персонала различных уровней, доступ и обмен достоверной информацией, а также постоянное повышение квалификации всех специалистов, стандартизация лечебно-диагностических мероприятий. Вопросы лечения новорожденных в критических состояниях разработаны недостаточно, последипломной подготовкой врачей занимаются немногочисленные кафедры неонатологии, педиатрии, а также анестезиологии и реаниматологии. Отсутствие единых методологических подходов затрудняет работу практического врача. Крайне необходимо создание клинических руководств — систематически разрабатываемых положений, которые помогают в принятии решений об оказании адекватной медицинской помощи при конкретных клинических состояниях. При подготовке таких руководств необходимо использовать принципы доказательной медицины. Успешным примером является создание клинико-организационного руководства по оказанию помощи новорожденным с респираторным дистресс-синдромом в Тверской области в рамках международного проекта "Доступность качества медицинской помощи" Российско-Американской межправительственной комиссии по экономическому и технологическому сотрудничеству (1999–2000 г.) [9].

Дыхательные расстройства, действительно, являются одним из самых частых патологических состояний в периоде новорожденности и нет на сегодняшний день никаких оснований полагать, что частота этой патологии будет уменьшаться. Это объясняется и увеличением удельного веса новорожденных с низкой массой тела при рождении и количества патологически протекающих родов (с 62,1% в 1994 г. до 70% в 1999 г.). Тем не менее в нашей стране отмечается снижение ранней неонатальной смертности и это прежде всего обусловлено успехами в изучении патогенеза заболеваний бронхолегочной системы, внедрением новых, патогенетически обоснованных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.Г. Организация интенсивной помощи новорожденным в перинатальном центре. В кн.: Материалы IX Съезда педиатров России. Москва, 19–22 февр. 2001. М.: 2001. 30.
2. Вельтищев Ю.Е. Проблемы охраны здоровья детей России. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000; 1: 5–9.
3. Дементьева Г.М., Колонтаев А.С., Малышев В.С., Рюмина И.И. Первичная и реанимационная помощь новорожденным. М.: Геотар медицина; 1999.
4. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1998 году (статистические материалы). М.: 1990. 27–52.

5. Клинико-организационное руководство по оказанию помощи новорожденным с респираторным дистресс-синдромом. (Российско-Американская межправительственная комиссия по экономическому и технологическому сотрудничеству). Тверь; 2000.
6. Мачинская Л.А. Организация медицинской помощи новорожденным детям, задачи ее совершенствования. Педиатрия 1990; 4: 5-9.
7. Приказ МЗ СССР №881 от 15.12.88 "О создании перинатальных центров". М.; 1988.
8. Приказ МЗ РФ № 372 от 20.12.95 г. "О совершенствовании оказания первичной и реанимационной помощи новорожденному в родильном зале". М.; 1995.
9. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: Метод. рекомендации. М.: МЗ РФ; 1998.
10. Принципы организации системы совместного пребывания матери и недоношенного ребенка в условиях перинатального центра: Метод. рекомендации. Екатеринбург; 1997.
11. Решение коллегии Минздрава РФ от 21 июня 2001 г. "Материнская и младенческая смертность в Российской Федерации – состояние и прогноз (на примере Северо-Западного федерального округа)". М.; 2001.
12. Служба охраны здоровья матери и ребенка в 1999 году. М.: МЗ РФ; 2000.
13. Стрижаков А.Н., Гаврюшов В.В., Бунин А.Т. и др. Пути снижения перинатальной смертности при критических состояниях плода. Педиатрия 1990; 4: 9-14.

Поступила 04.09.01

© УЗУНОВА А.Н., ДАРДЖАНИЯ Р.А., 2002

УДК 616.24-002-053.3-085.2.032

А.Н.Узунова, Р.А.Дарджания

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРИ ПНЕВМОНИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ ВЗРОСЛОГО ТИПА

Челябинская государственная медицинская академия

EFFICACY OF INFUSING THERAPY IN INFANTS WITH PNEUMONIA

A.N.Uzunova, R.A.Dardzhania

Summary

The results of an impact of infusing therapy on haemostasis and complement system parameters in 35 children 1 month to 3 years old admitted to intensive care units with pneumonia complicated by the respiratory distress-syndrome of the adult type have been reported. The comparative analysis of two infusing therapy programmes was performed in the patients with hypocoagulation and active fibrinolysis or low anticoagulant activity. We applied two therapeutic complexes:

1. Glucose-containing mixture with fresh-frozen plasma;
2. Glucose-containing mixture with fresh-frozen plasma and Rheopolyglucin.

The results obtained showed that the infusing therapy normalizes significantly the parameters investigated. The glucose-containing mixture combined with fresh-frozen plasma and Rheopolyglucin is more effective.

Резюме

Представлены результаты влияния инфузионной терапии на показатели гемостаза и системы комплемента у 35 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет с пневмонией, осложненной респираторным дистресс-синдромом взрослого типа, госпитализированных в отделения интенсивной терапии и реанимации. Проведен сравнительный анализ двух программ инфузионной терапии у пациентов, гемостаз которых характеризовался гипокоагуляцией с активным фибринолизом и низкой антикоагулянтной активностью. Применяли 2 комплекса лечения:

1. Глюкозополаризующая смесь в сочетании со свежзамороженной плазмой;
2. Глюкозополаризующая смесь в сочетании со свежзамороженной плазмой и реополиглюкином.

В результате проведенных исследований выявлено, что метод инфузионной терапии оказывает существенное влияние на нормализацию показателей изучаемых систем. Более эффективным является применение глюкозополаризующей смеси в сочетании со свежзамороженной плазмой и реополиглюкином.

В понятие "пневмония" включается комплекс патологических процессов, развивающихся в респираторной ткани, с возможным поражением бронхов,

сосудистой системы и плевры. Европейское пульмонологическое общество предложило следующее определение термина: пневмония — это острое инфекционное

заболевание нижних отделов дыхательных путей, подтвержденное рентгенологическими методами.

С методологических позиций природу пневмонии следует оценивать как своеобразный динамический процесс взаимодействия микроорганизма (ассоциации микробов, их последовательности воздействия) и противоинфекционной защиты организма ребенка [6]. Преобладание того или иного микроба в качестве возбудителя пневмонии, кроме эпидемиологической обстановки, связано с возрастом больного, в связи с особенностями становления иммунитета у детей. Пневмонии, вызванные нозокомиальной флорой, которые по современным понятиям трактуются как госпитальные, внутрибольничные, отличаются клиническими проявлениями, в ряде случаев угрожающими жизни детей раннего возраста.

Среди наблюдавшихся нами 196 больных пневмонией в возрасте от 1 мес до 3 лет, поступающих по тяжести состояния в отделение интенсивной терапии и реанимации, у 55 (28%) детей был диагности-

рован респираторный дистресс-синдром взрослого типа. Диагноз "респираторный дистресс-синдром взрослого типа" при пневмонии ставился на основании отрицательных результатов гипероксидной пробы при использовании 50% концентрации кислорода (FiO_2 0,5) во вдыхаемой воздушно-кислородной смеси при спонтанной вентиляции легких через носовые катетеры и снижения коэффициента оксигенации ($p_a\text{O}_2/\text{FiO}_2$ менее 120 мм рт.ст.). Диагноз подтверждался рентгенологически признаками выраженного интерстициального и альвеолярного отеков: усиление и деформация легочного рисунка (94,2%), расширение сосудов с нечеткостью контуров (85,4%), отек горизонтальной междолевой плевры (32,7%), снижение пневматизации (16,6%), очаговоподобные тени (50,9%), сегментарные долевые отеки (21,8%), воздушная бронхограмма (9%).

Полученные нами в предыдущих исследованиях результаты свидетельствовали о ведущей роли в патогенезе респираторного дистресс-синдрома взрослого типа

Таблица 1

Влияние различных комплексов инфузионной терапии на состояние гемостаза при гипокоагуляции с активным фибринолизом и низкой антикоагулянтной активностью крови у детей с пневмонией, осложненной респираторным дистресс-синдромом взрослых

Показатели	До начала терапии (n=35)	Комплексы инфузионной терапии		Уровень значимости (достоверности)
		1-й (n=17)	2-й (n=18)	
Время рекальцификации, с	140,78±2,14	131,42±2,08	115,65±3,11	$p_2 < 0,05$
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	76,13±2,4	81,21±3,14	57,14±0,74	$p_2 < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
Степень тромботеста	III	III	IV	
Толерантность плазмы к гепарину, с	329,4±13,26	313,5±6,8	270,1±2,3	$p_2 < 0,05$ $p_{1-2} < 0,005$
Протромбиновый индекс, %	64,78±1,3	72,81±4,5	83,51±2,1	$p_2 < 0,05$
Концентрация фибриногена, г/л	2,06±0,7	2,11±0,21	2,3±0,5	
Масса фибрина, мг	9,22±0,6	11,08±0,42	13,7±0,51	$p_2 < 0,05$
Фибриноген В	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	
Этаноловый тест	"	"	"	
XIII фактор	40,33±0,82	44,18±1,3	64,5±2,3	$p_2 < 0,05$ $p_{1-2} < 0,005$
Фибринолитическая активность крови, %	27,36±0,9	20,6±0,58	15,14±0,81	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,005$ $p_{1-2} < 0,05$
Продукты деградации фибрина/фибриногена	++	+	-	
Антитромбин III, %	41,33±1,2	71,56±1,9	82,24±3,1	$p_1 < 0,005$ $p_2 < 0,001$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	56,13±1,37	104,6±3,5	186,81±5,8	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} < 0,01$

Примечание. Здесь и в табл.2: p_1 , p_2 – достоверность различий 1-й или 2-й групп с данными до начала терапии; p_{1-2} – достоверность различий между 1-й и 2-й группами.

при пневмонии у детей таких эффекторных систем организма, как системы комплемента и гемостаза [1,2,8].

В связи с этим нами была поставлена цель оценить влияние различных программ инфузионной терапии на показатели гемостаза и системы комплемента у детей с пневмонией, осложненной респираторным дистресс-синдромом взрослого типа.

Для достижения поставленной цели у 55 детей, у которых пневмония осложнилась респираторным дистресс-синдромом, проведено исследование гемостаза: определение времени рекальфикации (по методу *Bergerhof* и *Roka*, 1954), степени тромботеста (по *М.А.Котовицкой*, 1960), протромбинового индекса (*A.Quick*, 1966), концентрации фибриногена и массы фибрина (*Р.А.Рутберг*, 1961), активированного парциального тромбопластинового времени (*М.Larrien*, *A.C.Weiland* в модификации *З.С.Баркагана*, 1975), реакции на присутствие фибриногена В (*Н.Comine* и *R.Zyons* в модификации *В.П.Балуды и соавт.*, 1967), этанолового теста (*Н.Godal* в модификации *В.Г.Лычева*, 1975). Кроме того, определяли XIII фактор по *У.Саен* в модификации *В.П.Балуды и соавт.* (1980), продукты деградации фибрина/фибриногена иммуноферментным способом (*Г.А.Смоляницкий и соавт.*, 1982). Фибринолитическую активность крови (*Е.Kovalski*, 1959), толерантность плазмы к гепарину (*S.Sigg*, 1952), концентрацию антитромбина III в плазме крови (*Marvet* и *Winterstein* в модификации *Ю.Л.Кацадзе*, *М.А.Котовицкой*, 1982), количество тромбоцитов в периферической крови по Фонию. Для оценки системы комплемента, компонентов классического и альтернативного путей активации использовали методику *А.П.Красильникова* (1984), *С.А.Танака и соавт.* (1986).

Все исследования проведены до и после инфузионной терапии. Статистическая обработка полученных результатов проведена методом вариационного анализа с использованием критерия Стьюдента.

Принципиальным являлся выбор инфузионных сред. В последние годы в практике интенсивной терапии у детей широкое применение находят различные по механизму воздействия естественные и синтетические коллоидные растворы. Однако, учитывая патофизиологические основы респираторного дистресс-синдрома взрослого типа, перечень инфузионных сред, используемых при этой патологии, ограничен в связи с тем, что в этих ситуациях необходимо применять те растворы, которые в первую очередь способствуют купированию, а в дальнейшем нормализации острых расстройств гемодинамики, гемокоагуляционных и иммунных нарушений. К этим инфузионным средам следует отнести глюкозополяризующий раствор, реополиглюкин, свежемороженную плазму.

В качестве базисной инфузионной среды нами был выбран глюкозополяризующий раствор. Применение глюкозополяризующего раствора, как известно, обеспечивает регидратацию восстановления объема внутри- и внеклеточной жидкости, возникающую вследствие

потери воды в результате чрезмерной перспирации при выраженной одышке и наличии фебрильной температуры тела у больных пневмонией. Кроме того, благодаря содержанию в растворе глюкозы электролитов (K, Mg, Ca) и инсулина происходит улучшение клеточного метаболизма и сократительной способности миокарда, уменьшение пареза кишечника [7].

Нами было апробировано 2 комплекса инфузионной терапии у 35 детей, гемостаз которых характеризовался гипокоагуляцией с активным фибринолизом и низкой антикоагулянтной активностью крови: 1) глюкозополяризующий раствор и свежемороженная плазма у 17 больных; 2) глюкозополяризующий раствор, свежемороженная плазма и реополиглюкин у 18 детей.

Выбор в качестве инфузионной среды свежемороженную плазму связан с ее способностью нормализовать коллоидно-осмотическое давление, купировать активность протеолитических ферментов, играющих не последнюю роль в прогрессировании респираторного дистресс-синдрома взрослого типа. Кроме того, свежемороженная плазма содержит в большом количестве антитела, компоненты комплемента, фибронектин, все факторы про- и антикоагулянтного звена гемостаза [3,5].

Оправданность включения реополиглюкина в программу инфузионной терапии заключается в его свойствах уменьшать процесс микротромбообразования, агрегацию форменных элементов крови, секвестрацию и гиповолемию. Известно, что инфузия реополиглюкина вызывает уменьшение повреждения интерстиция легких, улучшение их дыхательной функции [4,9].

Влияние изучаемых комплексов инфузионной терапии на состояние гемостаза в стадии гипокоагуляции с активным фибринолизом и низкой антикоагулянтной активностью крови у больных пневмонией, осложненной респираторным дистресс-синдромом взрослого типа, представлено в табл.1.

Как видно из табл.1, более выраженный эффект на увеличение прокоагулянтной активности гемостаза оказывало применение 2-го комплекса инфузионной терапии. Особенно это касается изменений показателей активированного парциального тромбопластинового времени, протромбинового индекса и XIII фактора. Достоверно уменьшались лабораторные признаки патологического фибринолиза (фибринолитическая активность крови, продукты деградации фибрина/фибриногена). Увеличение концентрации антитромбина III практически в одинаковой степени происходило под влиянием обоих комплексов инфузионной терапии. Количество тромбоцитов увеличивалось в периферической крови с $56,13 \pm 1,37$ до $186,81 \pm 5,8 \cdot 10^9 / \text{л}$ при инфузии 2-го комплекса.

Влияние различных комплексов инфузионной терапии на систему комплемента у детей с пневмонией, осложненной респираторным дистресс-синдромом взрослого типа, представлено в табл.2.

Положительный эффект на состояние системы комплемента в отличие от 1-го, оказывал 2-й комплекс

Влияние различных комплексов инфузионной терапии на систему комплемента у детей с пневмонией, осложненной респираторным дистресс-синдромом взрослых

Показатели	До начала терапии (n=35)	Комплексы инфузионной терапии		Уровень значимости (достоверности)
		1-й (n=17)	2-й (n=18)	
Общая гемолитическая активность комплемента CH_{50} , усл.ед.	78,2±2,31	74,08±2,51	57,32±2,18	$p_2 < 0,05$
Компоненты классического и альтернативного путей активации комплемента, 10^8 ед. эфф. молекул:				
C1	160,4±8,5	174,4±8,2	161,21±9,1	
C2	103±6,8	159,1±5,9	154,15±5,15	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
C3	166,2±6,2	159,1±8,2	130,2±7,7	$p_2 < 0,05$
C4	181,4±6,5	179,7±9,1	191,6±9,5	
C5	228,7±5,3	217,5±5,7	152,91±8,7	$p_2 < 0,01$ $p_{1-2} < 0,05$
B	7,9±0,61	13,8±0,84	16,3±1,01	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
D	6,5±0,73	12,7±0,73	14,7±0,82	$p_1 < 0,005$ $p_2 < 0,001$
общая активность	5,7±0,49	17,1±0,69	19,2±0,66	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

инфузионной терапии. Только применение глюкозополяризирующего раствора, свежезамороженной плазмы и реополиглокина способствовало снижению общей гемолитической активности комплемента CH_{50} и активности компонентов C3, C5 классического пути. Одновременно наблюдалось значительное увеличение уровня компонентов альтернативного пути комплемента: B, D и общая комплементарная активность.

Водная нагрузка с учетом возрастных суточных потребностей у наблюдаемых нами больных пневмонией составляла 61–80%, из них 51–75% назначали внутривенно. Улучшение клинко-рентгенологической картины при применении 2-го комплекса наступало в среднем на 4–6-е сутки госпитализации в отделение реанимации, а при использовании 1-го комплекса — на 5–8-е сутки.

Таким образом, как следует из результатов исследований, метод инфузионной терапии оказывал существенное влияние на нормализацию показателей систем гемостаза и комплемента при пневмонии, осложненной респираторным дистресс-синдромом взрослого типа. У детей с респираторным дистресс-синдромом взрослого типа при пневмонии положительный терапевтический эффект был получен при инфузии глюкозополяризирующего раствора в сочетании со свежезамороженной плазмой и реополигло-

кином по сравнению с инфузией, не содержащей в программе терапии реополиглокин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дарджания Р.А. Респираторный дистресс-синдром при острой пневмонии у детей раннего возраста. В кн.: 3-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Резюме докл. СПб; 1992. 634 С.
2. Дарджания Р.А., Узунова А.Н. Клинико-рентгенологические признаки диагностики респираторного дистресс-синдрома взрослых при пневмонии у детей. Педиатрия 1997; 3: 49–52.
3. Дмитриев В.В. Эффективность использования свежезамороженной плазмы при гнойно-воспалительных заболеваниях у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Там же 1991; 1: 109–110.
4. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1989.
5. Чучалин А.Г. (ред.) Иммунокоррекция в пульмонологии. М.: Медицина; 1989.
6. Коваленко В.Л. Диагноз в клинической медицине. Челябинск; 1996.
7. Папаян А.В., Цыбульский Э.К. Острые токсикозы в раннем детском возрасте. Л.: Медицина; 1984.
8. Узунова А.Н., Дарджания Р.А., Гонцов А.А. Роль гемокоагуляционных нарушений в патогенезе. Педиатрия 1991; 4: 32–35.
9. Шестаков В.А., Полушина Т.В., Александрова Н.П. и др. К вопросу о механизме действия реополиглокина. Пробл. гематол. 1976; 9: 21–25.

Поступила 05.12.01

Е.В. Сорокина

РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ИХ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРИ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

THE RATIONAL APPLICATION OF ANTIBIOTICS ON THE BASIS OF THEIR PHARMACOKINETICS IN INFANTS WITH PNEUMONIA

E.V. Sorokina

Summary

Study results of pharmacokinetics of Sizomycine and Amikacin aminoglycozyde antibiotics in infants with severe pneumonia have been shown. It was revealed that the pharmacokinetics of these drugs depends on the patients' condition severity. A significant individual variability of the antibiotics' pharmacokinetics was found that requires their individual dosage. The pharmacokinetic variability is due to "patient's factors". A multiple correlation analysis demonstrated quantitative relationships between pharmacokinetic parameters and such the "patient's factors" as body weight, leukocytes amount, red blood cells sedimentation rate, hematocrit, creatinine and urea serum concentrations, oxygen and carbon dioxide blood partial pressures. An individual prediction of pharmacokinetic parameters, e.g. a total clearance of creatinine according to the "patient's factors" is the basis for the initial calculation of the antibiotic individual dose when it is important to determine the optimal dose quickly.

Резюме

Представлены результаты изучения фармакокинетики антибиотиков-аминогликозидов сизомицина и амикацина у детей раннего возраста с тяжелыми формами острой пневмонии. Установлено, что фармакокинетика этих антибиотиков зависит от тяжести состояния больных. Выявлена выраженная индивидуальная вариабельность фармакокинетики сизомицина и амикацина у больных, что диктует необходимость индивидуализации режимов дозирования антибиотиков. Вариабельность фармакокинетики обусловлена "факторами больного". Множественный корреляционный анализ выявил количественные связи между параметрами фармакокинетики и такими "факторами больного", как масса тела, количество лейкоцитов, СОЭ, величина гематокрита, содержание креатинина и мочевины в сыворотке, парциальное давление кислорода и углекислого газа в крови. Прогнозирование индивидуальных значений фармакокинетических параметров, например общего клиренса аминогликозида по "факторам больного", является основой для расчета индивидуальной дозы препарата на начальном этапе антибиотикотерапии, когда необходимо быстро определить оптимальную его дозу.

При бронхолегочных заболеваниях у детей широко используются самые различные антибиотики. Рациональное применение антибиотиков в педиатрической пульмонологической клинике предусматривает не только выбор препарата с учетом этиологии инфекционно-воспалительного процесса, но и определение оптимального режима антибиотикотерапии. Режим дозирования антибиотика во многом зависит от фармакокинетики лекарственного средства [1,3,6,10,12,13,17].

Понятие "фармакокинетика", как известно, определяет судьбу препарата в организме — его всасывание, распределение, метаболизм, выведение, а его концентрация в крови суммарно отражает эти процессы. Концентрация антибиотика в крови и очаге

инфекции должна обеспечивать терапевтический эффект и не вызывать токсического проявления. Фармакокинетика лекарственного препарата может быть описана с помощью ряда параметров [2].

Константа скорости элиминации (Kel) характеризует скорость исчезновения препарата из организма путем биотрансформации и выведения.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) — время, которое необходимо для уменьшения вдвое концентрации препарата в крови. Период полувыведения зависит от константы скорости элиминации: $T_{1/2} = 0,693 / Kel$.

Площадь под кривой концентрация — время (AUC) — площадь фигуры, ограниченной осями ординат и фармакокинетической кривой. AUC отражает

количество вещества, поступившего в кровь после однократного введения лекарственного препарата. AUC связана с другими фармакокинетическими параметрами — интегральной средней концентрацией, объемом распределения, общим клиренсом.

Интегральная средняя концентрация ($\bar{C}$) наилучшим образом характеризует действующую концентрацию для больного и определяется отношением площади под кривой концентрация—время к интервалу дозирования: $\bar{C} = AUC/T$.

Общий клиренс препарата (Cl_T) характеризует скорость очищения плазмы крови от лекарственного препарата независимо от механизмов элиминации. Общий клиренс определяется отношением разовой дозы (при условии 100% поступления препарата в кровь) к площади под кривой концентрация — время: $Cl_T = D/AUC$.

Объем распределения препарата (V_d) определяет гипотетический объем биологических жидкостей, в которых концентрация лекарственного средства равна его концентрации в сыворотке крови. Объем распределения препарата определяется отношением общего клиренса к константе элиминации: $V_d = Cl_T / Kel$.

На фармакокинетику антибиотиков оказывают влияние физико-химические свойства препаратов, возрастные физиологические особенности, а также различные клинко-функциональные факторы, определяющие состояние больного.

Важной проблемой антибиотикотерапии является выбор оптимальной дозы препарата. Однако проведение фармакокинетических исследований и использование их результатов для расчетов режимов дозирования представляет собой серьезную проблему, особенно в педиатрической практике, так как у детей индивидуальная вариабельность фармакокинетики значительно выше, чем у взрослых [9,13,15]. Поэтому при введении препарата в одинаковой дозе (в мг/кг) его концентрация в крови у одного ребенка может быть во много раз выше, чем у другого. Такие непредсказуемые колебания концентраций могут быть чреваты недостаточной эффективностью или небезопасностью.

Особенно важно обеспечить оптимальный режим введения препаратов, имеющих малый диапазон между терапевтической и токсической концентрациями.

Возможность развития серьезных побочных эффектов, как ото- и нефротоксичность, нервно-мышечная блокада, требует терапевтического мониторинга антибиотиков-аминогликозидов, особенно у детей раннего возраста [8,16]. Для гентамицина, тобрамицина, сизомицина, нетилмицина значения максимальной (пиковой) концентрации должны быть не более 10 мкг/мл, минимальной (перед введением очередной дозы) — не более 2 мкг/мл, для амикацина эти концентрации составляют 30 и 10 мкг/мл, для изепамицина — 40 и 5 мкг/мл соответственно [7,11,14].

Одним из путей преодоления нежелательных последствий является разработка режимов дозирования,

при которых концентрация препарата у больного должна находиться строго в заданном диапазоне, что чрезвычайно важно для педиатрической практики.

Такой подход был реализован в нашей клинике Г.Ф.Панковой и А.А.Фирсовым при разработке режима внутривенного введения ампициллина детям раннего возраста, больным тяжелой пневмонией. Этот режим предусматривал комбинацию внутривенной инфузии антибиотика с одновременным струйным введением в нагрузочной дозе. Для этого были рассчитаны параметры двухчастевой модели фармакокинетики ампициллина у детей раннего возраста. Использование этих расчетов позволило поддерживать концентрацию препарата у детей, больных пневмонией, на заданном терапевтическом уровне (между 5 и 15 мкг/мл) [4].

При клинической апробации режима последовательных инфузий тобрамицина и сизомицина оказалось, что фактические уровни препаратов в большинстве случаев находились в желаемом диапазоне (2–8 мкг/мл) [5]. Вместе с тем даже при введении в этом режиме концентрации аминогликозидов у отдельных больных находились вне пределов терапевтического диапазона.

Наши исследования, проведенные совместно с проф. А.А.Фирсовым, показали, что у детей раннего возраста, больных тяжелой пневмонией и лечившихся в отделении реанимации, фармакокинетические профили этих препаратов очень вариабельны. При этом, несмотря на одинаковую дозу сизомицина (1 мг/кг), вводимую при 30-минутной инфузии, максимальный уровень антибиотика в сыворотке крови варьировал в 20-кратном диапазоне (от 2,4 до 48,3 мкг/мл). Выраженную вариабельность фармакокинетики сизомицина отражали большие значения

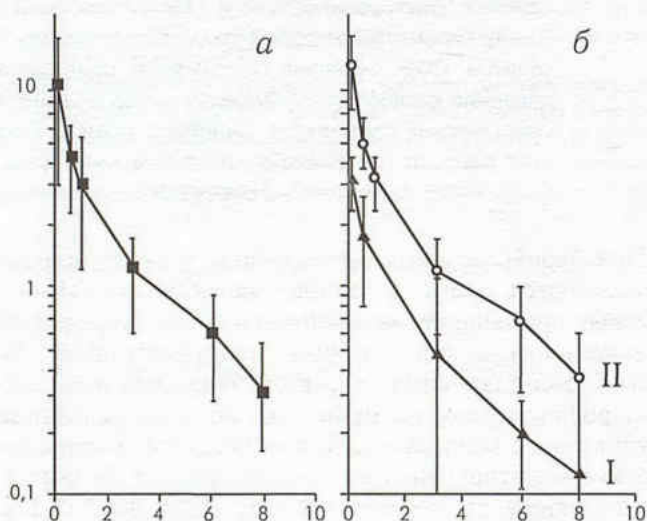


Рис.1. Усредненные фармакокинетические профили сизомицина в сыворотке крови при внутривенном введении.

а — все больные ($n=20$); б — больные в тяжелом (I, $n=4$) и критическом (II, $n=16$) состоянии. Здесь и на рис.5: по оси абсцисс — время окончания инфузии, ч; по оси ординат — концентрация, мкг/мл.

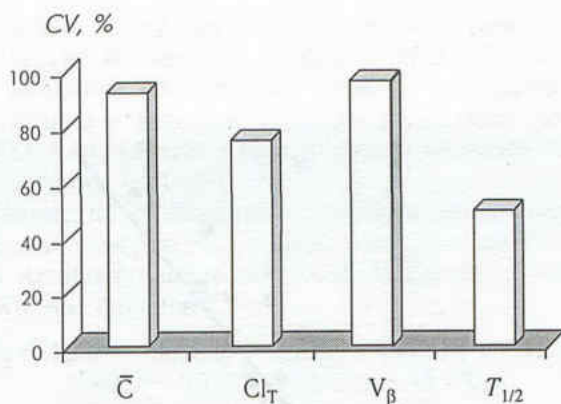


Рис.2. Коэффициенты вариации (CV) фармакокинетических параметров сизомицина у всех обследованных больных ($n=20$).

Здесь и на рис.3: $\bar{C}$ — интегральная средняя концентрация; Cl_T — общий клиренс; V_β — кинетический объем распределения; $T_{1/2}$ — период полувыведения.

доверительных интервалов концентраций (рис.1, а), а также коэффициенты вариации фармакокинетических параметров (рис.2). При этом разброс значений интегральной средней концентрации, общего клиренса, кинетического объема распределения, как видно из рис.2, был значительным, а варибельность значений периода полувыведения была наименьшей. Было отмечено, что при разделении больных на группы в зависимости от тяжести состояния уровень сизомицина у детей, находившихся в крайне тяжелом (критическом) состоянии, был значительно выше на всем протяжении интервала дозирования. При этом даже средняя величина максимальной концентрации превышала терапевтические значения (рис.1, б). Эти данные свидетельствуют о риске создания потенциально токсических концентраций аминогликозидов у больных, находящихся в критическом состоянии. Поэтому увеличение дозы антибиотиков у крайне тяжелых больных не оправдано.

Различия в фармакокинетических профилях сизомицина у больных, находившихся в тяжелом и критическом состоянии, нашли свое отражение в фарма-

кокинетических параметрах. У детей в критическом состоянии интегральная средняя концентрация сизомицина была в 2,5 раза выше, а общий клиренс и кинетический объем распределения — ниже (в 2,4 и 2,8 раза соответственно), чем у больных в тяжелом состоянии (рис.3). Отмеченное уменьшение кинетического объема распределения у крайне тяжелых больных связано со снижением у них количества внеклеточной жидкости, что характерно для детей с выраженным токсикозом и эксикозом [1]. Примечательно, что тяжесть состояния детей практически не влияла на продолжительность периода полувыведения сизомицина ($2,65 \pm 1,65$ и $2,78 \pm 2,54$ ч соответственно), что обусловлено однонаправленными изменениями клиренса и объема распределения. Поэтому коррекция режима дозирования у больных в критическом состоянии должна быть направлена на снижение дозы антибиотика (до 0,75 мг/кг) при сохранении 8-часового интервала дозирования.

Вместе с тем после распределения больных на 2 группы в зависимости от тяжести состояния индивидуальная варибельность фармакокинетики аминогликозида внутри каждой группы оставалась весьма значительной, хотя была выражена в меньшей степени. Для выяснения возможных причин указанной варибельности индивидуальные значения $\bar{C}$ были сопоставлены с некоторыми показателями функционального состояния почек и гемодинамики, одновременно для больных обеих групп (рис.4). Это позволило установить статистически достоверные парные корреляции между $\bar{C}$ сизомицина и уровнем остаточного азота (коэффициент корреляции $r=0,56$), а также между $\bar{C}$ и гематокритным числом ($r=0,66$). Примечательно, что множественный корреляционный анализ индивидуальных значений $\bar{C}$ по совокупности этих двух "факторов больного" (уровню остаточного азота и гематокриту) привел к заметному повышению коэффициента корреляции ($r=0,74$), что подтверждает влияние "факторов больного" на фармакокинетику препарата. Очевидно, что комплексный учет этих факторов надежнее учета каждого из них в отдельности.

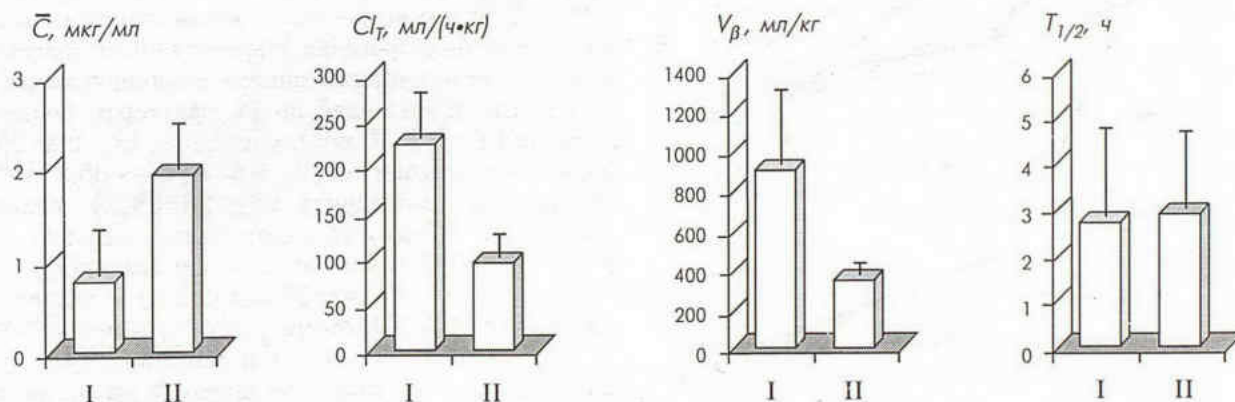


Рис.3. Средние значения фармакокинетических параметров сизомицина при его внутривенном введении и соответствующие доверительные интервалы ($p>0,95$) у больных в тяжелом (I) и критическом (II) состоянии.

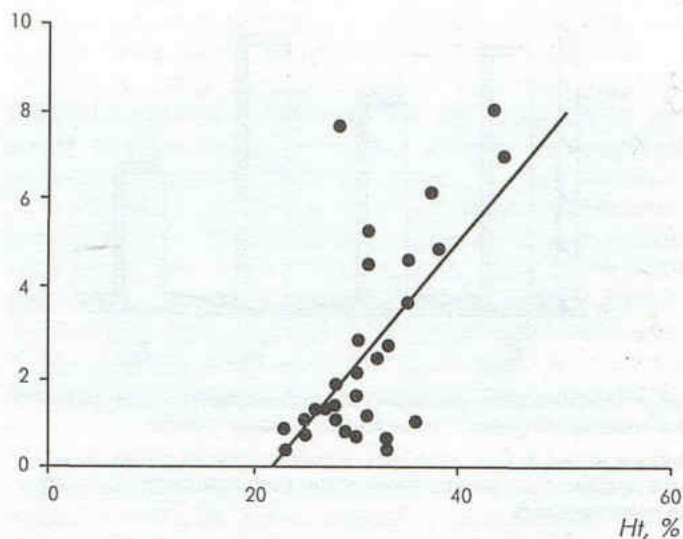
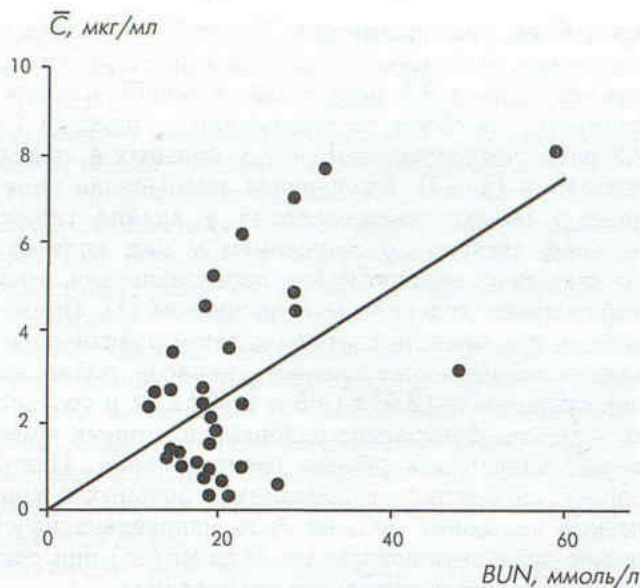


Рис.4. Связи между интегральной средней концентрацией ($\bar{C}$) сизомицина, уровнем остаточного азота (BUN) и гематокритом (Ht) у больных ($n=35$).

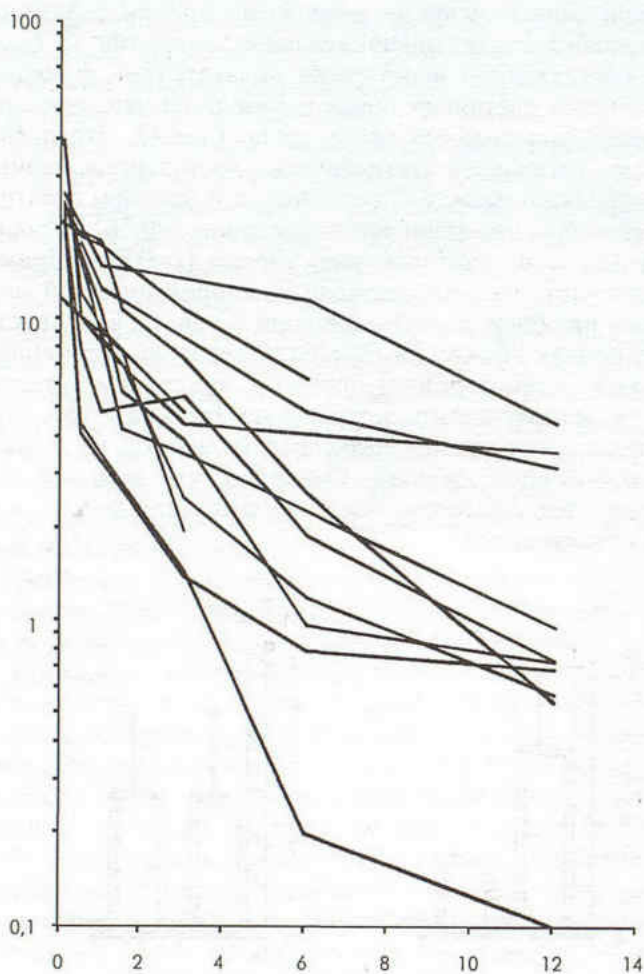


Рис.5. Индивидуальные фармакокинетические профили амикацина в сыворотке крови детей после внутривенной инфузии в дозе 7,5 мг/кг.

Возможности рассматриваемого подхода анализировались при изучении фармакокинетики амикацина после его внутривенной инфузии детям, находившимся в крайне тяжелом (критическом) состоянии. Фармакокинетические профили амикацина у обследованных больных также характеризовались выраженной индивидуальной вариабельностью, несмотря на одинаковую тяжесть состояния и полученную дозу антибиотика (7,5 мг/кг). При этом колебания уровня антибиотика в сыворотке крови, отмеченные через 5 мин и 6 ч после прекращения инфузии, были соответственно 12- и 60-кратными (рис.5).

Выраженность индивидуальных различий в фармакокинетике амикацина отражали и колебания значений параметров общего клиренса Cl_T ($130,6 \pm 20,52$ мл/(ч·кг)), стационарного объема распределения V_{ss} ($582 \pm 113,94$ мл/кг), среднего времени удержания MRT ($5,21 \pm 0,94$ ч), периода полувыведения $T_{1/2}$ ($5,025 \pm 0,975$ ч). Наибольшей индивидуальной вариабельностью характеризовались параметры AUC , V_{ss} и $T_{1/2}$, несколько меньшей — MRT , наименьшей — Cl_T . С целью выявления причин отмеченной вариабельности был проведен множественный корреляционный и регрессионный анализ индивидуальных значений этих показателей по 11 “факторам больного”: возрасту (X_1 ; 1,5–36 мес), массе тела (X_2 ; 2,3–20 кг), количеству лейкоцитов (X_3 ; $6,6 \cdot 10^9$ /л — $35,2 \cdot 10^9$ /л), показателю гематокрита (X_4 ; 26–39%), величине СОЭ (X_5 ; 2–67 мм/ч), центрального венозного давления (X_6 ; 60–220 мм вод. ст.), парциальному давлению кислорода (X_7 ; 42–83 мм рт.ст.) и углекислого газа в крови (X_8 ; 24–50 мм рт.ст.), уровню креатинина (X_9 ; 50–116 мкмоль/л) и мочевины (X_{10} ; 3,33–9,99 ммоль/л) в сыворотке крови, а также ее осмолярности (X_{11} ; 247–320 мосм/кг). Коэффициент множественной корреляции между общим клиренсом

амикацина и 8 "факторами больного" (масса тела, количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, величина гематокрита, содержание в сыворотке креатинина и мочевины, парциальное давление кислорода и углекислого газа в крови) оказался наиболее высоким ($r=0,97$).

Совместно с фармакокинетиками было получено уравнение регрессии, которое позволяет прогнозировать индивидуальные значения клиренса по этим 8 "факторам больного":

$$Cl'_T = 1948 - 26,4X_2 - 4,6X_3 - 1295X_4 - 11,1X_5 - 6,8X_7 - 25,3X_8 - 9,8X_9 - 19,1X_{10}.$$

Прогнозирование индивидуальных значений общего клиренса амикацина по этому уравнению характеризовалось не только высокой точностью. Но и минимальной смещенностью. Как видно на рис.6, индивидуальные значения общего клиренса, рассчитанные по фармакокинетическим данным и прогнозируемые по "факторам больного", практически совпадают. Рассеяние точек вокруг "нулевой линии" (биссектрисы угла) достаточно равномерно.

Знание величины общего клиренса позволяет рассчитать индивидуальную дозу амикацина по следующей используемой в фармакокинетике формуле (Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А., 1980) [2]:

$$D_i = D_p \cdot Cl_i / Cl_p,$$

где D_i и D_p — соответственно индивидуальная и стандартная (7,5 мг/кг) дозы, а Cl_i и Cl_p — индивидуальное и среднее (131 мл/(ч·кг)) значения клиренса, установленные в настоящем исследовании.

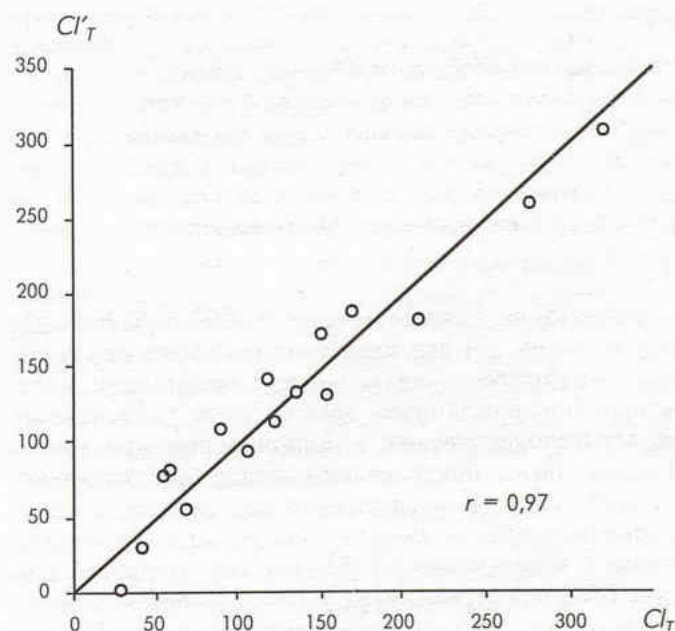


Рис.6. Взаимосвязь индивидуальных значений общего клиренса амикацина (мл/(ч·кг)), рассчитанных по фармакокинетическим данным (Cl_T) и по "факторам больного" (Cl'_T).

Предложенный подход значительно надежней попыток прогнозирования фармакокинетических параметров по какому-либо одному "фактору больного", поскольку позволяет полнее учитывать индивидуальные особенности больного. Конечно, по мере нормализации состояния больного связь между "факторами больного" и фармакокинетическим параметром будет неизбежно утрачена. Тем не менее возможность расчета индивидуального режима дозирования по "факторам больного" имеет особое значение на начальном этапе лечения, когда необходимо быстро определить оптимальную дозу препарата и предотвратить возможность развития тяжелых токсических реакций. Дальнейшая индивидуализация режима дозирования может быть обеспечена путем определения концентрации аминогликозидов в крови (фармакокинетический мониторинг). Оба подхода не следует противопоставлять друг другу, поскольку они представляют собой 2 последовательных этапа индивидуализации дозирования.

Установление корреляции между фармакокинетическими параметрами и характеристиками состояния детей подчеркивает принципиальную возможность опосредованной индивидуализации дозирования аминогликозидов не только при хронических нарушениях метаболизма или функций выделения (например, при хронической почечной недостаточности), но и при транзиторных изменениях этих функций у детей.

Следует подчеркнуть, что особенности фармакокинетики сизомицина и амикацина при пневмонии у детей раннего возраста, обусловленные крайней тяжестью состояния, имеют, по-видимому, общее значение. Можно предположить, что подобные фармакокинетические ситуации имеют место и при использовании других антибиотиков в периоды крайней тяжести больных. Это свидетельствует о необходимости пересмотра дозировок лекарственных средств в критических состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каганов С.Ю., Вельтищев Ю.Е. (ред.) Пневмонии у детей. М.: Медицина; 1995.
2. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика: (Руководство). М.: Медицина; 1980.
3. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Антибиотики: клиническая фармакология. Смоленск; 1994.
4. Фирсов А.А., Панкова Г.Ф. Клиническая фармакокинетика и оптимальный режим внутривенного введения ампициллина у детей. Антибиотики 1981; 2: 114-118.
5. Фирсов А.А., Панкова Г.Ф. Создание заданной концентрации тобрамицина и сизомицина в крови детей раннего возраста путем внутривенной инфузии антибиотиков в расчетном режиме. Там же 1982; 11: 30-35.
6. Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. М.: Ньюдиамед-АО; 1997.
7. Chuck S.K., Raber S.R., Rodvold K.A., Areff D. National survey of extended-interval aminoglycoside dosing. Clin. Infect. Dis. 2000; 30 (3): 433-439.
8. Fanos V., Cataldi L. Antibacterial-induced nephrotoxicity in the newborn. Drug Saf. 1999; 20 (3): 245-267.

9. Garraffo R. Optimal adaptive control of pharmacodynamic effects with aminoglycoside antibiotics: a required approach for the future. *Int. J. Biomed. Comput.* 1994; 36 (1-2): 43-57.
10. Kollef M.N. Ventilator-associated pneumonia: the importance of initial empirical antibiotic selection. *Infect. Med.* 2000; 17 (4): 278-283.
11. Langlass T.M., Mickle T.R. Standard gentamicin dosage regimen in neonates. *Am. J. Hlth Syst. Pharm.* 1999; 56 (5): 440-443.
12. Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., eds. Principles and practice of pediatric infectious diseases. New York; 1997.
13. Routledge P.A. Pharmacokinetics in children. *J. Antimicrob. Chemother.* 1994; 34 (suppl. A): 19-24.
14. Tod M., Padoin C., Petitjean O. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of isepamicin. *Clin. Pharmacokinet.* 2000; 38 (3): 205-223.
15. Toyonaga Y. Pharmacokinetics of antibiotics in children. *Acta Paediatr. Jpn.* 1997; 39 (1): 114-123.
16. Vogel F. Sequential therapy in the hospital management of lower respiratory infections. *Amer. J. Med.* 1995; 99 (6b): 9-14.
17. Yurdakok M. Antibiotic use in neonatal sepsis. *Turk. J. Pediatr.* 1998; 40 (1): 17-33.

Поступила 05.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.233+616.24]-007.17-036.1

А.В.Богданова, Е.В.Бойцова, С.В.Старевская, С.Д.Попов, Г.Л.Мурыгина

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТЕЧЕНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

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

CLINICAL FEATURES AND COURSE OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

A.V.Bogdanova, E.V.Boitsova, S.V.Starevskaya, S.D.Popov, G.L.Murygina

Summary

Clinical and radiological features, bronchial inflammation, the immunological status, and prognosis were studied in 96 children with bronchopulmonary dysplasia aged from 1 month to 7 years. These characteristics were found to be relevant to the disease severity. The severe form of the pathology can transform to the chronic bronchiolitis. An analysis of the autopsy results of 9 children died from the bronchopulmonary dysplasia at the age of 6-23 days demonstrated the disease signs at the 6th day of the life.

Резюме

Изучались клинические и рентгенологические симптомы, характер воспаления в бронхах, иммунологический статус и прогноз у 96 детей с бронхолегочной дисплазией в возрасте от 1 мес до 7 лет. Установлено, что клинические и рентгенологические признаки, выраженность воспалительных изменений слизистой, иммунологические особенности и прогноз определяются тяжестью течения болезни. У детей с тяжелой формой возможно формирование хронического бронхиолита. Анализ результатов аутопсии 9 детей, умерших от бронхолегочной дисплазии в возрасте 6-23 дней, подтвердил наличие признаков болезни уже на 6-й день жизни.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — хроническая обструктивная болезнь детей раннего и дошкольного возраста, представляющая серьезную клиническую и практическую проблему вследствие тяжести заболевания, увеличивающегося числа больных, а также недостаточного знакомства врачей-педиатров, неонатологов, пульмонологов с указанной проблемой. Значительный рост числа больных БЛД связан с лучшей выживаемостью маловесных детей в результате реанимационных достижений, а именно, с более широким применением современных технологий при проведении вентиляционной поддержки новорожденным с различными вариантами синдрома дыхательных расстройств (СДР).

Заболевание впервые описано в 1967 г. *W.H.Northway и соавт.* [8] как следствие синдрома дыхательных расстройств и механической вентиляции маловесных новорожденных. Диагностика базировалась на рентгенологических и клинических критериях. Позднее были представлены эпидемиологические, этиологические и морфологические данные, создана экспериментальная модель, предложены протоколы лечения заболевания [3-5]. По современным данным, БЛД обнаруживается у 15-38% детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 г и нуждавшихся в искусственной вентиляции по поводу респираторного дистресс-синдрома новорожденных, и считается 2-м по частоте хроническим бронхо-

легочным заболеванием детского возраста после бронхиальной астмы [7].

Морфологическими признаками этой патологии являются облитерирующий бронхиолит, плоская метаплазия реснитчатого эпителия и гипертрофия гладких мышц бронхов, участки ателектазов и эмфизематозное вздутие легких [6]. Клинически заболевание проявляется симптомами бронхиальной обструкции различной степени, усиливающейся при наложении вирусной инфекции. Рентгенологические изменения включают признаки вздутия легких, дистелектазы, фиброзные изменения. Нередко поражается сердечно-сосудистая система (гипертензия малого круга кровообращения, легочное сердце), нарушается физическое развитие ребенка.

В отечественной литературе сведения о БЛД единичны. Как самостоятельная нозологическая форма эта патология была включена в новую классификацию бронхолегочных заболеваний только в 1995 г. и определена как хроническое заболевание, развивающееся вследствие поражения легких при проведении жестких режимов вентиляции с высокими концентрациями кислорода у новорожденных детей [1]. До настоящего времени заболевание малознакомо практически врачам, и диагноз БЛД детям часто не ставится вообще или ставится с опозданием, что приводит к неправильному лечению, а нередко даже определяет неблагоприятный исход болезни.

Длительно наблюдались (1992–2000 гг.) 96 детей, родившихся с массой тела от 600 до 2300 г, на сроке 30–32 нед, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) от 7 дней до 3,5 мес. Среди больных преобладали мальчики (65), возраст детей был от 1 мес до 7 лет. Диагноз БЛД основывался на анамнестических и клинических данных: ИВЛ и кислородозависимость (не менее 28 сут) в периоде новорожденности, длительно персистирующие респираторные симптомы [2,21]. Проводились рентгенологическое исследование грудной клетки и эхокардиография в динамике, цитоморфологическое и микробиологическое исследование бронхиальных смывов в разные фазы болезни на протяжении нескольких лет, иммунологическое исследование крови (общее количество Т-лимфоцитов, определение фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов, содержание иммуноглобулинов классов А, М, G). Изучались результаты аутопсии 9 детей, умерших от БЛД в возрасте 6–23 дней. Статистическая обработка результатов осуществлялась на персональном компьютере с помощью программы "Statgraf".

Изучение течения пре- и интранатального периода у больных наблюдаемой группы установило, что у матерей детей с БЛД чаще, чем в популяции, выявлялись урогенитальные инфекции ($p < 0,05$) и угроза прерывания беременности на ранних сроках ($p < 0,05$), у 19 (20%) матерей в родах использовали акушерское пособие. Дети рождались в тяжелом и крайне тяжелом состоянии с признаками синдрома

дыхательных расстройств, что определяло применение ИВЛ. В периоде новорожденности отмечали тахипноэ, цианоз, кислородозависимость в течение 28 дней и более, стойкие физикальные изменения в легких (ослабление дыхания, удлинение выдоха, сухие свистящие хрипы, влажные мелкопузырчатые хрипы и крепитация). Рентгенологические симптомы характеризовались выраженной изменчивостью. В раннем периоде у половины детей на рентгенограммах определяли признаки болезни гиалиновых мембран ("воздушная" бронхограмма, ателектазы и дистелектазы на фоне выраженного интерстициального отека). Часто встречались симптомы утечки воздуха (интерстициальная эмфизема, пневмомедиастинум, пневмоторакс).

После окончания ИВЛ и кислородотерапии болезнь протекает волнообразно. При наложении респираторной вирусной инфекции значительно нарастала степень дыхательной недостаточности, в основном за счет обструктивного синдрома, усиливался постоянный малопродуктивный кашель, в ряде случаев требовалась интенсивная терапия или даже реанимационное пособие. У всех детей определяли поражение нервной системы, обычно в виде перинатальной энцефалопатии.

Наблюдение за детьми позволило выявить легкое, тяжелое и среднетяжелое течение болезни. Легкое течение отмечено у 10 детей и характеризовалось отсутствием тахипноэ в покое, аускультативных изменений в легких, которые обычно появлялись при присоединении вирусной инфекции. Не отмечали отставание в физическом развитии детей и легочное сердце. Рентгенологическое исследование грудной клетки выявляло умеренные признаки вздутия (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер до пересечения с диафрагмой не превышает 14–15,5). При среднетяжелом течении (52 ребенка) тахипноэ появлялось при физической нагрузке (плач, беспокойство, кормление) и вирусной инфекции. При аускультации легких симптомы обструкции были выражены умеренно и нарастали при вирусной инфекции. Дети несколько отставали в физическом развитии. При инструментальном исследовании у части больных обнаруживались признаки легочного сердца. При рентгенографии грудной клетки имелось вздутие легочной ткани (повышение прозрачности и обеднение легочного рисунка, сумма счета по передним и задним отрезкам ребер не превышает 15,5–17), выявлялись участки локального пневмосклероза, у части детей имелась кардиомегалия. У детей с тяжелым течением БЛД (25 больных) наблюдали тахипноэ в покое, усиливающееся при физической нагрузке и вирусной инфекции. Дети значительно отставали в физическом развитии, аускультативные симптомы обструкции были выражены, кроме обычных симптомов обнаруживали резкое ослабление дыхания. Эхокардиография выявляла признаки легочного сердца (легочную гипертензию,

дилатацию и гипертрофию правого желудочка). При рентгенологическом исследовании наблюдалось значительное вздутие (счет по ребрам 17 и более), распространенное повышение прозрачности и обеднение легочного рисунка, буллы, множественные участки пневмосклероза, ателектазов, дистелектазов, перибронхиальные изменения, кардиомегалия, взбухание ствола легочной артерии.

Известно, что БЛД характеризуется значительными воспалительными изменениями слизистой оболочки дыхательных путей и повреждением мерцательного эпителия. В цитограммах бронхиальных смывов у большинства детей, независимо от тяжести болезни, в первые 6 мес выявлялась выраженная метаплазия мерцательного эпителия. Пласты дедифференцированного метаплазированного эпителия были обнаружены у половины детей в возрасте до 1 года со средней и тяжелой степенью болезни. В дальнейшем, в течение 3 лет и более наблюдения при цитоморфологическом исследовании больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания отмечались признаки активного хронического воспаления слизистой оболочки дыхательных путей: содержание нейтрофилов и лимфоцитов было увеличено в несколько раз (рис.1). Оценивая результаты микробиологического исследования, нам не удалось отчетливо подтвердить значимость бактериальной флоры в течение болезни. При среднетяжелом течении пневмопатогенная флора (*S. pneumoniae*) выделялась только у 30% детей, в случае тяжелого течения — у 52% (в том числе 8% приходилось на *St. aureus* и условно-патогенную флору).

Оценка показателей иммунитета у больных позволила отметить, что уровни IgM и IgG у всех больных соответствовали нормальным значениям при умеренном снижении содержания общего числа Т-лимфоцитов. Количество IgA у детей со среднетяжелой дисплазией было достоверно повышенным, а при тяжелой — достоверно сниженным ($p_{1-2} < 0,01$) (рис.2). При изучении показателей фагоцитоза установлено, что фагоцитарная активность моноцитов и в большей

степени нейтрофилов была несколько ниже в группе детей с тяжелым течением заболевания, однако достоверного различия с нормой не обнаружено.

Изучение результатов аутопсии детей, родившихся с массой тела 1000–1500 г, находившихся на ИВЛ с концентрацией кислорода от 80 до 100% и умерших на 6–23-й день жизни, позволило отметить определенные особенности. В случаях смерти на 6–8-й день жизни выявлялись отек интерстиция с лимфоцитарной, макрофагальной и фибробластной реакцией, гиалиновые мембраны, ателектазы, некротический бронхиолит с пролиферацией эпителия, некроз альвеолярного эпителия. У детей, умерших на 10–23-й день жизни, отмечались отсутствие или минимальная степень выраженности гиалиновых мембран, облитерирующий бронхиолит с метаплазией эпителия, отек интерстиция, некроз альвеолярного эпителия. Полученные данные свидетельствуют о появлении морфологических признаков БЛД уже на 6-е сутки, что диктует необходимость противовоспалительной терапии у детей, находящихся на вентиляции с жесткими параметрами, уже на ранних сроках болезни.

Результаты длительного наблюдения за больными с БЛД позволили разработать алгоритм диагностики данного заболевания (см. рис.3). Следует предполагать БЛД в случае, когда у детей раннего возраста имеются учащенное свистящее дыхание и постоянный кашель на фоне отставания в физическом развитии, а также стойкие физикальные изменения в легких — ослабление дыхания, затрудненный выдох, сухие, влажных мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы. При присоединении респираторной вирусной инфекции отмечается ухудшение состояния за счет усиления обструктивного синдрома. Для подтверждения диагноза, помимо оценки клинической симптоматики, следует уточнить данные анамнеза (недоношенность, синдром респираторных расстройств в раннем постнатальном периоде, ИВЛ с жесткими параметрами и кислородозависимость не менее 1 мес), выявить сопутствующие состояния (легочное сердце, неврологи-

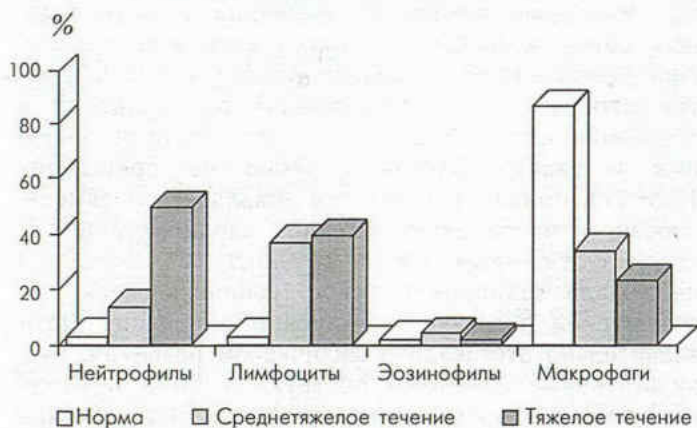


Рис.1. Цитологический состав бронхиального смыва у детей с БЛД.

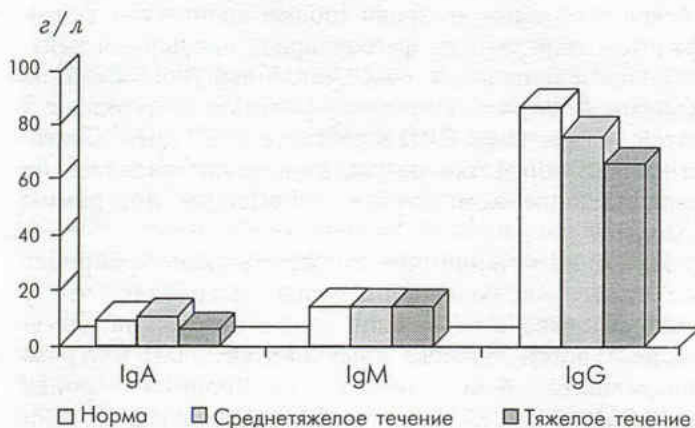


Рис.2. Уровни иммуноглобулинов крови у детей с БЛД.



Рис.3. Алгоритм диагностики БЛД

ческая симптоматика, отставание в физическом развитии) и оценить результаты рентгенографического обследования грудной клетки в раннем постнатальном периоде (воздушная бронхограмма, интерстициальный отек, симптомы утечки воздуха и рецидивирующие ателектазы). Наличие на рентгенограммах у детей старше 1 мес признаков гипервоздушности в сочетании с деформацией и усилением легочного рисунка (фиброзные изменения) свидетельствует о достоверности диагноза БЛД.

Длительное динамическое наблюдение (в течение 2–5 лет) 83 больных БЛД позволило уточнить прогноз этого состояния в раннем детском возрасте. Стратегия этапного наблюдения и противовоспалительная терапия использовались у 76 детей из 83. В терапии использовали ингаляционные бронходилататоры (сальбутамол, вентолин, беродуал постоянно или при ухудшении) и ингаляционные стероиды (бекотид — 100–200 мкг или фликсотид — 50–100 мкг, курс от 3 мес до 3 лет в зависимости от тяжести болезни). 51 ребенок со среднетяжелой формой, получающие противовоспалительную терапию под контролем пульмонолога, не нуждались в госпитализации по поводу обострений заболевания (до назначения терапии требовалась госпитализация 2–3 раза в месяц) и к 3-м годам у них удалось добиться кли-

нического выздоровления. Однако при этом сохранялись рентгенологические изменения в виде умеренного вздутия легких и интерстициальной реакции. 25 детей, имеющие тяжелую форму болезни, также наблюдались пульмонологом и получали противовоспалительную терапию, однако клинического выздоровления удалось добиться у 18 (76%) больных, 5 (20%) детей умерли в течение первых 1,5 лет жизни, у 1 ребенка сформировался хронический бронхолит. Часть больных с БЛД (7 детей из 83) не получали базисной терапии, так как наблюдались в различных лечебных учреждениях города с ошибочным диагнозом: рецидивирующая пневмония с обструктивным синдромом, из них 1 (33%) ребенок умер, а у 6 сформировалась тяжелая форма хронического бронхолита, что послужило основанием для назначения инвалидности.

Заключение

БЛД — волнообразно протекающее хроническое обструктивное заболевание, имеющее легкое, среднетяжелое и тяжелое течение. Тяжелое течение болезни характеризуется длительно персистирующими клиническими симптомами и значительными рентгенологическими изменениями, а также длительно

сохраняющимся повреждением мерцательного эпителия. В первые 2 года возможен летальный исход заболевания. При цитоморфологическом исследовании бронхиального смыва у детей с БЛД выявлены признаки хронического воспаления слизистой оболочки нейтрофильно-лимфоцитарного характера, значительное повреждение и метаплазия эпителия бронхов. Микробиологическое исследование смывов не позволило получить объективных доказательств участия микробной флоры в формировании воспалительных изменений. Своевременная диагностика позволит начать патогенетическую терапию и снизить возможность неблагоприятного исхода в течение первых лет жизни, обеспечить у большинства детей клиническое выздоровление после 4 лет, предотвратить развитие хронического бронхолита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1996; 2: 71–75.
2. Bancalari E., Abdenour G.E., Feller R. et al. Bronchopulmonary dysplasia clinical presentation. J. Pediatr. 1979; 95: 819–823.
3. Farrell P.A., Fiascone J.M. Strategies for the prevention of bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease of infancy in the 1990. Neonat. Respir. Dis. 1988; 8 (3): 1–12.
4. Farrell P.A., Fiascone J.M. Bronchopulmonary dysplasia in the 1990. A review for the pediatrician. Curr. Probl. Pediatr. 1998; 27: 129–163.
5. Hislop A.A. Bronchopulmonary dysplasia: ante- and postnatal. Pediatr. Pulmonol. 1997; 23: 71–75.
6. Margraf L.R., Tomashefsky J.F., Bruce M. et al. Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143: 391–400.
7. Northway W.H. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. Am. J. Dis. Child. 1990; 65: 1076–1081.

Поступила 05.12.01

© РОКИЦКИЙ М.Р., ГРЕБНЕВ П.Н., 2002

УДК 616.24–036.12–053.2–089

М.Р.Рокицкий, П.Н.Гребнев

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

Кафедра детской хирургии Казанского государственного медицинского университета

SOME DEBATABLE QUESTIONS OF SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC NON-SPECIFIC LUNG DISEASES IN CHILDREN

M.R.Rokitsky, P.N.Grebnev

Summary

A number of children with chronic non-specific lung diseases requiring surgical treatment has reduced last decades due to improved therapy of pneumonia in children and to diminution in number of congenital lung defects. A discussion of surgical treatment for chronic non-specific lung diseases in children generally considers particular problems; principal points in this field are thought to be solved. The main point is an early revelation of children with pathology suspicious for chronic non-specific lung diseases and timely qualified X-ray and bronchological examination.

Резюме

За последние 10-летия значительно уменьшилось число детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), требующими хирургического лечения, за счет более совершенной терапии у детей, а также снижения числа врожденных пороков легких. Дискуссия по вопросам хирургического лечения ХНЗЛ у детей ведется в основном по частным вопросам, основные же проблемы в этой области могут считаться решенными. Главным остаются раннее выявление детей с подозрительной на ХНЗЛ патологией и своевременное осуществление квалифицированного рентгенологического и бронхологического обследований.

Настоящее сообщение основано на 40-летнем опыте хирургического лечения хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) у детей, включающем более 4000 одномоментных двусторонних бронхографий и более 2500 радикальных операций

по поводу ХНЗЛ у детей — клиники детской хирургии, руководимые профессорами *С.Л.Либовым* (1959–1967 гг.) и *М.Р.Рокицким* (1967–1999 гг.).

За последние 10-летия подходы к хирургическому лечению ХНЗЛ у детей претерпели серьезные изме-

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



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

Lassamed

Компания
"ЛАССМЕД"

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

СПИРОМЕТРЫ ДЛЯ ДЕТСКОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

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

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



Гарантийное и постгарантийное сервисное обслуживание, обучение, ремонт

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

Micro
Medical

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Бенакорт®

БУДЕСНИД

глюкокортикостероид для базисной
терапии бронхиальной астмы
порошок для ингаляции

Сальбен®

САЛЬБУТАМОЛ

высокоэффективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
порошок для ингаляции

Сальгим®

САЛЬБУТАМОЛА ГЕМИСУКЦИНАТ
высокоэффективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
раствор для ингаляции
порошок для ингаляции
таблетки

Сальтос®

САЛЬБУТАМОЛА ГЕМИСУКЦИНАТ
селективный стимулятор
 β_2 - адренергических рецепторов
таблетки с пролонгированной
бронхолитической активностью

Пульмотест

УКАЗАТЕЛЬ ПИКОВОЙ
СКОРОСТИ ВЫДОХА

Небулайзер Вояж

КОМПРЕССОРНЫЙ АЭРОЗОЛЬНЫЙ
ИНГАЛЯТОР

ГЛУБОКИЙ СОН БЕЗ ПРИСТУПОВ
ЛЕГКОЕ УТРЕННЕЕ ДЫХАНИЕ
РЕГУЛЯРНАЯ АКТИВНАЯ РАБОТА
ПОЛНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ С НОРМАЛЬНЫМ
КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ, БЕЗ ЭКСТРЕННЫХ ВЫЗОВОВ ВРАЧА
ОТСУТСТВИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ
ОПТИМАЛЬНОЕ СООТНОШЕНИЕ ЦЕНЫ И КАЧЕСТВА



ПУЛЬМОМЕД

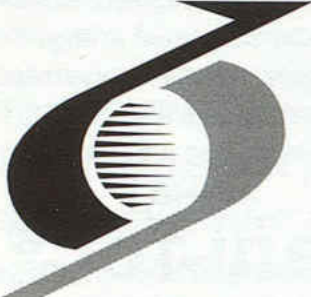
Производство лекарственных препаратов
для базисной терапии бронхиальной астмы

117071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, корп. 3, этаж 3. Тел/факс (095) 954-6550.

Aventis Pharma



УДОБНЫЙ АНТИБИОТИК.

 **ТАВАНИК**
(левофлоксацин)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДТВЕРЖДЕНА
У 150,000,000 ПАЦИЕНТОВ.



**УВЕРЕННАЯ
ПОБЕДА НАД
БРОНХОСПАЗМОМ!**

Форадил формотерол®

МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие

Краткое описание: селективный бета2-адреномиметик. **Состав и форма выпуска:** формотерола фумарат. Порошок для ингаляций в капсулах. 1 капсула – 12 мкг. **Показания:** профилактика и лечение бронхоспазма у больных с обратимым обструктивным заболеванием дыхательных путей, таким, как бронхиальная астма. Профилактика бронхоспазма, вызванного вдыхаемыми аллергенами, холодным воздухом или физической нагрузкой. Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с обратимым или необратимым хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), в том числе хроническим бронхитом и эмфиземой. **Дозирование:** для взрослых доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в день. Детям в возрасте 5 лет и старше для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12 мкг два раза в день. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или лактозе. **Предостережения:** после начала терапии Форадилом больным бронхиальной астмой следует продолжать противовоспалительную терапию, в частности, глюкокортикоидами, без изменения режима дозирования. Необходимо соблюдать осторожность у больных ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, тяжелой сердечной недостаточностью, идиопатическим подклапаным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Избегать применения в периоды беременности и кормления грудью. **Взаимодействия:** хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты, ингибиторы MAO, симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты дигиталиса, бета-адреноблокаторы. **Побочные действия:** иногда: тремор, сердцебиение, головная боль. Редко: судороги в мышцах, миалгии, тахикардия; возбуждение, головокружение, нервозность, бессонница, усиление бронхоспазма, раздражение ротоглотки. В отдельных случаях: реакции гиперчувствительности, в том числе тяжелая артериальная гипотензия, ангионевротический отек. **Упаковка:** 30 капсул в упаковке в комплекте с Аэролайзером®. **Примечание:** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, внимательно прочитайте полную информацию о препарате.

 **NOVARTIS**

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ® можно получить в представительстве компании **Новartis Фарма Сервисес Инк.:**
103104 Москва, Б. Палашевский пер., 15; тел.: (095) 967-1270, 969-2175; факс: (095) 967-1268.

Беродуал®

БЕРОДУАЛ® дозированный ингалятор

БЕРОДУАЛ® дозированный ингалятор — высокоэффективная, безопасная, уникальная комбинация β_2 -агониста (фенотерол) и антихолинэргического 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 антихолинэргических 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

Флуимуцил пероральный для детей

N-ацетилцистеин

Действие на слизь

Действие на инфекцию

Оригинальный N-ацетилцистеин
исследования **Zambon**



- Уменьшает вязкость и плотность патологического секрета, способствует его эвакуации¹
- Уменьшает количество бактериальных колоний у пациентов с бронхитами²

Лечит острые и рецидивирующие трахеобронхиты



Zambon Group

Библиография

1. Verstraeten JM. Overdruk uit: Acta tuberc. Pneumol. Belg. 1979; 70/1: 71-81
2. Riise Gc. Eur Respir J. 1994; 7: 94-101

Россия, 121002 Москва,
Глазовский пер., д. 7, офис 17
Тел.: (095) 933-38-30, 933-38-32
Тел./факс: (095) 933-38-31

E-mail: zambon@zambon.ru, <http://www.zambon.ru>



V Международная конференция МАКМАХ

АНТИМИКРОБНАЯ 4-6 июня г. Москва 2002 ТЕРАПИЯ

Доклады ведущих специалистов России, Европы, США

- Актуальные проблемы антибиотикорезистентности
- Современные антимикробные препараты
- Инфекции дыхательных путей
- Инфекции мочевыводящих путей
- ИППП (гонорея, генитальный герпес и др.)
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Нозокомиальные инфекции
- Сепсис
- Биотерроризм
- Туберкулез

Регистрация – до 1 мая 2002 г.

Прием тезисов – до 1 апреля 2002 г.

Организаторы конференции

- Министерство здравоохранения РФ
- Российская академия медицинских наук
- МАКМАХ
- НИИ антимикробной химиотерапии

При участии

- Европейской комиссии (ЕС)
- Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID)
- Британского общества по химиотерапии (BSAC)
- Испанского общества по химиотерапии (SSC)

Для получения программы конференции и дополнительной информации обращайтесь в оргкомитет конференции

Оргкомитет конференции:

214019, Россия, Смоленск, а/я 60

Тел. (0812) 61-13-01, 61-13-27; факс (0812) 61-12-94

Эл. почта: conference@antibiotic.ru Интернет: www.antibiotic.ru

нения как количественного, так и качественного характера. Прежде всего необходимо отметить существенное и прогрессирующее уменьшение числа детей с ХНЗЛ, требующих хирургического лечения. Так, если в 1992–1993 гг. в нашей клинике были оперированы 93 ребенка с различными формами ХНЗЛ и врожденных пороков легких (по поводу бронхоэктазий — 85 больных, легочных кист — 6 детей, гипоплазии доли легкого — 1 ребенок, секвестрации — 1 пациент), то в 2000–2001 гг. — всего 53 ребенка (по поводу бронхоэктазий — 45 больных, легочных кист — 4 пациента, хронической эмпиемы — 4 больных). Возможно, снижение числа детей с приобретенными бронхоэктазиями можно объяснить резким снижением количества детей младшего возраста с бактериальными деструкциями легких (БДЛ). Известно, что, по данным разных авторов, 7–14% детей, перенесших БДЛ, в дальнейшем страдали бронхоэктазиями. Бесспорно, немалую роль сыграло более совершенное лечение пневмоний у детей. Однако необъяснимым представляется нам снижение числа таких врожденных пороков легких, как гипоплазия легкого и доли (исчезли ранее встречавшиеся довольно регулярно гипоплазии верхней доли правого легкого), врожденный поликистоз, солитарные кисты легких, пресловутое "ателектатическое легкое", врожденные бронхоэктазии, секвестрации легкого. Причем это снижение происходит на фоне явного роста числа детей с врожденными пороками сердца, органов пищеварения и т.д. и совершенствования диагностических возможностей медиков. Все это в определенной степени снизило интерес специалистов к проблеме ХНЗЛ у детей.

Вопросы выявления у детей различных форм ХНЗЛ и врожденных пороков развития легких, подлежащих хирургическому лечению, равно как и вопросы уточненной диагностики этой патологии, на наш взгляд, не претерпели серьезных изменений. Как и прежде, в первичной диагностике бронхоэктазий мы придаем большое значение симптомам стабильной локализации хрипов и "утреннего плевка мокроты". Отметим, что все реже стали встречаться классические симптомы ХНЗЛ — пальцы в виде барабанных палочек, цианоз, грубые деформации грудной клетки и т.д. Организация выявления таких детей требует активного участия детских торакальных хирургов-пульмонологов при консультативных осмотрах детей с ХНЗЛ в поликлиниках, специализированных санаториях, пульмонологических отделениях детских больниц. Как и прежде, сохранила свое значение обзорная рентгенография легких в двух проекциях, позволяющая выявить смещение средостения, тени ателектазов, полостные образования легких и т.д. Решающим методом диагностики бронхоэктазий, на наш взгляд, остается бронхологическое обследование, включающее наряду с бронхоскопией одномоментную двустороннюю бронхографию. Здесь следует остановиться на месте и возможностях рентгеноло-

гической компьютерной томографии в диагностике бронхоэктазий. В нашей клинике проведен сравнительный анализ результатов компьютерной томографии легких и одномоментной двусторонней бронхографии у 80 детей с бронхоэктазиями. Наши первые впечатления сводятся к тому, что компьютерная томография может играть лишь роль ориентировочного метода исследования, свидетельствующего о наличии или отсутствии бронхоэктазий, т.е. уточняющего показания к бронхографическому исследованию. Компьютерная томография не дает ответа на столь важные для торакального хирурга вопросы, как характеристика поражения, его точная посегментарная локализация, состояние прилегающих сегментов и непораженных основным процессом отделов легкого, особенности ветвления и отхождения бронхов и т.д.

В последние годы многие клиницисты склонны сузить показания к хирургическому лечению ХНЗЛ у детей, что во многом связано с проявлениями положительного патоморфоза этой патологии — более гладкое течение с редкими, легко протекающими, обострениями. На наш взгляд, абсолютными показаниями являются строго локализованные ограниченные сформированные бронхоэктазии, ателектатические бронхоэктазии, врожденные пороки развития — гипоплазия легкого или доли, секвестрация легкого, врожденный поликистоз, солитарные кисты легкого. С осторожностью следует относиться к бронхоэктазиям на почве длительного пребывания в бронхе инородного тела — настойчивая бронхоскопическая санация, проводимая после удаления инородного тела, способствует регрессу патологического процесса.

Детские хирурги, в принципе соглашаясь с перечисленными выше показаниями, считают нужным откладывать хирургическое вмешательство до достижения ребенком 7-летнего возраста. Мы полагаем, что само по себе выявление перечисленной выше патологии диктует выполнение операции вне зависимости от возраста пациента, естественно, при отсутствии общих противопоказаний или осложняющих моментов, так как современная анестезиология обеспечивает надежную защиту ребенка в любом возрасте. В то же время выжидательная тактика неизбежно приведет к развитию гнойной инфекции в бронхах пораженных отделов легких, обострениям патологического процесса со всеми вытекающими отсюда последствиями. Строго дифференцированного подхода требует определение показаний к хирургическому лечению хронической пневмонии у детей — под этим заболеванием мы понимаем ограниченный пневмосклероз с бронхоэктазиями или без них. Мы разделяем позиции ведущих педиатров-пульмонологов, говорящих о том, что хирургическое лечение более показано при долевым поражениям, протекающих с бронхоэктазиями и частыми обострениями гнойного эндобронхита. Однако к относительным показаниям мы относим и изолированный пневмосклероз с бронхоэктазиями IV–V сегментов.

Хирургическое вмешательство противопоказано при рассыпном, мозаичном типе бронхоэктазий и обширных, диффузных бронхоэктазиях с поражением большей части обоих легких. Хронический деформирующий бронхит мы не считаем показанием к хирургическому лечению.

Несколько слов нужно сказать непосредственно о хирургической тактике: мы категорически отказались от одномоментных двусторонних резекций легких, даже при четко ограниченных поражениях нижних долей — риск представляется неоправданным по сравнению с последовательными операциями с полугодовым промежутком.

Не имея опыта выполнения экстирпации бронхов по Э.А.Степанову, мы не можем обсуждать эту методику.

Дискуссионным является вопрос о хирургической тактике при бронхоэктазиях базальных сегментов. Анализируя опыт серий базальных резекций, мы пришли к выводу о большей целесообразности лобэктомии в этих ситуациях. Исключение составляют наблюдения ателектатических бронхоэктазий базальных сегментов при непораженном VI сегменте, практически занимающем место нижней доли.

При изолированных полостных образованиях легких (кисты, буллы) показана методика, разработанная в нашей клинике (М.Р.Рокицкий, П.Н.Гребнев), — пункционное дренирование внутрилегочной полости тонким катетером с одновременной окклюзией дренирующего бронха; активная аспирация и санация по-

лости с последующим введением спиртовойодного раствора. Дренаж удаляют на 4–6-е сутки, обтуратор из бронха — на 8–12-е. В 85% наблюдений удавалось добиться исчезновения полостного образования.

В послеоперационном периоде используем метод активного ведения — сидение в 1-е сутки, вставание на 2–3-и. Оптимальным является направление ребенка в местный специализированный санаторий в первые 6 мес после операции.

Реабилитационный режим находится в прямой зависимости от объема удаленной паренхимы. Так, после удаления одной доли или нижней доли и язычковых сегментов левого легкого занятия лечебной физкультурой, начатые еще в стационаре, должны быть продолжены дома. Через 4–6 мес возможны занятия физкультурой в школе по облегченной программе, через год — по общей программе. После билоб- и пульмонэктомий занятия в школе физкультурой разрешены только через год и только по облегченной программе. Необходимо исключить тяжелый физический труд, занятия спортом из-за реальной опасности развития легочной гипертензии.

Таким образом, дискуссия ведется в основном по частным вопросам, основные же проблемы хирургического лечения ХНЗЛ у детей могут считаться решенными. Главным остаются раннее выявление детей с подозрительной на ХНЗЛ патологией и своевременное осуществление квалифицированного рентгенологического и бронхологического обследований.

Поступила 06.12.01

© АКСЕНОВА В.А., 2002

УДК 616.24–002.5–053.2–036.1

В.А.Аксенова

СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВНУТРИГРУДНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

НИИ фтизиопульмонологии Московской медицинской академии
им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

MODERN CLINICAL FEATURES OF INTRATHORACIC TUBERCULOSIS IN CHILDREN

V.A.Aksenova

Summary

The article sums up a multi-profile epidemiological and clinical study performed for the last decade in the Russian Federation. Clinical peculiarities of child's intrathoracic tuberculosis, reasons of complicated forms occurrence and an influence of various factors on their frequency were viewed. An importance of the differentiated approach to intrathoracic tuberculosis detection in phthysiopaediatric and general therapeutic facilities was shown.

A comparison of clinical signs of extended complicated and uncomplicated tuberculosis has determined that the mild forms have several characteristic features. The disease onset is typically gradual. Sensitivity to tuberculin is quite low in most patients. Intoxication could be mild or manifested by single symptoms, such as

hyporexia or mild fever, etc. X-ray examination detects localized lesions of intrathoracic lymph nodes or single small foci in the lung tissue. The complicated forms are prevalently characterized by complications in the lung tissue, such as the lung tissue decay, seeding, pleural effusion or lung atelectasis.

Резюме

В данной работе подведен итог результатов многопрофильного эпидемиологического и клинического исследований на территории Российской Федерации, проведенного в последнее 10-летие. Определены особенности клинических проявлений внутригрудного туберкулеза у детей, установлены причины возникновения осложненных форм, а также влияние различных факторов на частоту их возникновения. Показана важность дифференцированного подхода в работе фтизиопедиатрической и общей лечебной служб при выявлении внутригрудного туберкулеза.

Сопоставление клинических проявлений распространенных осложненных форм с неосложненным туберкулезом показало, что для малых форм характерен ряд особенностей: начало заболевания обычно постепенное, незаметное; туберкулиновая чувствительность у большинства больных невысокая; интоксикационный синдром может быть невыраженным или определяются только отдельные симптомы — снижение аппетита, субфебрилитет и др. Рентгенологически определяются ограниченные поражения в области внутригрудных лимфатических узлов или мелких единичных очагов в легочной ткани. Осложненные формы характеризуются преобладанием осложнений со стороны легочной ткани в виде распада, обсеменения, экссудативных плевритов или ателектаза легких.

В настоящее время эпидемиологическая ситуация по туберкулезу крайне напряженная во всем мире. Ежегодно на планете заболевают 9 млн человек, из них каждый 30-й больной живет в России [7]. Социально-экономические изменения в регионе бывшего СССР способствовали быстрому ухудшению эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Прирост показателя заболеваемости составляет ежегодно не менее 10% [5].

Нельзя не учитывать и тот факт, что в последнее 10-летие значительно изменились клинические проявления туберкулеза у взрослого населения. Так, по данным *И.В.Богадельниковой и соавт.* [2], более чем у половины больных наблюдается острое течение с гектической температурой, выраженными изменениями в периферической крови; участились осложнения туберкулеза легких; резко возросли массивность бактериовыделения и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к основным противотуберкулезным препаратам. Все это приводит к снижению эффективности лечения и инвалидизации больных. Существенно увеличился риск рецидива заболевания — число больных с реактивизацией туберкулезного процесса, по данным *Г.Б.Соколовой* [4], возросло на 24,4% и составляет 8,2 случая на 100 000 населения.

Произошли изменения клинического течения туберкулеза и у детей. Поражение лимфатической системы, выраженные бронхоадениты наблюдались как в доантибактериальный период, так и в первые годы антибактериального лечения. Однако в силу различных причин лимфатическая система не могла служить барьером и задерживать распространение инфекции, наступало поражение легких и других органов. Теперь в условиях систематического проведения противотуберкулезной вакцинации, повышения общей сопротивляемости организма детей ярче выявляется защитная роль лимфатической системы — инфекция в

ней длительно задерживается; в одних случаях не развиваются локальные формы заболевания, в других наблюдается различная степень поражения лимфатических узлов, при этом в последние годы все чаще встречаются малые формы бронхоаденитов [17]. Ряд авторов отмечают достаточно большое число распространенных осложненных форм, в структуре которых отмечается рост бронхолегочных осложнений, главным образом неспецифических [3].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют об изменении в современных условиях структуры впервые выявленного туберкулеза легких, как у взрослых, так и у детей.

Целью нашего исследования было изучение особенностей клинического проявления туберкулеза у детей в современных условиях. С этой целью нами проведен анализ архивных данных в ряде территорий России (Брянская, Рязанская и Белгородская области, Краснодарский край, Республика Саха). Установлено, что в структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания у детей в настоящее время преобладают лимфоадениты внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) — 49%, на долю первичного туберкулезного комплекса (ПТК) приходится до 25%; на долю плевритов — 12% случаев. Крайне редко встречаются распространенные диссеминированные (генерализованные) формы туберкулеза с распространением процесса на другие органы (не более 3–5 случаев в год на территории).

Клиническое течение заболевания характеризовалось преобладанием туберкулезного поражения ВГЛУ, нередко при отсутствии острого начала у заболевания и скудной клинической симптоматики. Тем не менее ежегодно выявлялись дети с осложненными формами туберкулеза, течение которого было тяжелым, с склонностью к генерализации и формированию выраженных остаточных изменений в легочной

ткани, создающих угрозу реактивации заболевания в будущем. В структуре всех диагностируемых форм туберкулеза органов дыхания осложненное течение легочного процесса у детей имело место в 17,6–37,8% и проявлялось распадом легочной ткани, ателектазом, плевритом, бронхолегочным поражением, очаговой диссеминацией и другими осложнениями.

Такие высокие показатели осложненных форм туберкулеза обосновывали необходимость детального изучения причин их возникновения и особенностей проявления в современных условиях.

Для решения этих задач нами сопоставлены клинические проявления внутригрудного туберкулеза. Из 275 наблюдаемых больных в детской клинике НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова 207 (75,3%) человек имели осложненные формы туберкулеза. Это объясняется тем, что в институт госпитализировались дети с наиболее распространенными формами, лечение которых в стационарах по месту жительства было затруднено. У большинства больных имелись 2 осложнения и более специфического процесса (всего выявлено 361 осложнение). Как у детей младшего возраста, так и у старших возрастных групп преобладала легочная локализация (93,7 и 98,6% соответственно). В структуре всех диагностируемых осложнений ведущее место занимали распад легочной ткани (30,8%), обсеменение (23,6%), хронически текущий туберкулез (22,5%) и ателектаз (12,1%). Несколько реже поражение легких и лимфатических узлов сопровождалось экссудативным плевритом (3,4%) и внелегочной диссеминацией туберкулеза (3,4%). При бронхоскопическом обследовании 210 детей активный туберкулез бронха выявлен у 15 больных, что составило 7,1% (9,1% у детей и 4,4% у подростков).

Частота различных осложнений зависела от возраста больного: чем младше ребенок, тем чаще возникали осложнения со стороны лимфатической системы. С возрастом появлялись осложнения с распространением на легочную ткань, особенно в период наиболее бурного ее развития в 12–14 лет.

Нами отмечены существенные различия в характере осложненного туберкулеза по сравнению с предыдущими годами. Если в доантибактериальный период у детей преобладали осложнения в виде острой легочной и внелегочной диссеминации, в 1960–1970 гг. [6] осложнения чаще имели экссудативный характер с поражением плевры и туберкулезом бронхов, то в настоящее время в структуре осложнений увеличилось число детей с поражением лимфатических узлов средостения, приобретающим часто хроническое течение с формированием крупных кальцинатов. У детей старшего возраста и подростков, как и в прежние годы, для осложненного туберкулеза характерно прогрессирующее течение с возникновением распада и обсеменения легочной ткани.

С целью изучения причин возникновения осложненных форм туберкулеза нами проведен анализ по-

казателей о специфической профилактике туберкулеза, методах выявления заболевания и длительности лечения до поступления в институт. Установлено, что 72% больных с осложненным туберкулезом имели рубцы после вакцинации БЦЖ. Однако при оценке этих данных в разных возрастных группах отмечено, что 39% детей в возрасте 3–6 лет с осложненным туберкулезом не имели рубцов после вакцинации, из них 19,5% не вакцинированы в роддомах в связи с наличием противопоказаний, что могло повлиять на возникновение осложнений туберкулеза из-за низкой общей сопротивляемости организма. У детей старшего возраста и подростков этой зависимости не выявлено.

Наблюдения позволили подтвердить существующее положение о том, что давно инфицированные дети и подростки подвергаются наибольшему риску заболевания (57,2% больных с осложненным туберкулезом были инфицированы более 2 лет назад, 25,9% — от года до 2 лет). В 16,9% у детей специфический процесс выявлен одновременно с диагностированием первичного инфицирования микобактериями туберкулеза. При этом заболевание быстро прогрессировало с образованием различных осложнений, что было обусловлено массивностью инфекции и снижением общей сопротивляемости организма к различным болезням.

В процессе исследования установлено, что работа педиатров и фтизиатров с детьми и подростками в условиях контакта с больными туберкулезом проводилась неудовлетворительно. Так, из 207 наблюдаемых нами больных с осложненным процессом 101 человек проживали в семьях с больным туберкулезом (48,8%), а выявлено диспансерами при профилактических осмотрах IV группы учета лишь 16 (7,7%) человек.

К причинам возникновения осложненных форм относится и отсутствие своевременной правильной диагностики туберкулеза в поликлиниках и стационарах врачами общей лечебной сети, особенно среди детей и подростков с хроническими неспецифическими заболеваниями. Так, несмотря на то что 38,8% больных состояли на диспансерном учете в поликлиниках по поводу различных заболеваний, ни один из них в течение последних двух лет и более не обследовался на туберкулез. Диагноз устанавливался лишь через 3–5 мес от начала жалоб после исключения всех других возможных болезней.

При наблюдениях за клиническими признаками заболевания и течением процесса у 231 больного, закончивших полный курс антибактериальной терапии в институте (168 больных с осложненным и 63 с неосложненным течением), выявлены различия между осложненным и неосложненным туберкулезом.

Больные с осложненными формами, особенно дети, выявлялись в 56,4% случаев по обращаемости, и при поступлении в институт имели выраженную разнообразную клиническую симптоматику с признаками

туберкулезной интоксикации (71,4%) и жалобами на кашель (50,6%). Катаральные явления в легких выслушивались в 36,9%, чувствительность к туберкулину почти у всех больных (78%) была высокой, что также подтверждало активность процесса. Изменения в анализе крови отмечены в 36,9%, бацилловыделение — в 45,2%, причем 16,8% имели устойчивость к 1–4 антибактериальным препаратам. У подавляющего большинства больных процесс занимал от нескольких сегментов до целого легкого, двустороннее поражение имело место у 24,4% больных. У 92 (39,8%) наблюдаемых нами больных определяли деструктивные изменения в легочной ткани (32 ребенка и 60 подростков).

Сопоставление особенностей проявления внутригрудного туберкулеза в зависимости от наличия осложнений показало, что в отличие от больных с осложненным туберкулезом при неосложненных формах большинство (63,5%) выявлены при профилактическом обследовании. При поступлении в институт они не предъявляли никаких жалоб, признаки интоксикации, как правило, отсутствовали (63,5%) или были умеренными (36,5%). В единичных случаях наблюдались изменения в анализе крови (12,0%) и бактериовыделение (15,9%), что в 3 раза реже, чем при осложненных формах. Чувствительность к туберкулину в этой группе, как и при осложненном туберкулезе, также была высокой или умеренной. Несмотря на это, у больных с неосложненными формами умеренная чувствительность выявлена в 2 раза чаще (42,9% при неосложненном и 22% при осложненном туберкулезе, $p < 0,001$). Рентгенологически у детей преобладали процессы с поражением одного сегмента или одной группы лимфатических узлов, у детей старшего возраста изменения в легких имели несколько большую протяженность (до двух и более сегментов легкого). При проведении бронхологического исследования могут быть выявлены патологические изменения в бронхах: различные фазы туберкулеза бронхов, а также ограниченный катаральный эндобронхит, регионарный и пораженный группе внутригрудных лимфатических узлов, который отмечают более чем у 35% детей с малыми формами туберкулеза ВГЛУ.

В процессе лечения в институте течение осложненного туберкулеза у половины больных было торпидным, с медленным восстановлением всех функций организма, у 47,6% оно было ускоренным, у 50,6% — замедленным и у 1,8% — волнообразным; в отличие от неосложненного, где у 82,5% больных отмечено ускоренное течение и лишь у 17,5% — замедленное. При проведении антибактериальной терапии у детей и подростков с осложненным туберкулезом часто возникали трудности, связанные с распространенностью процесса, наличием тяжелых сопутствующих заболеваний (38,8%). У 39,9% при лечении возникли побочные реакции, частота кото-

рых была в прямой зависимости от характера течения туберкулеза и длительности приема препаратов. У больных с неосложненным туберкулезом в 2 раза реже встречались как сопутствующие заболевания (22%), так и побочные реакции (25,4%), которые обуславливали даже при неосложненных формах наклонность к торпидному течению.

Таким образом, в современных условиях учащение случаев ускоренного течения туберкулеза может быть связано лишь с увеличением в структуре заболеваемости неосложненных его форм. Течение осложненного туберкулеза до настоящего времени остается тяжелым, с наклонностью к прогрессированию и медленному восстановлению в процессе лечения всех функций организма.

Несмотря на наличие в структуре впервые выявленного туберкулеза распространенных осложненных форм, "малая" неосложненная форма туберкулеза сопровождается нерезкой гиперплазией 1–2 групп лимфатических узлов. Малые формы диагностируются только по сочетанию клинических и рентгенологических признаков заболевания. Ранняя диагностика таких форм имеет большое значение, так как в некоторых случаях, особенно у детей раннего возраста, они могут иметь прогрессирующее течение и сопровождаться развитием осложнений, а также быть основанием для генерализации туберкулеза. Малые формы туберкулеза ВГЛУ отличаются незначительной выраженностью клинических и рентгенологических проявлений. При исследовании гемограммы и протеинограммы патологические изменения, как правило, не определяются. В промывных водах бронхов редко обнаруживают микобактерии туберкулеза как бактериоскопическим, так и бактериологическим методами.

Течение неосложненных малых форм, как правило, гладкое с быстрой благоприятной динамикой под влиянием лечения. При наблюдении за больными нами не отмечено волнообразного течения, не было обнаружено туберкулезного процесса в бронхах и выделения микобактерии туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А. Туберкулез у детей в России. Пробл. туб. 2001; 6: 14–17.
2. Богадельникова И.В., Перельман М.И. Химиотерапия туберкулеза. М.; 1997.
3. Довгалюк И.Ф. Оценка сегодняшнего дня отечественной фтизиопедиатрии. В кн.: Туберкулез у детей и подростков в современных условиях: Сборник тр. Санкт-Петербург. НИИ фтизиопульмонологии. СПб.; 2001. 12–14.
4. Соколова Г.Б. Новые технологии химиотерапии туберкулезной инфекции. М.; 2000.
5. Шилова М.В. Туберкулез в Российской Федерации в 1998 г.: Информ. письмо. М.; 1999.
6. Фирсова В.А. Туберкулез у детей и подростков. М.; 1972.
7. Nahmias A., De Sousa A., Freiji R., Lee F. Old and newer challenges of tuberculosis in children. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 19 (suppl. 11): 28–29.

Поступила 06.12.01

Н.А.Геппе, С.Ю.Каганов¹

**НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА
"БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ. СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА" И ЕЕ РЕАЛИЗАЦИЯ**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова;
Московский научно-исследовательский институт педиатрии
и детской хирургии Минздрава РФ

**THE NATIONAL PROGRAMME
"BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN. STRATEGY OF TREATMENT AND PREVENTION"
AND ITS IMPLEMENTATION**

N.A.Geppe, S.Yu.Kaganov

Summary

An analysis of implementation of the national programme "Bronchial asthma in children. Strategy of treatment and prevention" starting 1997 was performed. The application of modern preventing anti-asthmatic drugs in children according to a bronchial asthma severity became an important achievement. The attention was paid to a significant increase in scientific trials' number devoted to bronchial asthma in various aged children.

Резюме

Проведен анализ реализации Национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" 1997 г. Важным является использование современных подходов к профилактике терапии бронхиальной астмы у детей. Обращается внимание на значительное увеличение числа научных исследований, посвященных проблеме бронхиальной астмы у детей разного возраста.

Бронхиальная астма — одна из важнейших проблем современной педиатрии. Это заболевание, начавшись у детей, в большинстве своем продолжается и в зрелом возрасте, оно может быть причиной не только инвалидности, но и смертельных исходов. В этой связи бронхиальная астма является не только крупной клинической, но и социальной проблемой.

Современные направления в диагностике, лечении и профилактике астмы нашли свое отражение в совместном официальном докладе Всемирной организации здравоохранения и Национального института здоровья США (1993 г.) "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия". В июне 1996 г. в Москве состоялась Международная конференция, посвященная

обсуждению этого рекомендательного документа и созданию Национальной программы по борьбе с бронхиальной астмой в России. В конференции приняли участие крупные специалисты, входившие в состав международной группы по созданию глобальной стратегии лечения и профилактики астмы (GINA).

Ко времени проведения конференции в качестве приложения к журналу "Пульмонология" был издан на русском языке полный текст рекомендательного документа ВОЗ и Национального института здоровья США.

В предисловии к русской версии "Глобальной стратегии" президент Всероссийского научного общества пульмонологов акад. РАМН проф. А.Г.Чуча-

¹ Координаторы программы.

лин подчеркнул, что бронхиальная астма — самостоятельная нозологическая форма, а детская астма рассматривается как разновидность этой единой нозологии.

По инициативе Всероссийского научного общества пульмонологов и Союза педиатров России была разработана программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" (1997 г.). Этот документ, как пишет в предисловии к программе проф. А.А.Баранов, направлен на формирование единой позиции в борьбе с этим заболеванием у детей.

Программа была подготовлена группой экспертов, в которую вошли специалисты, работающие в области педиатрической астмологии, — И.И.Балаболкин, Н.А.Геппе, С.М.Гавалов, Я.И.Жаков, С.Ю.Каганов, Д.С.Коростовцев, О.Ф.Лукина, И.В.Макарова, А.Ф.Неретина, Л.М.Огородова, В.А.Ревякина, И.Б.Резник, Н.А.Тюрин, М.Н.Якушенко. Помимо экспертов, материалы для разработки представила большая группа специалистов: З.Р.Айсанов, М.И.Анохин, А.В.Богданова, А.Е.Богорад, Е.Я.Добрынина, М.Е.Дрожжев, Н.Ф.Дорохова, Т.Н.Елкина, А.А.Ефимова, Е.В.Климанская, М.П.Костинов, Е.Г.Кондюрина, Н.С.Лев, Л.А.Матвеева, Ю.Л.Мизерницкий, В.Н.Нестеренко, Л.Л.Нисевич, Н.Н.Розинова, О.Б.Святкина, Н.Ю.Сенкевич, Р.С.Фассахов, О.И.Чернова, А.Г.Чучалин, Г.А.Шемякина, И.С.Ширяева.

В программе нашли свое отражение как положения международного доклада, посвященного бронхиальной астме, так и богатый собственный опыт всех ее составителей.

Проект программы широко обсуждался на рабочих совещаниях экспертов, на 1-й Национальной конференции Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (январь 1997 г.), на симпозиуме "Детская бронхиальная астма", организованном в рамках Российского национального конгресса "Человек и лекарство" (апрель 1997 г.). Документ был принят на 7-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (июль 1997 г.).

Основная цель программы состоит во внедрении в педиатрическую практику научно обоснованных унифицированных подходов к диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей, заболевания распространенного, тяжелого, иногда опасного для жизни.

Важными задачами являются стандартизация эпидемиологических исследований, разработка организационных мероприятий по совершенствованию педиатрической помощи детям, больным бронхиальной астмой.

Основным критерием при написании программы являлась возможность использования ее положений в конкретной деятельности практикующего врача.

Вот перечень глав программы: определение бронхиальной астмы как заболевания, ее эпидемиология, факторы риска и механизмы развития заболевания у детей, диагностика и классификация болезни, ее

профилактика, лечение, социальные аспекты, образовательные программы для родителей больных детей и пациентов-подростков.

Основные положения программы нашли свое отражение в наших публикациях и в таких изданиях, как "Российский педиатрический журнал" (1998 г.), "Аллергология" (1999 г.), "Медицинская газета" (август 1998 г.). Материалы программы докладывались на VIII съезде педиатров России (февраль 1998 г.), на симпозиуме "Бронхиальная астма у детей: клинические рекомендации по диагностике и лечению", проведенном в рамках VIII Российского национального конгресса "Человек и лекарство" (апрель 2000 г.), а также на 11-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (ноябрь 2000 г.).

В журнале "Пульмонология" мы впервые излагаем содержание Национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". При этом делаем это подробно. Мы использовали как текст программы, так и материалы наших прежних публикаций.

В программе было подчеркнуто принципиальное положение: бронхиальная астма — самостоятельная нозологическая единица. В основе этого заболевания лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью и периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов.

Следует отметить, что в классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, принятой на симпозиуме педиатров-пульмонологов в Москве (ноябрь 1995 г.), также отмечалось патогенетическое значение аллергического воспаления и гиперреактивности бронхов при бронхиальной астме у детей.

Большое внимание в программе уделено эпидемиологии бронхиальной астмы у детей. При этом подчеркивается, что распространенность бронхиальной астмы у детей во всех странах мира в последнее 10-летие неуклонно возрастает. Статистические данные о распространенности болезни, основанные на обращаемости больных в лечебные учреждения, как правило, не соответствуют истинным ее значениям. Эпидемиологические исследования, осуществленные по программе "Международного исследования астмы и аллергии у детей" — "International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC), проведенные в ряде городов страны, свидетельствуют о значительной распространенности бронхиальной астмы среди детей, достигающей 7–8%.

В Национальной программе выделена глава "Факторы риска", в которой описываются условия, predisposing к развитию бронхиальной астмы — атопия, гиперреактивность бронхов, наследственность. В числе причинных факторов астмы у детей названы бытовые (домашняя пыль, клещи домашней

пыли), эпидермальные аллергены животных, птиц, аллергены насекомых, грибковые аллергены, пыльца растений, пищевые продукты и лекарственные препараты, вирусы, вакцины, промышленные химические вещества.

Подчеркнуто, что воздействие причинных факторов усугубляют респираторные вирусные инфекции, патологическое течение беременности у матери ребенка, недоношенность, нерациональное питание, различные поллютанты, табачный дым и др.

Поэтому бронхиальную астму относят к экологически обусловленным болезням. Однако определяющим в развитии болезни является наличие атопии — генетически детерминированного состояния гиперчувствительности к различным аллергенам окружающей среды.

Проведенные в последние годы исследования подтвердили правомерность характеристики бронхиальной астмы у детей как мультифакториального заболевания, в развитии которого определяющую роль играют наследственные факторы.

Таким образом, риск развития бронхиальной астмы у детей определяется целым рядом генетических и средовых воздействий. Изучение факторов повышенного риска формирования астмы у детей является важной задачей педиатрической пульмонологии. Знание их может способствовать предупреждению развития болезни, ее обострений, правильной профессиональной ориентации больных.

Механизмам развития бронхиальной астмы у детей в программе посвящена специальная глава. Здесь отражены иммуноморфологические особенности присущего бронхиальной астме аллергического воспаления, роль и значение иммунокомпетентных клеток, многочисленных медиаторов воспаления, ионов кальция в развитии и реализации аллергических реакций, описаны нарушения нейроэндокринной регуляции при астме у детей. Приводится перечень биологических маркеров, характерных для бронхиальной астмы, к которым относятся морфологические и функциональные изменения эозинофилов, уровень в сыворотке крови базального IgE и наличие специфических IgE.

Несомненное практическое значение имеет крупный раздел программы, посвященный диагностике и классификации заболевания. В нем подчеркивается важность тщательного сбора и анализа анамнестических сведений, особенно аллергологического анамнеза, оценка клинических проявлений заболевания и нарушений ФВД, выявленных с помощью инструментальных методов исследования (определение показателей бронхиальной проходимости, вентиляционной способности легких, состояния газов крови и др.). Рекомендуются широкое использование мониторинга проходимости дыхательных путей с помощью пикфлоуметра.

Весьма существенно содержащееся здесь указание о нецелесообразности использования поднаркозной

бронхоскопии в качестве рутинного метода диагностики бронхиальной астмы у детей. Использование бронхоскопии должно быть ограничено строгими клиническими показаниями.

Подчеркивается значимость аллергологического обследования для выявления причинно-значимых для сенсибилизации организма аллергенов. В этой связи необходима постановка кожных тестов, определение специфических IgE и IgG.

Здесь нельзя не отметить, что в повседневной врачебной практике нередко встречаются значительные трудности в распознавании бронхиальной астмы, диагностические ошибки. Среди госпитализированных в пульмонологические отделения и клиники ошибки в диагностике бронхиальной астмы встречаются у 5–7% детей. Значительно чаще ошибочная диагностика (главным образом гиподиагностика) наблюдается в детских поликлиниках.

Отмечено, что бронхиальная астма у детей может иметь клинические варианты, отличающиеся своеобразием. Речь идет, в частности, о бронхоспазме после физической нагрузки, о так называемой аспириновой астме.

Посленагрузочный бронхоспазм, как отмечается в программе, характерен для большинства больных детей. Вместе с тем подчеркивается, что бронхиальная астма физического напряжения как самостоятельная форма заболевания у детей, как правило, не встречается.

Непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов у детей нельзя диагностировать с помощью провокационных проб из-за их опасности. Она может выявляться у детей, больных бронхиальной астмой, только *in vitro* — в частности, при высвобождении лейкотриенов из лейкоцитов периферической крови в ответ на воздействие индометацина (или аспирина).

Особого внимания заслуживает так называемая угрожающая жизни форма заболевания.

Классификация бронхиальной астмы имеет важное теоретическое и практическое значение. Многие педиатры в своей работе широко использовали классификацию бронхиальной астмы, построенную на классических принципах А.А. Колтыпина и отражавшую тип, тяжесть и течение болезни.

В настоящее время большинство международных консенсусов основывает классификацию бронхиальной астмы, в том числе и у детей, на тяжести состояния, характере обструктивных нарушений. Это позволяет рационализировать выбор терапии.

В программе даны критерии тяжести бронхиальной астмы у детей — легкая, среднетяжелая и тяжелая. Тяжесть заболевания определяется частотой приступов, их клиническими проявлениями, функциональными нарушениями, характером терапии и ее эффективностью. Здесь же приводится клиническая характеристика тяжести обострения, особо при этом выделяется астматический статус, описывается

асфиксический синдром. Много внимания в программе уделяется разработке стратегии лечения астмы, позволяющей избежать развитие обострений, прогрессирования заболевания, предотвратить развитие угрожающих жизни состояний и летальных исходов.

Отдельная глава в программе посвящена профилактике астмы. По общему признанию, профилактика предусматривает устранение условий и причин, обуславливающих возникновение болезней. В этом разделе программы перечисляются социальные, бытовые и медицинские меры первичной и вторичной профилактики астмы у детей. Устранение провоцирующих факторов, уменьшение воздействия бытовых аллергенов, особенно клещей домашней пыли, спор плесневых грибов, — необходимые меры профилактики.

Среди превентивных мер важное значение имеют предупреждение вредных воздействий на плод во время беременности матери, а также родового травматизма, перинатальных повреждений центральной нервной системы ребенка, а в дальнейшем — контроль за качеством окружающей ребенка среды, рациональное вскармливание и оздоровление ребенка.

Большой раздел программы посвящен лечению детей, больных бронхиальной астмой. Подчеркивается, что выбор методов лечения определяется тяжестью заболевания, его периодом. Стратегия лечения в целом предусматривает снижение частоты и тяжести обострений болезни, обеспечение полноценного образа жизни.

Систематическое врачебное наблюдение детей, больных астмой, клиничко-функциональный мониторинг — необходимые условия эффективности лечения.

Существенная часть этого раздела — базисная терапия, которая проводится длительно и включает рациональное использование лекарственных препаратов, учет путей их введения, ступенчатый подход к терапии, т.е. назначение лекарственных средств в зависимости от исходной тяжести состояния.

Введение понятия базисной терапии позволяет систематизировать лечение, уменьшить полипрагмазию, ориентировать врача на необходимость регулярного наблюдения и своевременной коррекции терапии.

У детей с легкой и среднетяжелой астмой возможно проведение специфической иммунотерапии специально обученным персоналом в специализированных аллергологических кабинетах.

В программу включен алгоритм применения лекарственных средств в период приступов бронхиальной астмы у детей, указаны препараты, используемые для оказания экстренной помощи больным.

Особо подчеркивается, что выбор препаратов для лечения больного определяется наблюдающим его врачом, учитывающим конкретную клиническую ситуацию.

В этой главе есть положения, касающиеся немедикаментозных методов лечения больных. Речь идет о диетотерапии, дыхательных упражнениях, различ-

ных видах массажа, спелеотерапии, горноклиматическом лечении, а также о физиотерапии, психотерапии и др.

Социальным аспектам посвящен отдельный раздел программы. В нем подчеркивается, что основные расходы средств приходится на лечение и реабилитацию больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами бронхиальной астмы. В то же время ключевым вопросом программы является вовлечение в профилактические программы больных на ранних этапах формирования у них заболевания, детей с легкой астмой, у которых можно добиться высокой эффективности, достичь высокого качества жизни, предупредить инвалидность.

Достижение положительных результатов в лечении больных во многом зависит от образования пациентов и их родителей, правильности пользования медикаментами для снятия клинических проявлений и профилактики обострений заболевания. Этого можно достигнуть при активном внедрении в комплекс терапии образовательных программ.

Организация астма-школ, астма-центров требует внимания лечащих врачей, организаторов здравоохранения, социологов. Психологическая реабилитация должна учитывать возрастные особенности детей, ограничения жизнедеятельности, социальную недостаточность. Поэтому важны образовательные программы, принципы их осуществления, что нашло свое отражение в последней главе программы.

Итак, в Национальной программе "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" отражены современные представления об этом заболевании у детей, подходы к терапии и предупреждению болезни.

Национальная программа может быть реализована при активном участии в ее реализации широкого круга педиатров, организаторов здравоохранения, работников социальных служб.

В ноябре 1997 г. Министерство здравоохранения РФ Указом о введении этой программы (№ 677-У) предложило органам управления здравоохранением субъектов страны принять к руководству и разработать на этой основе региональные программы с учетом местных условий и особенностей.

Создание программы активизировало в нашей стране научные исследования в педиатрии по проблеме бронхиальной астмы. С этим, вероятно, можно связать значительное увеличение числа диссертационных работ, посвященных педиатрической астмологии. Об этом свидетельствуют данные Документальных информационных технологий Государственной центральной медицинской библиотеки. Так, в 1997 г. были защищены 13 диссертаций, посвященных детской астме, в 1998 г. — 28, а в 1999 г. — 35 диссертационных работ. Нельзя не отметить, что каждое из новых диссертационных исследований судя по их тематической направленности развивает и углубляет ключевые положения, изложенные в программе. Они

касаются новых эпидемиологических данных, генетического контроля формирования заболевания, механизмов его развития — иммунологических, нейроэндокринных, а также разработки современных терапевтических подходов, путей социальной адаптации, психологической реабилитации, консультативной, стационарной и санаторной помощи больным, фармакоэкономических проблем бронхиальной астмы у детей и других важных направлений.

Следует отметить (это очень существенно), что эти исследования успешно осуществлялись в различных регионах страны — в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске, Челябинске, Ярославле, Нальчике, Волгограде, Твери, Уфе, Перми, Саратове, Иркутске, Ижевске, Томске, Самаре, Пензе, Чебоксарах, Архангельске, Астрахани, Тюмени.

В книге А.Г.Чучалина "Бронхиальная астма" (2001 г.) отмечено, что Национальная программа по бронхиальной астме и ее педиатрический вариант заслуживают особого внимания, так как обе программы оказали большое влияние на здравоохранение России, о чем свидетельствует улучшение качества диагностики и лечения.

Можно выразить обоснованную надежду, что дальнейшее развитие и реализация программы, касающейся бронхиальной астмы у детей, будут успешными и плодотворными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Всемирной организации здравоохранения. Национальный институт здоровья США, 1995. Пульмонология 1996; Прил.: 1–166.
2. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.: Артинфо Пабблишинг; 1997.
3. Генне Н.А., Каганов С.Ю. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". Рос. педиатр. журн. 1998; 2: 8–12.
4. Генне Н.А., Каганов С.Ю. Основные цели и задачи национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". Аллергология 1999; 1: 4–7.
5. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1996; 2: 52–55.
6. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Издат. дом "Русский врач"; 2001.

Поступила 06.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–053.2–036.2

*М.Е.Дрожжев, Н.С.Лев, М.В.Костюченко, О.И.Белова, Ю.Л.Мизерницкий,
М.А.Подольная, П.П.Захаров, В.С.Котов, А.Е.Богорад, Е.В.Сорокина,
Л.В.Соколова, Н.Н.Розинова*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ СРЕДИ ДЕТЕЙ

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

MODERN PARAMETERS OF CHILDHOOD BRONCHIAL ASTHMA SPREAD

*M.E.Drozhjev, N.S.Lev, M.V.Kostiuchenko, O.I.Belova, Yu.L.Mizernitsky,
M.A.Podolnaya, P.P.Zakharov, V.S.Kotov, A.E.Bogorad, E.V.Sorokina,
L.V.Sokolova, N.N.Rozinova*

Summary

An investigation of bronchial asthma spread according to the ISAAC programme was performed. Under the data obtained the spread of bronchial asthma symptoms was 20.52% among the 1st class pupils and 22.17% among the 8th class pupils. As an examination result bronchial asthma was detected in 7.8% of the 1st class pupils and 8.3% of the 8th class pupils. These values exceed significantly official data of childhood bronchial asthma spread. Bronchial asthma was diagnosed considerably more frequent in children living in wet and mouldy buildings. Elderly children were noted to have a correlation between bronchial asthma and passive smoking. A reliable relation was shown between bronchial asthma in younger children and a presence of home dust collectors, such as carpets, at a child's bedroom.

Резюме

Проведено исследование распространенности бронхиальной астмы по программе ISAAC. Согласно полученным данным, уровень распространенности «симптомов бронхиальной астмы» у учеников 1-х

классов составил 20,52%, а у учеников 8-х классов — 22,17%. При проведении обследования бронхиальная астма была выявлена у 7,8% учеников первых классов и 8,3% школьников 8-х классов. Эти цифры значительно превышают официальные данные распространенности бронхиальной астмы у детей. Диагноз бронхиальной астмы достоверно чаще отмечался у детей, проживавших в помещениях с повышенной влажностью, наличием плесени. У детей старшей возрастной группы была отмечена связь бронхиальной астмы с фактором пассивного курения. Отмечена достоверная связь бронхиальной астмы у детей младшей возрастной группы с присутствием коллекторов домашней пыли (ковров) в спальне ребенка.

В последние годы исследования распространенности бронхиальной астмы проводятся в мире очень широко. Основываясь на результатах различных работ, можно говорить о том, что за последние 30 лет произошло удвоение случаев бронхиальной астмы [1,2]. В Москве за последние годы также отмечается рост распространенности заболевания. Так, если в 1990 г. бронхиальная астма среди детей составляла по официальным данным 0,7%, в 1996 г. — 1,07%, то в 1999 г. этот показатель составил более 1,2% [3].

Общепринятым является мнение, что большое значение для роста распространенности бронхиальной астмы имеют неблагоприятные факторы окружающей среды. Важную роль играют при этом воздействия аллергенов как внутри жилища, так и вне его [4,5].

В последние годы, по данным официальной статистики, в нашей стране значительно увеличилось число детей, больных бронхиальной астмой. Если в 1993 г. число детей до 14 лет, страдавших бронхиальной астмой, составляло 116 906, то в 1999 г. их число достигло 203 746. Значительно увеличилось и число подростков в возрасте 15–17 лет, страдающих бронхиальной астмой, — с 29 274 (в 1993 г.) до 61 010 человек (в 1999 г.) [6].

Таким образом, число детей и подростков, больных бронхиальной астмой, по официальным данным, превышает четверть миллиона человек. Причем эти данные нельзя считать полными. Эпидемиологические исследования последних лет дают основание утверждать, что признаки заболевания имеются более чем у 9% детей и 5% взрослого населения страны, при этом официально болезнь учитывается только у 1 из 4–5 больных [7].

Сведения о росте распространенности астмы в различных регионах мира побудили к проведению широкого стандартизированного исследования бронхиальной астмы. Были начаты исследования заболеваемости бронхиальной астмой среди взрослых и детей. Международное исследование распространенности бронхиальной астмы и аллергии у детей (*The International Study of Asthma and Allergy in Children — ISAAC*) началось в 1990 г. Основной целью этой программы является оптимизация эпидемиологических исследований и, в первую очередь, — определение распространенности астмы и аллергических болезней у детей, проживающих в различных регионах и условиях, для определения стратегии предупреждения этих заболеваний.

Международное исследование астмы и аллергии у детей проводилось в 156 центрах 56 стран мира и

охватывало 721 601 ребенка. Исследование среди 6–7-летних детей проводилось в 91 центре. Наряду с письменным опросником в 99 центрах использовался видеоопросник [8].

В нашей стране широкое обследование детей в возрасте 7–8 и 13–14 лет было проведено в Новосибирске [9], Нальчике [10].

Оценка данных Международного исследования астмы и аллергии показала очень широкую вариативность распространенности бронхиальной астмы в мире. Эти показатели оказались низкими в странах Азии и Африки и высокими в англосаксонских и латиноамериканских странах. Выявлено 15-кратное различие распространенности бронхиальной астмы между разными странами [5].

Распространенность "wheezing" — хрипящего, свистящего дыхания, по данным анкетирования, колеблется у детей от 2,1 до 32,2% в старшей группе и от 4,1 до 32,1% в группе 6–7-летних детей. Данные ISAAC подтверждают сведения о более высокой распространенности аллергических заболеваний и обнаружении IgE-антител к ингалируемым аллергенам у детей, проживающих в индустриальных городах по сравнению с детьми, проживающими в сельской местности [4]. Вместе с тем исследование, проведенное в Италии, не выявило различий в частоте астматических симптомов у городских и сельских детей, хотя установленный диагноз бронхиальной астмы отмечался чаще у детей, проживавших в городе. При этом не было выявлено связи частоты бронхиальной астмы со степенью урбанизации, социально-экономическим уровнем семьи ребенка [11].

Наличие газовых плит в доме выявило лишь слабую корреляцию с астматическими симптомами или ее отсутствие [13,14]. В некоторых центрах отмечена положительная корреляция респираторных симптомов с наличием домашних животных, птиц, синтетических покрытий, ковров [15,16]. Вместе с тем такая зависимость прослеживается не всегда. *Felder и соавт.* [14] не обнаружили связи между частотой симптомов астмы и наличием в доме домашних животных.

В исследовании, проведенном в одном из центров в Германии, выявлена связь респираторных симптомов с концентрацией двуокиси азота, окиси углерода, озона в атмосферном воздухе. Вместе с тем связи концентрации этих газов с частотой выявления повышенного содержания общего IgE и специфических IgE, симптомов атопических заболеваний и бронхиальной гиперреактивности обнаружено не было [17].

Во многих центрах прослежена связь пассивного и активного курения с частотой выявления респираторных нарушений. В нескольких исследованиях было обращено внимание на связь бронхиальной астмы у детей с курением матери во время беременности [12].

Такие факторы внешней среды, как степень пылевой загрязненности воздуха, пассивное курение, могут являться факторами риска бронхиальной астмы [18].

При проведении исследования по программе ISAAC в Великобритании выявлен рост диагностированной бронхиальной астмы и увеличение частоты астматических симптомов с 1992 по 1999 г. [19–23].

Исследование, проведенное в Новосибирске, свидетельствует о снижении с 1996 по 1999 г. распространенности симптомов бронхиальной астмы. При этом частота клинически значимых, тяжелых вариантов бронхиальной астмы не изменилась [24].

Сотрудники клиники пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ провели в 1999–2000 г. исследование распространенности бронхиальной астмы по программе ISAAC в одном из административных округов Москвы. Методом случайной выборки были определены 40 средних школ, в которых проведено сплошное анкетирование 5883 детей в возрасте 7–8 и 13–14 лет (школьники 1-х и 8-х классов) — 2821 и 3062 ребенка соответственно (табл.1). Нами использовалась стандартная анкета программы [25], дополненная вопросами, касающимися условий проживания ребенка, с целью выявления домашних факторов, могущих способствовать развитию бронхиальной астмы. На основании данных анкетирования была создана компьютерная база данных, которые в дальнейшем обрабатывались с использованием статистических методов. Статистическую обработку материала проводили в медицинском центре новых информационных технологий (руководитель — проф. Б.А.Кобринский) института.

Согласно полученным нами данным, уровень распространенности затрудненного свистящего дыхания у учеников 1-х классов составил 20,52%, а у учеников 8-х классов — 22,17%. При этом эпизоды затрудненного свистящего дыхания в течение последних 12 мес отмечались у 10,77% учеников 1-х классов и 12,13% учеников 8-х классов. "Симптомы бронхиальной астмы" в младшей возрастной группе достоверно чаще отмечались у мальчиков, чем у девочек. Так, хрипящее дыхание отмечалось у 24,08% мальчиков и лишь у 17,18% девочек учеников первых классов ($p=0,0001$). "Симптомы бронхиальной астмы" за последние 12 мес в этой возрастной группе также чаще были отмечены у мальчиков (12,93%), чем у девочек (8,76%) ($p=0,002$) (табл.2). У учеников старшей возрастной группы достоверных различий в частоте "симптомов бронхиальной астмы" у мальчиков и девочек обнаружено не было.

Эпизоды свистящего хрипящего дыхания с частотой от 1 до 3 раз в последние 12 мес отмечались у

Таблица 1

Распределение детей, прошедших анкетирование ($n=5883$), по полу и возрасту

Возраст	Пол		Всего
	мальчики ($n=3021$)	девочки ($n=2862$)	
7–8 лет	1439	1382	2821
13–14 лет	1582	1480	3062

8,31% восьмиклассников и у 6,64% первоклассников, с частотой от 4 до 12 раз — у 0,7% восьмиклассников и у 1,72% первоклассников и с частотой более 12 раз — у 0,39% учеников 8-х и 0,69% первых 1-х классов. Частота расстройств сна в связи с приступами затрудненного хрипящего, свистящего дыхания составила у учеников 1-х и 8-х классов 2,48 и 1,52% соответственно. Тяжелые эпизоды затрудненного свистящего дыхания в течение последних 12 мес отмечались у 0,82% учеников 1-х классов и у 1,09% учеников 8-х классов (табл.3).

Симптомы бронхоспазма при физическом усилии были отмечены у 3,97% учеников 1-х классов и у 13,58% восьмиклассников.

По данным анкетирования, диагноз бронхиальной астмы ранее устанавливался у 3,58% первоклассников и 3,55% учеников 8-х классов. При этом в младшей возрастной группе достоверно чаще диагноз бронхиальной астмы, установленный когда-либо, встречался у мальчиков (у 4,82%) по сравнению с девочками (у 2,42%) ($p=0,003$) (табл.4).

Частота и выраженность "симптомов бронхиальной астмы", по данным анкетирования, были проанализированы в зависимости от условий проживания детей. Особое внимание уделялось наличию в жилых помещениях сырости, домашних животных, коллекторов домашней пыли.

Достоверно чаще эпизоды затрудненного хрипящего, свистящего дыхания были отмечены у детей, проживающих в квартирах с повышенной влажностью.

Таблица 2

Распространенность "симптомов бронхиальной астмы" среди школьников (по данным анкетирования)

"Симптомы бронхиальной астмы"	Дети 7–8 лет			Дети 13–14 лет		
	мальчики	девочки	всего	мальчики	девочки	всего
Отмечавшиеся когда-либо	24,08%	17,18%	20,52%	20,45%	23,96%	22,17%
	$p=0,0001$			Различия недостоверны		
Наблюдавшиеся за последние 12 мес	12,93%	8,76%	10,77%	11,94%	12,34%	12,13%
	$p=0,002$			Различия недостоверны		

Таблица 3

Частота и тяжесть "симптомов бронхиальной астмы" у школьников

Показатель	Ученики 1-х классов	Ученики 8-х классов
"Симптомы бронхиальной астмы":		
от 1 до 3 раз в год	6,64%	8,31%
от 4 до 12 раз в год	1,72%	0,7%
более 12 раз в год	0,69%	0,39%
Тяжелые эпизоды затрудненного дыхания	0,82%	1,09%
Расстройства сна в связи с приступами затрудненного дыхания	2,48%	1,52%

тью, наличием плесени. Эта связь обнаружена как у детей младшей, так и старшей возрастных групп ($p=0,0001$ и $p=0,0001$ соответственно) (табл.5). Следует также отметить положительную связь наличия "симптомов бронхиальной астмы" с пассивным курением в семьях, которая отмечена у детей старшей возрастной группы ($p=0,001$) (см. табл.5).

Нами было проведено амбулаторное обследование детей с имеющимися, по данным анкетирования, "симптомами бронхиальной астмы". У всех детей были уточнены анамнестические данные, сведения о наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям. По показаниям, были поставлены кожные аллергологические пробы (у 93 детей), исследованы объемно-скоростные показатели внешнего дыхания (у 167 детей). При этом диагноз бронхиальной астмы был установлен у 220 учеников 1-х классов (всего было анкетировано 2821 ребенка) и 254 учеников 8-х классов (всего было анкетировано 3062 ребенка). Таким образом, бронхиальная астма была

Таблица 4

Распространенность бронхиальной астмы среди школьников

Диагноз бронхиальной астмы	Ученики 1-х классов			Ученики 8-х классов		
	мальчики	девочки	всего	мальчики	девочки	всего
Установленный когда-либо (по данным анкетирования)	4,82%	2,42%	3,58%	4,48%	2,87%	3,55%
	$p=0,003$			Различия недостоверны		
Установленный при настоящем исследовании	9,80%	5,79%	7,80%	7,88%	8,6%	8,30%
	$p=0,0002$			Различия недостоверны		

выявлена у 7,8% учеников 1-х классов и 8,3% школьников 8-х классов. Эти цифры значительно превышают официальные данные распространенности бронхиальной астмы у детей.

Диагноз бронхиальной астмы, установленный при обследовании, достоверно чаще встречался у мальчиков (у 9,8%) по сравнению с девочками (у 5,79%) в младшей возрастной группе ($p=0,0002$). В старшей возрастной группе подобных различий выявлено не было (см. табл.4).

Следует отметить, что из числа детей, имевших по данным анкетирования "симптомы бронхиальной астмы" (20,52–22,17%), при амбулаторном обследовании диагноз заболевания был установлен в 2,6–2,7 раза реже. Следовательно, истинные показатели распространенности бронхиальной астмы не могут основываться только на результатах анализа данных анкет.

Среди детей с установленным нами диагнозом бронхиальной астмы легкая степень тяжести заболевания была у большинства: у 170 учеников 1-х (у 77,3%) и у 220 школьников 8-х классов (у 87%).

Таблица 5

Зависимость частоты "симптомов бронхиальной астмы" и наличия бронхиальной астмы, установленной при обследовании, от некоторых факторов домашней экологии

Факторы жилища	Дети 7–8 лет		Дети 13–14 лет	
	"симптомы бронхиальной астмы"	установленный при обследовании диагноз бронхиальной астмы	"симптомы бронхиальной астмы"	установленный при обследовании диагноз бронхиальной астмы
Повышенная влажность, плесень	Зависимость достоверна ($p=0,0001$)	Зависимость достоверна ($p=0,0001$)	Зависимость достоверна ($p=0,0001$)	Зависимость достоверна ($p=0,002$)
Наличие коллекторов домашней пыли (ковров) в спальне ребенка	Зависимость не выявлена	Зависимость достоверна ($p=0,0001$)	Зависимость не выявлена	Зависимость не выявлена
Пассивное курение	То же	Зависимость не выявлена	Зависимость достоверна ($p=0,001$)	Зависимость достоверна ($p=0,04$)

Бронхиальная астма средней степени тяжести диагностирована соответственно у 35 учащихся 1-х классов (у 15,9%) и 23 школьников 8-х классов (у 9,1%); тяжелая астма — у 15 (у 6,6%) и 10 (у 3,9%) среди больных детей младшей и старшей возрастных групп соответственно.

Диагноз бронхиальной астмы, установленный нами, достоверно чаще отмечался у детей, проживавших в помещениях с повышенной влажностью, наличием плесени. У детей старшей возрастной группы была отмечена связь бронхиальной астмы с фактором пассивного курения ($p=0,04$). Отмечена достоверная связь наличия установленной при обследовании бронхиальной астмы у детей младшей возрастной группы с присутствием коллекторов домашней пыли (ковров) в спальне ребенка (см. табл.5).

Таким образом, при изучении распространенности бронхиальной астмы среди детей по программе Международного исследования астмы и аллергии (ISSAC) нами выявлен уровень распространенности бронхиальной астмы, который составляет от 7,8 до 8,3%. Это диктует необходимость особого внимания к этой патологии.

Накопление и анализ данных Международного эпидемиологического исследования распространенности астмы и аллергии позволят в конечном итоге не только определить истинную распространенность бронхиальной астмы у детей, динамику ее роста, но и уточнить роль факторов окружающей среды в развитии бронхиальной астмы, определить основные пути профилактики этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aberg N., Hesselmar B., Aberg B., Erikson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. Clin. Exp. Allergy 1995; 25: 815-819.
2. Michel F.B. et al. Asthma: a world problem of public health. Bull. Acad. Natl. Med. 1995; 179 (2): 293-297.
3. Прошин В.А., Блистинова З.А., Булгакова В.А. Организация помощи детям с заболеваниями органов дыхания в Москве. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000; 2: 14-19.
4. Dowse G.K., Turner K.J., Stewan G.A. et al. The association between Dermatophagoides mites and the increasing prevalence of asthma in village communities with Papua New Guinea highlands. J. Allergy Clin. Immunol. 1985; 75: 78-83.
5. Pin I., Pilenko-McGuigan C., Cans C. et al. Epidemiology of respiratory allergy in children. Arch. Pediatr. 1999; 6 (suppl. 1): 6S-13S.
6. Служба охраны здоровья матери и ребенка Минздрава РФ. М.; 1996, 1997, 1999, 2000.
7. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Издат. дом "Русский врач"; 2001.
8. Asher M.I., Weiland S.K. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. Clin. Exp. Allergy 1998; 28 (suppl. 5): 52-66.

9. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Филатова Т.А., Гавалов С.М. Возрастные аспекты эпидемиологии бронхиальной астмы у детей Новосибирска. Пульмонология 1998; 1: 38-43.
10. Кочубей А.Б. Распространенность бронхиальной астмы у детей школьного возраста города Нальчика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь; 1999.
11. Frequency of childhood asthma in various Italian regions. Results from ISAAC. Collaborating group of ISRDCE. Epidemiol. Rev. 1997; 21 (4): 235-242.
12. Nilsson L., Castor O., Lofman O. et al. Allergic disease in teenagers in relation to urban or rural residence at various stages of childhood. Allergy 1999; 54 (7): 716-721.
13. Burr M.L., Anderson H.R., Austin J.B. et al. Respiratory symptoms and home environment in children: a national survey. Thorax 1999; 54 (1): 27-32.
14. Fielder H.M., Lyons R.A., Heaven M. et al. Effect of environmental tobacco smoke on peak flow variability. Arch. Dis. Child. 1999; 80 (3): 253-256.
15. Zacharasiewicz A., Zidek T., Haidinger G. et al. Indoor factors and their association to respiratory symptoms suggestive of asthma in Austrian children aged 6-9 years. Wien. Klin. Wschr. 1999; 111 (21): 882-886.
16. Ronmark E., Lundback B., Jonson E., Platts-Mills T. Asthma, type 1 allergy and related conditions in 7- and 8-year old children in northern Sweden: prevalence rates and risk factor pattern. Respir. Med. 1998; 92 (2): 316-324.
17. Hirsch T., Weiland S.K., Mutius E. Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children. Eur. Respir. J. 1999; 14 (3): 669-677.
18. Wang T.N., Ko Y.C., Chao Y.Y. et al. Association between indoor air pollution and adolescent asthma from 1995 to 1996 in Taiwan. Environ. Res. 1999; 81 (3): 239-247.
19. Weiland S.K., Mutius E., Yirsch T. et al. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. Eur. Respir. J. 1999; 14 (4): 862-870.
20. Duhme H., Weiland S.K., Rudolph P. et al. Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Munster and Greifswald using the ISAAC phase 1 protocol. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Ibid. 1998; 11 (4): 840-847.
21. Bjorksten B., Dumitraru D., Foucard T. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. Ibid. 12 (2): 432-437.
22. Worldwide variation in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Ibid. 315-335.
23. Shamssain M.H., Shamsian N. Prevalence and severity of asthma, rhinitis, and atopic eczema: the north east study. Arch. Dis. Child. 1999; 81 (4): 313-317.
24. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Филатова Т.А. и др. Аллергопульмонологическая помощь детям — проблемы и пути решения. В кн.: Аллергические заболевания у детей — от эпидемиологии к терапии. Новосибирск; 2000; 5-19.
25. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей. Адаптация программы "Международное исследование астмы и аллергии у детей ("ISAAC")" в России: Пособие для врачей. М.; 1998.

Поступила 11.12.01

А.Е.Богорад

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

A ROLE OF GENETIC FACTORS FOR BRONCHIAL ASTHMA OCCURRENCE IN CHILDREN

A.E.Bogorad

Summary

We assessed a contribution of genetic factors to the bronchial asthma development in children basing on the genealogy analysis of 302 asthmatic children. It was demonstrated that the inherited factors play the principal role in the disease occurrence providing by the additive action of polygens.

The genetic predisposing markers of bronchial asthma were revealed in Russian children (alleles HLA DRB1) and their distribution was investigated in the families burdened by the disease. This information could be used to form the high-risk groups for the bronchial asthma development and to predict its occurrence in the families.

Резюме

На основе анализа родословных 302 детей с бронхиальной астмой проведена оценка вклада генетических факторов в развитие заболевания у детей; показано, что наследственным факторам принадлежит определяющая роль в формировании болезни, при этом генетическая составляющая обеспечивается преимущественно за счет аддитивного действия полигенов.

Выявлены генетические маркеры предрасположенности к развитию бронхиальной астмы и ее отдельных форм у детей российской популяции (аллели HLA DRB1), изучен характер распределения этих маркеров в семьях с накоплением заболевания, что может быть использовано для выявления групп повышенного риска развития болезни, а также ее прогнозирования в семьях.

Бронхиальная астма относится к числу наиболее распространенных в популяции заболеваний. В детском возрасте ее частота варьирует в различных странах и составляет от 2 до 10% [1]. По данным Американской академии педиатрии, уровень распространенности астмы в детской популяции с 1980 по 1989 г. вырос на 29% [2]. Отмечены увеличение числа больных, требующих госпитализации, а также рост показателей смертности детей от астмы [3,4]. Подобные тенденции объясняют широкий интерес к исследованиям, касающимся основ формирования заболевания, результаты которых могут привести к повышению эффективности его профилактики и лечения.

Установлено, что факторы, детерминирующие развитие бронхиальной астмы, отличаются многообразием и могут быть объединены в 2 большие группы — генетические и средовые [5–7].

Все работы, посвященные генетическим проблемам бронхиальной астмы, в конечном итоге имели своей целью установление типа наследования и выяснение роли отдельных генов в передаче заболевания. Исследования проводили по 3 основным направлениям — изучение семей, близнецов и популяций.

Более чем за 100-летнюю историю изучения этого вопроса обсуждались различные модели наследования заболевания — моногенные (аутосомно рецессивная и доминантная), полигенные, сцепленные с половыми хромосомами [8,9]. Вместе с тем в ходе исследований постепенно стало ясно, что сложные механизмы наследования астмы (как и атопии) не могут быть объяснены простой (моногенной) моделью; появление клинических симптомов болезни является результатом действия средовых факторов на предрасположенных индивидуумов [11].

Большинство современных исследователей генетический компонент бронхиальной астмы рассматривают как полигенную систему с комплексным эффектом отдельных генов, каждый из которых в отдельности не способен (или крайне редко способен) вызвать болезнь [12,13]. Таким образом, бронхиальная астма, как и многие распространенные в популяции заболевания [14], рассматривается как полигенная болезнь с наследственной предрасположенностью или как мультифакториальная болезнь. Для этой группы заболеваний характерны следующие признаки, сформулированные еще в 1969 г. C.O.Carter [15]: а) относительно

высокая частота болезни в популяции и в то же время значительная семейная подверженность; б) наличие патогенетических и ассоциированных маркеров предрасположения; в) хроническое течение и наличие форм, образующих непрерывный ряд проявлений от ярко выраженных до субклинических — так называемый клинический континуум; г) более раннее начало и утяжеление клинических симптомов в нисходящих поколениях семьи; д) относительно невысокая (в сравнении с моногенными болезнями) конкордантность по заболеванию у монозиготных близнецов (не более 60%); е) повышенный риск повторного рождения предрасположенных к болезни детей с появлением каждого последующего пораженного болезнью ребенка; ж) однотипность проявлений болезни у больного ребенка и ближайших родственников, что отражает коэффициент наследуемости, превышающий 50–60%; з) несоответствие закономерностей наследования болезни простым менделевским моделям (доминантное, рецессивное и др.).

Характер семейного накопления для большинства болезней с наследственной предрасположенностью лучше всего объясняется с позиций аддитивного взаимодействия нескольких генов и факторов среды, т.е. каждое заболевание представляет собой генетически гетерогенную патологию. Это в полной мере может быть отнесено к бронхиальной астме и объясняет крайне сложный генетический анализ этого заболевания [16,17].

Целью генетического анализа в рамках полигенной модели является разделение общей фенотипической дисперсии (фенотипического разнообразия) заболевания на генетическую и средовую компоненты [14]. Вклад наследственных факторов при мультифакториальных заболеваниях оценивается на основе предложенной в конце 60-х годов *J.H. Edwards* и *D.S. Falconer* [18,19] в модификации *C. Smith* [20] "пороговой" модели подверженности. При помощи коэффициента наследуемости заболевания (h^2) можно получить количественную характеристику его генетической составляющей в процентах от суммарного действия всех (генотипических и средовых) факторов, принимаемых за 100%.

Согласно "пороговой" модели, кривая подверженности заболеванию имеет нормальное распределение как в общей популяции, так и среди родственников пробандов, но при этом для родственников пробандов она смещена вправо, так как последние имеют более высокий, чем в популяции, уровень средней подверженности [21]. Точка на кривой, за которой все индивидуумы имеют проявления болезни, является "порогом" подверженности. В общей популяции пропорция индивидуумов за пороговым значением отражает частоту заболевания в популяции, а среди родственников пробандов — семейную частоту. Основу современного клинко-генеалогического анализа бронхиальной астмы составляет рассмотрение корреляций между родственниками по подверженно-

сти заболеванию [22]. По сути, наследуемость — отношение фенотипической корреляции между родственниками к их генетической корреляции, определяемой долей общих генов, — коэффициентом родства. В работах некоторых авторов, посвященных изучению коэффициента наследуемости астмы, значения этого показателя (h^2) в среднем колеблются в интервале от 50 до 70% [23–25]. В других публикациях приводятся более высокие показатели — порядка 80% [21]. Следует, однако, заметить, что в большинстве исследований проводился анализ популяции взрослых больных, исходя из особенностей клиники и классификации, а также существовавшего ранее определения бронхиальной астмы, учитывавшего в качестве основного признака заболевания повторные приступы удушья. Вместе с тем в настоящее время подходы к определению заболевания, его патогенезу претерпели существенные изменения [26].

Достижения в области исследования важнейших механизмов развития астмы позволили сформулировать новую концепцию патогенеза заболевания, согласно которой в основе клинических проявлений болезни лежит хроническое аллергическое воспаление дыхательных путей [27]. У детей бронхиальная астма в абсолютном большинстве случаев формируется на основе атопии [28], которая, как известно, характеризуется более значительным вкладом наследственных факторов [29].

Наряду с повышенной выработкой общего IgE у детей с атопией выявляются признаки специфической сенсибилизации к распространенным аллергенам внешней среды. При этом процесс иммунного ответа на аллергены обеспечивается продуктами генов HLA II класса (HLA-D) [8]. Благодаря высокому полиморфизму, система генов HLA осуществляет взаимодействие организма с факторами внешней среды и одновременно отражает особенности генетической регуляции атопического процесса [30]. Это позволяет рассматривать гены, кодирующие продукты HLA II класса (HLA-D), в качестве генетических маркеров заболевания. Современные молекулярно-генетические методы предоставляют возможность изучения этих генов на основе полимеразной цепной реакции [31].

Несмотря на значительное число исследований, проблема наследственности при бронхиальной астме продолжает оставаться одной из наиболее актуальных. До настоящего времени недостаточно освещены вопросы количественной оценки вклада генетических факторов в развитие заболевания. Неполностью изучены патогенетические маркеры, участвующие в реализации наследственной предрасположенности при бронхиальной астме. Между тем установление ассоциации болезни с определенными генетическими маркерами (аллелями HLA II) может способствовать выявлению лиц, входящих в группу повышенного риска по формированию заболевания, развитию его тяжелых форм. В связи с изложенным, определение соотношения вклада генетических и средовых факто-

ров в развитие бронхиальной астмы и выявление иммуногенетических маркеров предрасположенности к заболеванию, особенно при изучении отдельных семей, является весьма актуальным.

Для установления соотносительного вклада наследственных и внешнесредовых факторов в формирование бронхиальной астмы у детей нами были обобщены результаты наблюдения и анализа медицинской документации 302 детей (214 мальчиков и 88 девочек в возрасте от 9 мес до 15 лет), больных бронхиальной астмой, лечившихся в клинике пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ в 1995–1999 гг.

У 153 детей из числа обследованных клинические проявления бронхиальной астмы сочетались с другими atopическими заболеваниями — atopическим дерматитом, аллергическим ринитом, поллинозом. У 13 пациентов atopическая бронхиальная астма сочеталась с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов. Тяжесть заболевания у наблюдавшихся детей определялась частотой, характером и продолжительностью приступов, а также наличием и выраженностью изменений со стороны различных органов и систем организма. Тяжелую бронхиальную астму имели 56,6% детей (171 ребенок), среднетяжелую — 43,4% (131 ребенок).

Среди обследованных детей 254 (84,1%) ребенка имели наследственную отягощенность по atopическим заболеваниям (в том числе по бронхиальной астме). Частота семейных случаев бронхиальной астмы составила 71,2%, частота спорадических случаев — 28,8% ($p < 0,001$).

У родственников I степени родства детей обследованной выборки частота бронхиальной астмы (у 21%) и всех atopических заболеваний (у 40,4%) была достоверно ($p < 0,001$) выше частоты этих заболеваний у родственников II степени родства (у 11,6 и у 20,7% соответственно).

Установлена более высокая частота бронхиальной астмы и всех atopических заболеваний у родственников обследованных детей по линии матери в сравнении с линией отца ($p < 0,05$). Это совпадает с наблюдениями Moffatt [32], а также подтверждается результатами ряда молекулярно-генетических исследований астмы и atopии [33,34], объясняющими этот феномен эффектом отцовского генного импринтинга и преимущественной передачей материнских генов.

Вклад генетических факторов в формирование бронхиальной астмы, определенный на основании показателя наследуемости (h^2), составил $73,17 \pm 4,25\%$. Этот результат был близок к значениям h^2 , полученным другими исследователями, и соответствовал наблюдаемому при мультифакториальных заболеваниях (50–60% и выше по C.O.Carter).

Вместе с тем известно, что h^2 лишь частично отражает долю наследственных факторов в развитии болезни, преимущественно аддитивную генетическую компоненту, обеспечиваемую действием полиге-

нов. Более точная количественная характеристика вклада генетических факторов в формирование заболевания может быть получена при компонентном разложении общей фенотипической дисперсии подверженности бронхиальной астме (рис.1).

Согласно полученным результатам, суммарный вклад генетических факторов в развитие заболевания составил 82,2%; при этом значение аддитивной генетической компоненты дисперсии (V_a) составило $74,2 \pm 5,84\%$ и оказалось очень близким к величине коэффициента наследуемости ($73,17 \pm 4,25\%$). Эти данные подтверждают положение о том, что h^2 отражает преимущественно аддитивную составляющую в общем вкладе генетических факторов. Величина доминантной генетической компоненты дисперсии (V_d), составившая $8 \pm 30,5\%$, позволяет с большой определенностью говорить о наличии эффекта "главного" гена, на роль которого могут в первую очередь претендовать локусы, ответственные за продукцию высокого уровня базального IgE [29]. На долю совокупной средовой компоненты (V_{cp}) приходится 17,8%.

Таким образом, данные генетико-статистического анализа обследованной выборки детей продемонстрировали адекватность взгляда на бронхиальную астму как на мультифакториальное заболевание, в формировании которого определяющая роль принадлежит наследственным факторам. Последние, согласно полученным результатам, преимущественно представлены сочетанием эффектов различных генов. Полученная величина совокупной средовой составляющей демонстрирует значимость вклада внешнесредовых факторов в формирование бронхиальной астмы у детей.

Известно, что для болезней с наследственной предрасположенностью характерно влияние наследственной отягощенности на возраст детей к началу заболевания и его тяжесть [35]. Среди наблюдавшихся больных 55% (167 детей) заболели бронхиальной астмой до 3-летнего возраста, тогда как только 6,3% (19 детей) заболели в возрасте старше 8 лет ($p < 0,001$). При этом установлено, что фактором, достоверно определяющим более раннее начало заболевания у детей ($p = 0,009$), являлось наличие бронхиальной астмы у сибсов.

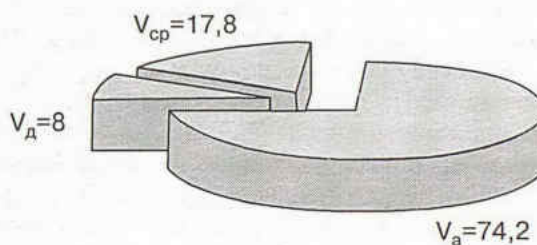


Рис.1. Компонентное разложение (в %) общей фенотипической дисперсии подверженности бронхиальной астме.

V_a — аддитивная генетическая компонента дисперсии,
 V_d — доминантная генетическая компонента дисперсии,
 V_{cp} — средовая компонента дисперсии.

Анализ влияния наследственной отягощенности на тяжесть бронхиальной астмы выявил зависимость тяжести заболевания у детей от наличия бронхиальной астмы у их родителей ($p < 0,05$) в сравнении с другими группами родственников. Тяжелая бронхиальная астма достоверно чаще ($p < 0,025$) отмечалась у наблюдавшихся детей при наличии этого заболевания у матери, чем при болезни отца. Когда астмой страдали оба родителя, в абсолютном большинстве случаев бронхиальная астма была тяжелой.

В ряду доказательств наследственной предрасположенности при мультифакториальных болезнях существенная роль принадлежит изучению ассоциации заболевания с полиморфными генетическими маркерами [14,36,37]. В этом отношении система генов главного комплекса гистосовместимости и, в частности, гены HLA-DR представляют особый интерес, учитывая их непосредственное участие в патогенезе воспалительных изменений, лежащих в основе клинических проявлений заболевания.

Результаты исследований ассоциации бронхиальной астмы с различными HLA-маркерами имеют разноречивый характер. Это может объясняться не только различием применяемых методов (серологический или ДНК-типирование), подходами к отбору обследуемых контингентов (верификация диагноза), но и (в первую очередь) имеющимися различиями в частоте отдельных антигенов (аллелей, когда речь идет о ДНК-генотипировании) в различных популяциях [38]. В отечественной литературе данные по исследованию ассоциации бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний с антигенами HLA немногочисленны [39–42]. Приводимые результаты затруднительно сравнивать между собой, поскольку они получены в основном для различных популяций и выполнены с применением серологических методов. Среди зарубежных исследований последнего времени имеет особый интерес работа V. Stephan и соавт. [43], которые, изучая участие молекул HLA-II в регуляции ответа на клещевой аллерген Der.p.1 (главный эпитоп аллергена клеща домашней пыли *Dermatofagoides pteronissinus*), пришли к заключению об отсутствии различий в частоте аллелей HLA-D у детей с сенсибилизацией к клещевому антигену и без нее. Вместе с тем была выявлена положительная ассоциация отдельных гаплотипов (DRB1*03, DRB1*11, DRB1*02/04) с наличием у детей атопических заболеваний. На этом основании авторы сделали вывод о значимости определенных HLA-II гаплотипов в качестве предикторов атопических заболеваний [43]. При сравнительном исследовании HLA-II-профилей у больных китайской популяции с различными нозологическими формами заболеваний легких (бронхиальная астма и хронический бронхит) установлено существенное повышение частоты определенных аллелей DRB1 (DRB1*15) у больных бронхиальной астмой в отличие от других заболеваний легких [44]. Имеются указания на наличие ассоциации HLA-мар-

керов с "профессиональной" астмой, возникающей у контактирующих с толуэндиизоцианатом [45], являющимся одной из причин астмы у индивидуумов с латексной аллергией [46]. Представленные данные убедительно свидетельствуют о большей подверженности развитию бронхиальной астмы носителей отдельных аллелей и гаплотипов HLA среди всех индивидуумов, имеющих контакт с определенным промышленным аллергеном.

Нами был изучен характер распределения аллелей локуса HLA-DRB1 у 46 детей с бронхиальной астмой и в ряде семей с "накоплением" заболевания. Исследования аллелей HLA проводили методом PCR-SSP в лаборатории "ДНК-Технология" Института иммунологии Минздрава РФ. При этом было отмечено, что с наибольшей частотой в группе больных бронхиальной астмой детей встречались аллели DRB1*04, DRB1*07, DRB1*11, DRB1*15. Достоверно высокие показатели относительного риска были выявлены для аллелей HLA-DRB1*04 ($RR=1,9$; $p < 0,025$), HLA-DRB1*15 ($RR=1,85$; $p < 0,025$) (рис.2).

Эти аллели могут рассматриваться в качестве маркеров бронхиальной астмы у детей российской популяции. Риск развития заболевания для носителей этих аллелей в 1,9 и 1,85 раза соответственно превышает таковой в популяции. Полученные данные совпадают с результатами ряда авторов, продемонстрировавших наличие положительной ассоциации аллелей DRB1*15 и DRB1*04 с бронхиальной астмой и атопией [47,48].

При разделении больных на группы согласно тяжести бронхиальной астмы установлена ассоциация маркера DRB1*15 ($RR=2,75$; $p < 0,001$) со среднетяжелой, а DRB1*04 ($RR=2,65$; $p < 0,001$) — с тяжелой

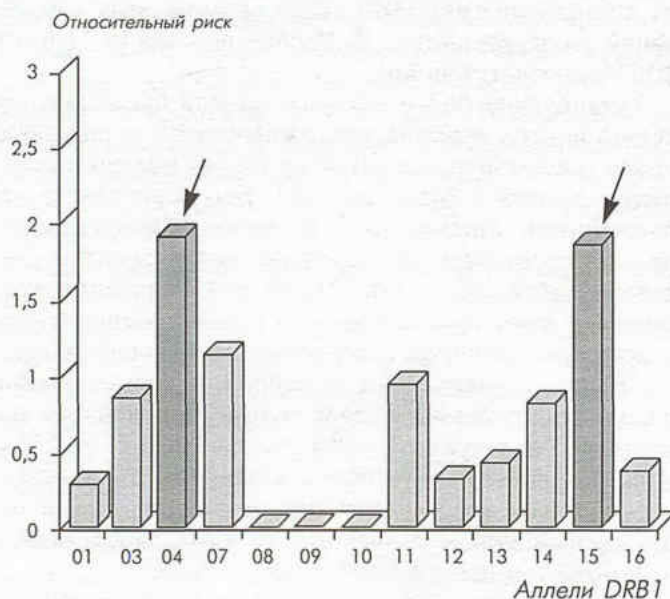


Рис.2. Значение показателей относительного риска для аллелей DRB1 в группе детей ($n=46$) с бронхиальной астмой. Темный столбец — достоверно высокие значения показателей относительного риска — здесь и на рис.3, 4.

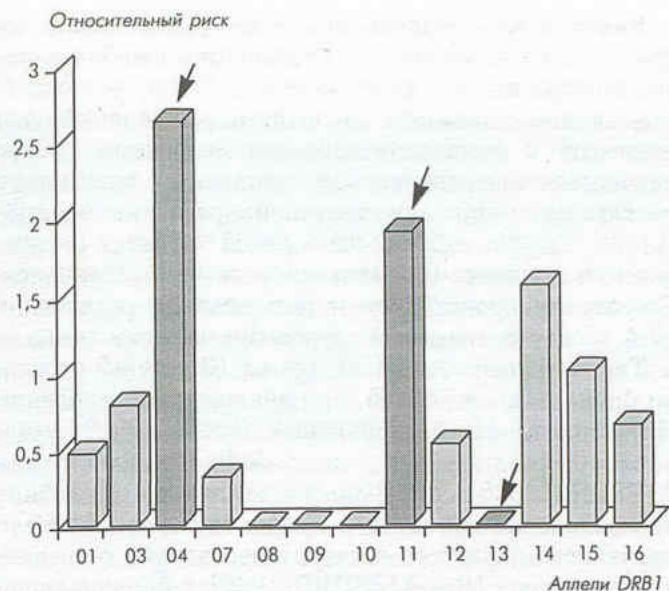


Рис.3. Значение показателей относительного риска для аллелей DRB1 в группе детей ($n=24$) с тяжелой бронхиальной астмой.

бронхиальной астмой. В дополнение к выявленным аллелям обнаружена ассоциация тяжелой астмы с аллелем DRB1*11 ($RR=1,98$; $p<0,05$). Отмечено также, что аллель DRB1*13 не встречался ни у одного больного с тяжелой бронхиальной астмой ($RR=0,01$; $p<0,025$) (рис.3). Полученные данные согласуются с результатами других исследований [49,50].

Выявленные ассоциации указывают на то, что наследственная предрасположенность при бронхиальной астме реализуется с участием отдельных аллелей комплекса HLA. Особенности генетической регуляции лежащего в основе заболевания аллергического воспаления могут объяснять установленные нами различия в частоте аллелей HLA-DRB1 при различной тяжести заболевания. Так, по данным M.F.Moffatt и W.O.C.M.Cookson [51], установлено сцепленное наследование отдельных аллелей HLA-DRB1 с высокосекреторными аллельными вариантами гена фактора некроза опухолей α . Последний, как известно, является активной провоспалительной молекулой, способствующей персистирующему течению воспаления бронхиальной стенки, что в конечном итоге может привести к развитию субэпителиального фиброза, характерного для больных с тяжелой бронхиальной астмой [52].

Патогенетическая роль продуктов аллелей HLA-D реализуется, как известно, на этапе презентации антигена (аллергена) клеткам иммунной системы. Они принимают непосредственное участие во взаимодействии сенсibilизированного организма с внешней средой. В этой связи нами было проведено сопоставление характера специфической сенсibilизации и отдельных аллелей HLA-DRB1 у обследованных детей.

У абсолютного большинства (77,5%) больных отмечалась поливалентная сенсibilизация. Это позволяло заключить, что каждый из HLA-DRB1-аллелей,

выявленных с повышенной частотой в группе обследованных детей, не отражал гиперчувствительности к какому-либо причинно-значимому аллергену. Более вероятным представлялось, что "маркерные" аллели определяли предрасположенность к формированию atopического фенотипа. Иными словами, носители частотных аллелей предрасположены к развитию заболевания, а не к определенному виду сенсibilизации. Такая позиция разделяется и другими авторами [43,53].

Нами также было проведено изучение распределения HLA-гаплотипов в семьях с множественными случаями бронхиальной астмы. Во всех обследованных семьях среди больных детей отмечено увеличение частоты пар sibсов с повторяющимися гаплотипами. Пары с хотя бы одним повторяющимся гаплотипом составляли 85% от всех больных, что превышало величину, ожидаемую теоретически в соответствии с независимым менделевским расщеплением [54]. Полученный результат подтверждал участие генов HLA в реализации наследственной предрасположенности к бронхиальной астме у детей.

Проведенное в семьях исследование характера HLA-гаплотипов у больных позволило выявить в их составе аллели, наиболее часто встречающиеся у детей с бронхиальной астмой.

Так, в одной семье (А.), где бронхиальной астмой страдали все 6 детей, результаты HLA-типирования (табл.1) продемонстрировали, что выявленные у больных HLA-D-гаплотипы содержали в различных сочетаниях аллели DRB1*07, 11, 15, для которых ранее была установлена положительная ассоциация с бронхиальной астмой. Существенным представлялся

Таблица 1

Результаты HLA-типирования семьи А.

Больные дети	Родители
Дочь, 15 лет DRB1*07DQA1*0201DQB1*0201 DRB1*15DQA1*0102DQB1*0602-8	Мать DRB1*07DQA1*0201DQB1*0201 DRB1*15DQA1*0103DQB1*0601
Дочь, 10 лет DRB1*15DQA1*0103DQB1*0601 DRB1*15DQA1*0102DQB1*0602-8	
Дочь, 8 лет DRB1*07DQA1*0201DQB1*0201 DRB1*11DQA1*0501DQB1*0301	
Сын, 4,5 года DRB1*07DQA1*0201DQB10201 DRB1*11DQA1*0501DQB10301	Отец DRB1*11DQA1*0501DQB1*0301 DRB1*15DQA1*0102DQB1*0602-8
Сын, 4,5 года DRB1*15DQA1*0103DQB1*0601 DRB1*15DQA1*0102DQB1*0602-8	
Сын, 2,5 года DRB1*07DQA1*0201DQB1*0201 DRB1*15DQA1*0102DQB1*0602-8	

Таблица 2

Результаты HLA-типирования семьи 3.

Больные дети	Родители	Здоровые дети
Дочь, 1,5 года A1B8DRB1*0301 A3B18DRB1*13	Отец A3B18DRB1*13 A9B12DRB1*07	Сын, 9 лет A1B8DRB1*0301 A3B18DRB1*13
Сын, 2,5 года A1B8DRB1*0301 A9B12DRB1*07		Сын, 11 лет A2B12DRB1*12 A9B12DRB1*07
Сын, 2,5 года A1B8DRB1*0301 A9B12DRB1*07		Сын, 12 лет A1B8DRB1*0301 A3B18DRB1*13
Сын, 7 лет A1B8DRB1*0301 A3B18DRB1*13	Мать A1B8DRB1*0301 A2B12DRB1*12	Сын, 19 лет A2B12DRB1*12 A9B12DRB1*07
Сын, 14 лет A1B8DRB1*0301 A3B18DRB1*13		Сын, 21 год A2B12DRB1*12 A3B18DRB1*13

факт, что в данной семье при наличии бронхиальной астмы у всех детей нам не удалось выявить заболевания среди их ближайших родственников. Вместе с тем условия проживания семьи характеризовались присутствием в жилых помещениях клещей домашней пыли и спор плесневых грибов в количествах, многократно превышающих допустимые. Известно, что наличие в воздухе жилых помещений большого количества домашней пыли, содержащей микроклетки рода *Dermatophagoides*, плесневые грибы и их споры, существенно повышает риск формирования аллергических заболеваний у детей [55]. Контакт с этими аллергенами в раннем детском возрасте играет ведущую роль в развитии бронхиальной астмы, провокации ее обострений [56]. Имеются данные о том, что массивное воздействие антигенов в определенные сроки внутриутробного развития (после 20–23 нед гестации) может привести к формированию уже у плода антигенспецифического IgE-ответа [57]. Высокая внешнесредовая антигенная нагрузка (продолжительный контакт со значительными дозами аллергенов) постоянно воздействовала на детей в домашней обстановке. Тот факт, что дети в данной семье являлись носителями тех или иных "маркерных" аллелей, определяющих предрасположенность к развитию atopических состояний, позволяет рассматривать семью как "модель" с пороговым эффектом, в которой сочетание факторов наследственного предрасположения и средовых влияний привело к реализации бронхиальной астмы у всех детей. Примечательно, что в работе *Lara Marquez* также выявлена ассоциация бронхиальной астмы у детей с гаплотипом DRB1*11DQA1*0501DQB1*0301, отмеченным у двух детей из представленной нами семьи [58].

Как уже упоминалось, семейные исследования направлены на установление сцепленного с заболеванием маркера для конкретной семьи. Такие исследования важны, поскольку гаплотипы, расщепляющиеся совместно с фенотипом заболевания в семье, могут находиться в неравновесном сцеплении с каким-либо из главных генов, определяющих развитие болезни [14,59]. Внутри наблюдаемых семей характер распределения признака (бронхиальной астмы) различался. По-разному происходило и расщепление гаплотипов HLA между больными и здоровыми членами семьи.

Так, в другой семье (3.), где из 10 детей 5 страдали бронхиальной астмой, при анализе распределения HLA-гаплотипов среди больных детей (табл.2) установлено наличие у всех общего гаплотипа A1B8DRB1*0301, полученного от матери. Подобное распределение гаплотипов среди больных не имело случайного характера и свидетельствовало о сцеплении гаплотипа HLA-A1B8DRB1*0301 с бронхиальной астмой в данной семье. Наблюдая за семьей в течение 5 лет, мы отметили появление клинических и функциональных признаков бронхиальной астмы у здоровых на момент первичного обследования членов семьи — носителей данного гаплотипа: у матери и у 12-летнего брата больных детей). Это не только подтверждало сцепление A1B8DRB1*0301 с заболеванием в данной семье, но и демонстрировало его прогностическое значение в отношении развития бронхиальной астмы у клинически здоровых (на момент первичного обследования) носителей. Примечательно, что в ряде работ отечественных и зарубежных исследователей [41,60] гаплотип A1B8DR3 (DRB1*03 при ДНК-типировании) рассматривается

Таблица 3

Результаты HLA-типирования семьи С.

Больные бронхиальной астмой (родственники по линии матери)	Здоровые члены семьи
Прадед DRB1*15DQA1*0102DQB1*0602-8 DRB1*13DQA1*0102DQB1*0602-8	Тетя DRB1*15DQA1*0102DQB1*0602-8 DRB1*14DQA1*0101DQB1*0503
Бабушка DRB1*14DQA1*0101DQB1*0503 DRB1*13DQA1*0102DQB1*0602-8	
Дядя DRB1*11DQA1*0501DQB1*0301 DRB1*13DQA1*0102DQB1*0602-8	
Мать DRB1*15DQA1*0102DQB1*0602-8 DRB1*13DQA1*0102DQB1*0602-8	Отец DRB1*07DQA1*0201DQB1*0201 DRB1*03DQA1*0501DQB1*0201
Сын, 7 лет DRB1*07DQA1*0201DQB1*0201 DRB1*13DQA1*0102DQB1*0602-8	
Сын, 3 года DRB1*03DQA1*0501DQB1*0201 DRB1*13DQA1*0102DQB1*0602-8	

как положительно ассоциированный с бронхиальной астмой и атопическими состояниями.

Иной вариант распределения HLA-маркеров мы наблюдали в семье (С.), где больные бронхиальной астмой имелись в четырех поколениях. У всех членов семьи, имевших заболевание, исследование HLA-гаплотипов демонстрировало наличие общего гаплотипа DRB1*13DQA1*0102 DQB1*0602-8. У здоровых индивидуумов в составе гаплотипов были выявлены другие наборы аллелей. При анализе распределения гаплотипов среди больных сибсов в двух последующих поколениях семьи отмечено, что все они наследовали один и тот же гаплотип — DRB1*13DQA1*0102 DQB1*0602-8. Это давало основания говорить о наличии сцепления заболевания с указанным гаплотипом в данной семье (табл.3).

Один из механизмов совместного расщепления фенотипа (бронхиальной астмы) с HLA-гаплотипами, подразумевает наличие неравновесного сцепления генов комплекса HLA с каким-либо из "главных" генов, определяющих развитие заболевания. Целесообразность исследования иммуногенетических маркеров в семьях с "накоплением" бронхиальной астмы определяется тем, что его результаты могут объяснить развитие заболевания у одних и отсутствие его у других членов семьи при проживании в общих условиях внешнесредового воздействия, а также позволяют выделять в семьях индивидуумов, имеющих высокий риск формирования болезни.

Нами были также изучены иммуногенетические особенности детей с аспириновой бронхиальной астмой. Как известно, механизм ее формирования связан со способностью нестероидных противовоспалительных препаратов блокировать циклооксигеназу — фермент, участвующий в метаболизме арахидоновой кис-

лоты, образующейся из липидов клеточных мембран [61]. Результатом измененного метаболизма арахидоновой кислоты является гиперпродукция лейкотриенов (LT) — медиаторов, обладающих бронхоконстрикторными (LT C4, D4, E4) и хемотаксическими свойствами для эозинофилов (LT B4) [62], чем объясняется их активное участие в развитии воспаления при бронхиальной астме.

Исследование характера аллелей локуса HLA-DRB1 было проведено у 11 пациентов, у которых диагноз аспириновой астмы был подтвержден на основании клинико-анамнестических данных и результатов стимуляции лейкоцитов периферической крови аспирином (индометацином) *in vitro* [63]. У всех этих пациентов непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов сочеталась с наличием положительного семейного анамнеза по аллергии. Бронхиальной астме у них сопутствовали такие атопические заболевания, как аллергический ринит, конъюнктивит, поллиноз. У всех детей определялся повышенный уровень общего IgE и наличие специфических IgE-антител к аллергенам. С учетом клинических данных у 10 детей была диагностирована тяжелая и у 1 — среднетяжелая астма.

Результаты исследования HLA-DRB1-аллелей продемонстрировали наличие положительной ассоциации аспириновой астмы с аллелем DRB1*04 ($RR=2,53$, $p<0,025$) (рис.4). Как было указано ранее, для этого аллеля была установлена положительная ассоциация с тяжелым течением бронхиальной астмы. Полученные в данном случае результаты согласовались с положением о преимущественно тяжелом течении бронхиальной астмы у детей с аспириновой непереносимостью.

Было проведено также иммуногенетическое обследование семей с множественными случаями

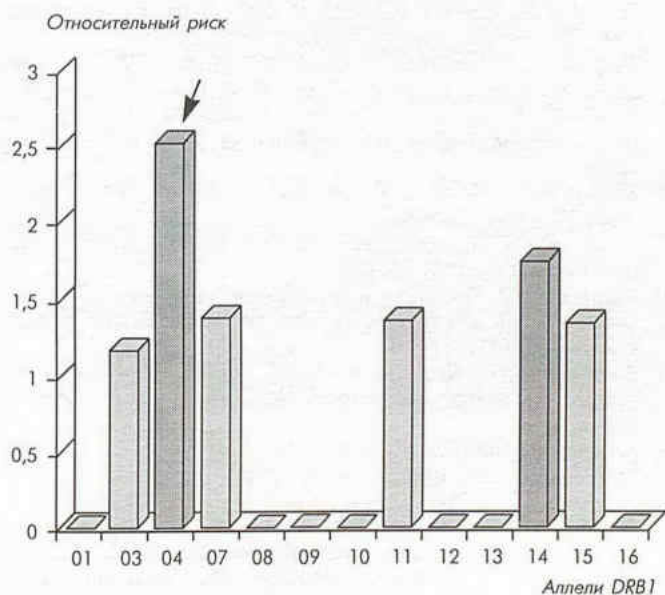


Рис.4. Значение показателей относительного риска для аллелей DRB1 в группе детей ($n=11$) с аспириновой астмой.

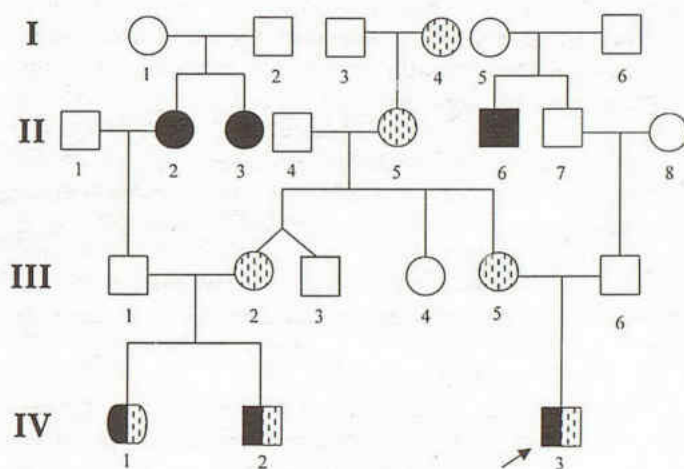


Рис.5. Фрагмент родословной семьи Ч.

II-2,3,6 — бронхиальная астма, I-4, II-5, III-2,5 — непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, IV-1,2,3 — непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов + бронхиальная астма.

Таблица 4

Результаты HLA-типирования семьи Ч*.

Больные дети	Родители
IV-1 DRB1*15 DQA1*0102 DQB1*0602-8 DRB1*15 DQA1*0102 DQB1*0602-8	III-2 DRB1*07 DQA1*0201 DQB1*0201 DRB1*15 DQA1*0102 DQB1*0602-8
IV-2 DRB1*07 DQA1*0201 DQB1*0201 DRB1*07 DQA1*0101 DQB1*0503	III-1 DRB1*07 DQA1*0101 DQB1*0503 DRB1*15 DQA1*0102 DQB1*0602-8
IV-3 DRB1*11 DQA1*0501 DQB1*0301 DRB1*11 DQA1*0501 DQB1*0301	III-5 DRB1*07 DQA1*0201 DQB1*0201 DRB1*11 DQA1*0501 DQB1*0301

* Номера в таблице соответствуют номерам членов семьи в родословной.

аспириновой астмы. При этом наличие непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов в семьях сопутствовала отягощенности по атопическим заболеваниям (рис.5).

Полученные результаты позволили отметить в составе генотипов HLA-D у обследованных детей этой семьи (Ч.) аллели DRB1*04,07,11,15, ассоциированные с атопической бронхиальной астмой (табл.4).

Примечательно, что *J. Quiralte и соавт.* [64] отметили положительную ассоциацию аллеля DRB1*11 с анафилактической реакцией на нестероидные противовоспалительные препараты. Другими авторами [65] выявлена высокая частота DRB1*07 у пациентов с аспириновой триадой и полипозом носа. Выявленные в обследованных семьях варианты гаплотипов, в состав которых эти аллели входили — DRB1*07 DQA1*0201 DQB1*0201, DRB1*11 DQA1*0501 DQB1*0301, DRB1*15 DQA1*0102 DQB1*0602-8 — были отмечены, как указывалось нами ранее, в семьях с "накоплением" бронхиальной астмы при отсутствии сопутствующих нарушений арахидонового метаболизма. Тот факт, что указанные маркеры обнаруживались при атопической астме, т.е. вне связи со специфическим метаболическим дефектом, согласуется с данными *A.F. Kalioncu* [66], который отметил наличие атопических заболеваний в семье у 67,4% больных с аспириновой астмой наряду с выявлением повышенного уровня базального IgE и наличием специфических IgE-антител у этих пациентов. Заинтересованность реагензависимых иммунологических механизмов при аспириновой астме подтверждалась и сообщениями об обнаружении специфических IgE-антител к дериватам аспирина [67].

Возможность сочетания бронхиальной астмы, обусловленной IgE-зависимыми реакциями, с нарушениями метаболизма арахидоновой кислоты получила в последнее время подкрепление результатами молекулярно-генетических исследований. Ген, контролирующий выработку энзима, ответственного за продукцию лейкотриенов, LT-C4-синтетазы, локализован на длинном плече хромосомы 5 (регион 5q35)

и вплотную примыкает к кластеру генов цитокинов [68], обеспечивающих гиперпродукцию IgE и реализацию отдельных этапов воспаления при атопической бронхиальной астме. В недавней работе *A. Cowburn и соавт.* [69] сообщили о выявлении аллельного варианта гена LT-C4-синтетазы, повышающего транскрипцию энзима, и ассоциированного с аспириновой непереносимостью. Выявленная нами общность иммуногенетических маркеров (HLA-DRB1*04, DRB1*07, DRB1*11, DRB1*15) при различных вариантах бронхиальной астмы — атопической и аспириновой — объясняет частоту сочетания атопии с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов у детей.

Таким образом, многообразие и сложность генетической регуляции патологического процесса при бронхиальной астме определяют необходимость дальнейшей разработки и расширения представлений о механизмах наследственного предрасположения при этом распространенном заболевании. Новые знания в этой области позволят приблизиться к решению вопросов первичной профилактики и ранней диагностики бронхиальной астмы, что особенно актуально для пациентов детского возраста, а также будут способствовать оптимизации терапии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
2. Provisional Committee on Quality Improvement of AAP. *RLE Pediatr.* 1998;1: 56-61.
3. *Oganov R.G., Maslennikova G.Ya.* Asthma mortality in Russia between 1980-1989. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (2): 287-289.
4. *Carr W., Zeitel L., Weiss K.* Asthma hospitalisation and mortality in New York City. *Am. J. Publ. Hlth* 1992; 82: 59-65.
5. *Michel F.B., Chanez P., Clauzel A.M. et al.* Facteurs genetiques de l'asthme. *Rev. Fr. Allergol.* 1989; 29: 81-87.
6. *Demoly P., Bousquet J., Godard Ph., Michel F.B.* Le ou les genes de l'asthme allergique? *Presse Med.* 1993; 22: 817-821.
7. *Björkstén B.* The environment and sensitisation to allergens in early childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1997; 8 (suppl. 10): 32-39.
8. *Huang S.K., Marsh D.G.* Genetics of allergy. *Ann. Allergy* 1993; 70 (May): 347-359.
9. *Чучалин А.Г.* Генетические аспекты бронхиальной астмы. *Пульмонология* 1999; 12: 6-10.
10. *Каганов С.Ю.* Решенные и нерешенные проблемы аллергических болезней легких у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 1995; 40 (1): 11-16.
11. *Anderson G.G., Cookson W.O.C.M.* Recent advances in the genetics of allergy and asthma. *Mol. Med. Today* 1999; 5: 264-273.
12. *LeSouef P.* Genetics of asthma: What do we need to know? *Pediatr. Pulmonol.* 1997; suppl. 15: 3-8.
13. *Holgate S.T., Cherch M.K., Howarth P.H., Morton E.N.* Genetic and environmental influences on airway inflammation in asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995; 107: 29-33.
14. *Бочков Н.П.* Клиническая генетика. М.: Медицина; 1997. 131-146.
15. *Carter C.O.* Polygenic inheritance in man. *Br. Med. Bull.* 1969; 25: 52-57.

16. Barnes K.S. Genetics and bronchial asthma. What is new? Pap. 2nd Int. Congr. Pediatr. Pulmonol., Nice, June 2-5, 1996. Pediatr. Pulmonol. 1997; suppl. 16: 80-81.
17. Plomin R., Owen M.J., McGuffin P. The genetic basis of complex human behaviors. Science 1994; 164: 1733-1739.
18. Edwards J.H. Br. Med. Bull. 1969; 25: 58-64.
19. Falconer D.S. Am. J. Hum. Genet. 1965; 29: 51-71.
20. Smith C. Ibid. 1971; 36: 578-588.
21. Emery Alan E.N. Methodology in medical genetics. Edinburgh Churchill Livingstone; 1976. 55-66.
22. Трубников В.И. Корреляции между родственниками. Из серии: генетико-математические методы, алгоритмы и программы: Метод. разработки. М.; 1988.
23. Украинцева С.В. Генетико-эпидемиологический анализ предрасположенности к бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
24. Якимов М.А. Роль генетических факторов в развитии бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1984.
25. Родцевич О.Г. Клинико-генетические аспекты бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск; 1984.
26. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Арар; 1997; т. 1.
27. Menz G., Ying S., Durham S.R. et al. Molecular concept of IgE-initiated inflammation in atopic and nonatopic asthma. Allergy 1998; 53 (suppl. 45): 15-21.
28. Каганов С.Ю. (ред.) Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина; 1999.
29. Cookson W.O.C.M. Genetic aspects of atopic allergy. Allergy 1998; 53 (suppl. 45): 9-14.
30. Del Prete G.F., De Carli M., D'Elia M.M. et al. Allergen exposure induces the activation of allergen-specific Th-2 cells in the airway mucosa of patients with allergic respiratory disorders. Eur. J. Immunol. 1998; 28: 1445-1451.
31. Alexeev L., Boldyreva M., Trofimov D. et al. New variant of SSP technique for clinical application. Eur. J. Immunogenet. 1995; 22 (1): 99.
32. Moffatt M.F., Cookson W.O.C.M. Maternal effects in atopic disease. Clin. Exp. Allergy 1998; 28 (suppl. 1): 56-61.
33. Cookson W.O.C.M., Young R.P., Sandford A.J. et al. Maternal inheritance of atopic IgE responses on chromosome 11q. Lancet 1992; 340: 381-384.
34. Daniels S.E., Bhattacharya S., James A. et al. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. Nature 1996; 383: 247-250.
35. Michel F.B., Chanez P., Clauzel A.M. et al. Facteurs genetiques de l'asthme. Rev. Fr. Allergol. 1989; 29: 81-87.
36. Уорд Ф.Е., Эймос Д.Б. Лейкоцитарные антигены человека и заболевания. В кн.: Литвин С. (ред.) Иммуногенетика человека. М.: Мир; 1994. 373-393.
37. Kidd K.K. Associations of disease with genetic markers: déjà vu all over again. Am. J. Med. Genet. 1993; 48: 71-73.
38. Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. Nat. Genet. 1997; 15: 389-392.
39. Гаджиев К.М. Исходы бронхиальной астмы у детей по данным отдаленных клинико-иммунологических исследований: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Баку; 1987.
40. Карселадзе Р.Л. Система антигенов HLA и клинические особенности бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тбилиси; 1989.
41. Платков Е.М., Семенов Г.В., Левин В.И. Антигены HLA у больных с разными формами бронхиальной астмы. Иммунология 1985; 2: 59-61.
42. Fedoseev G.B., Petrova M.A., Totolian A.A. et al. The significance of immunogenetic body characteristics in the formation and development of bronchial asthma. Ter. Arkh. 1991; 63 (10): 14-18.
43. Stephan V., Schmid V., Frischer T. et al. Mite allergy, clinical atopy, and restriction by HLA class II immune response genes. Pediatr. Allergy Immunol. 1996; 7 (1): 28-34.
44. Wang C., Peng Z., Li J. et al. Comparative study of HLA — DRB1 allele in patients with chronic bronchitis and bronchial asthma. Chung Hua I Hsueh I Chuan Hsueh Tsa Chih. 1999; 16 (6): 371-373.
45. Bignon J.S., Aron Y., Ju L.Y. et al. HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149 (1): 71-75.
46. Raulf-Heimsoth M., Chen Z., Rihs H.P. et al. Analysis of T-cell reactive regions and HLA-DR4 binding motifs on the latex allergen Hev b 1 (rubber elongation factor). Clin. Exp. Allergy 1998; 28 (3): 339-348.
47. Aron Y., Desmazes-Dufeu N., Matran R. et al. Evidence of a strong positive association between atopy and the HLA class II alleles DR4 and DR7. Ibid. 1996; 26 (7): 821-828.
48. Senechal H., Geny S., Desvaux F.X. et al. Genetic and specific immune response in allergy to birch pollen and food: evidence of a strong positive association between atopy and the HLA class II allele DR7. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104 (2, pt 1): 395-401.
49. Howell W.M., Holgate S.T. HLA genetics and allergic disease. Thorax 1995; 50: 815-818.
50. Haselden B.M., Barry Kay A., Larche M. Immunoglobulin E-independent major histocompatibility complex-restricted T-cell peptide epitope-induced late asthmatic reactions. J. Exp. Med. 1999; 189 (12): 1885-1894.
51. Moffatt M.F., Cookson W.O.C.M. Tumour necrosis factor haplotypes and asthma. Hum. Molec. Genet. 1997; 6: 551-554.
52. Дрозжев М.Е., Каганов С.Ю. Гормонозависимая бронхиальная астма у детей. Клинические особенности и лечение. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1995; 6: 31-37.
53. Kostyu D.D., Amos D.B. The HLA complex: genetic polymorphism and disease susceptibility. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. et al., eds. The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 1989. 225-249.
54. Чуканова В.П. Роль наследственности в возникновении и течении туберкулеза легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1986.
55. Sporik R.S., Arruda L.K., Woodfolk J. et al. Environmental exposure to *Aspergillus fumigatus* allergen (Asp f1). Clin. Exp. Allergy 1993; 23: 326-331.
56. Platts-Mills T.A.E., Vervoelet D., Thomas W.R. et al. Indoor allergens and asthma: Report of the Third International Workshop. J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 100 (suppl.): S1-S24.
57. Jones C.A., Holloway J.A., Walker J.O. Does atopic disease start in foetal life? Allergy 2000; 55 (1): 2-10.
58. Lara Marquez M.L., Yunis J.J., Layrisse Z. et al. Immunogenetics of atopic asthma: association of DRB1*1101/DQA1*0501/DQB1*0301 haplotype with Dermatophagoides spp-sensitive asthma in a sample of the Venezuelan population. Clin. Exp. Allergy 1999; 29 (1): 60-71.
59. Hafez M., El-Sayed L.H., El-Shennawy F. et al. Inherited immunoregulatory dysfunction in extrinsic bronchial asthma. J. Asthma 1987; 24 (5): 271-281.
60. Marsh D.G., Meyers D.A., Friendhoff L.R. et al. Associations of HLA phenotypes A1, B8, Dw3, B7, Dw2 with allergy. Int. Arch. Allergy 1981; 66 (1): 48-50.
61. Szczeklik A., Stevenson D.D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104 (1): 5-13.
62. Вельтищев Ю.Е., Святкина О.Б. Новые медиаторы аллергии и воспаления липидной природы. Вопр. мед. химии 1984; 6: 2-8.
63. Круглый Б.И., Сулаквелидзе И.В., Святкина О.Б. и др. Способ диагностики аспириновой бронхиальной астмы: А.с. № 1483379, 1989 СССР.
64. Quirarte J., Sanchez-Garcia F., Torres M.J. et al. Association of HLA-DR11 with the anaphylactoid reaction caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103 (4): 685-689.
65. Molnar Gabor E., Endreffy E., Rozsasi A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. Laryngoscope 2000; 110 (3, pt 1): 422-425.

66. Kalyoncu A.F., Karakaya G., Sahin A.A., Baris Y.I. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. *Allergy* 1999; 54: 428–435.
67. Zhu D., Zhao J., Mo L., Li H. Drug allergy: identification and characterisation of IgE-reactivities to aspirin and related compounds. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 1997; 7 (3): 160–168.
68. Penrose J.F., Austen K.F. The biochemical, molecular and genomic aspects of leukotriene C4 synthase. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 1999; 111 (6): 537–546.
69. Cowburn A.S., Sladek K., Soja J. et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J. Clin. Invest.* 1998; 101 (4): 834–846.

Поступила 11.12.01

© МИЗЕРНИЦКИЙ Ю.Л., 2002

УДК 616.248–053.2–02:614.7

Ю.Л. Мизерницкий

ЗНАЧЕНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

AN IMPORTANCE OF ECOLOGY FACTORS IN CHILDHOOD BRONCHIAL ASTHMA

Yu.L. Mizernitsky

Summary

A role of ecology factors in childhood bronchial asthma development is discussed considering data of epidemiology and immunology studies. This disease is a sensitive biological marker of ecological troubles. Its wide spread is closely related to a total air pollution level. The immunological studies performed proved the chemical industry allergens (nickel, chrome, formaldehyde) sensitizing an organism to contribute the childhood bronchial asthma occurrence. Such immune techniques as a specific mode of complement-binding reaction (CBR) or a specific IgE-binding reaction with a chemical allergen *in vitro* allow detection of chemical industry allergens sensitizing in children. Pathogenic significant immune criteria of sensitizing to industry pollutants are anti-hapten antibodies high titre (CBR, 1:160 and more) combined with an increased concentration of serum total IgE level and the effect of specific IgE binding with the corresponding chemical allergen *in vitro*. Such high anti-hapten antibody levels (1:160 and more) were revealed in 15% and the specific IgE binding with various haptens *in vitro* took place in 18–24% of bronchial asthmatic children. Equally with atmospheric air pollution an important role of air quality inside buildings was shown.

Резюме

На основании данных эпидемиологических и иммунологических исследований обсуждается роль экологических факторов при бронхиальной астме у детей. Это заболевание является чувствительным биологическим маркером экологического неблагополучия. Его распространенность у детей обнаруживает тесную связь с уровнем суммарного загрязнения атмосферного воздуха. Проведенные иммунологические исследования позволили доказать, что промышленные химические аллергены (никель, хром, формальдегид), сенсibilизируя организм, вносят вклад в формирование бронхиальной астмы у детей. Диагностировать сенсibilизацию к промышленным химическим аллергенам у детей позволяют такие иммунологические методы, как специфический вариант реакции связывания комплемента с химическими аллергенами и специфическое связывание IgE с химическим аллергеном *in vitro*. Иммунологическими критериями патогенетической значимости сенсibilизации организма промышленными загрязнителями окружающей среды являются: высокий титр выявляемых в РСК антигаптенных антител (1:160 и выше) в сочетании с повышенной концентрацией в сыворотке крови общего IgE и эффектом специфического связывания IgE с соответствующим химическим аллергеном *in vitro*. Патогенетически значимые высокие титры антигаптенных антител (1:160 и выше) обнаружены у 15% детей, а специфическое связывание IgE к разным гаптенам *in vitro* — у 18–24% детей, больных бронхиальной астмой. Наряду с загрязнением атмосферы показана важная роль качества воздуха внутри помещений в формировании бронхиальной астмы у детей.

В последнее время во всем мире отмечается рост распространенности и тяжести бронхиальной астмы у детей, манифестации болезни в более раннем возрасте [3,4,13,17]. Одной из причин роста распространенности бронхиальной астмы у детей считается влияние экологических факторов [1,8–10,16,17,21,27,36,37]. В то же время механизмы патогенного влияния ксенобиотиков на организм изучены недостаточно, их вклад в формирование болезни остается недоказанным и дискутируется.

Целью нашей работы было установить вклад экологически вредных факторов в формирование бронхиальной астмы у детей и определить эокиммуннологические механизмы развития этой патологии.

Для этого нами совместно с другими сотрудниками¹ клиники пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии был проведен сравнительный анализ распространенности бронхиальной астмы среди детей из различных по уровню загрязнения территорий и частоте экологически зависимых изменений состояния здоровья, способствующих формированию этого заболевания. Нами также исследованы иммунологические механизмы развития бронхиальной астмы у детей в связи с экологически неблагоприятными воздействиями.

Медико-экологическими эпидемиологическими исследованиями в общей сложности было охвачено более 6,5 тыс. детей из административных территорий средней полосы Российской Федерации: различные районы крупного индустриального центра, промышленные города Московской, Владимирской и Брянской областей, районы цементного и деревообрабатывающего производства, птицефабрики. Экологическая характеристика среды составлялась, по данным учреждений Госкомсанэпиднадзора [4,19,20], по этим территориям и кратко отражена в табл.1 в сопоставлении с уровнем распространенности бронхиальной астмы у детей, о распространенности которой в различных местностях судили по данным статистики медицинских учреждений, анализу групп диспансерного наблюдения детских поликлиник с учетом уточненных диагнозов в результате осмотров и консультаций детей специалистами-пульмонологами института. Полученные нами данные свидетельствуют о существенно более высокой распространенности бронхиальной астмы у детей в исследованных местностях с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха по сравнению со средними величинами по России (на момент исследования).

Как показали наши исследования, распространенность бронхиальной астмы в городах неоднородна и обнаруживает тесную связь с пространственным расположением промышленных предприятий и транспортных магистралей. Совместно с С.В.Юровой

нами была показана четкая зависимость распространенности бронхиальной астмы у детей одного из районов крупного города от интенсивности движения автомобильного транспорта по близко расположенным к жилью улицам (рис.1). Это указывает на маркерный характер бронхиальной астмы в качестве индикатора загрязнения среды обитания. К сходным выводам в отношении этой и иной аллергической патологии легких приходят и другие авторы [1,6,10,21,23,24,31,36].

В то же время, в регионах с высоким загрязнением атмосферного воздуха наблюдалось повышение частоты и других экологически зависимых изменений состояния здоровья, в свою очередь также способствующих развитию бронхиальной астмы.

Для разностороннего выяснения причин роста бронхиальной астмы в экологически неблагоприятных территориях был проведен эпидемиологический анализ экологически зависимых факторов риска развития этого заболевания у детей в городах с развитой металлургической, машиностроительной, цементной, деревообрабатывающей промышленностью. Был изучен широкий спектр показателей здоровья, некоторые суммированы в табл.2.

Анализ данных, полученных в ходе эпидемиологических исследований, позволил выделить ряд экологически зависимых факторов риска, прямо или косвенно способствующих росту бронхиальной астмы у детей. Наиболее значимыми среди них оказались следующие.

Иммунологические изменения, снижающие устойчивость организма к инфекции и повышающие проницаемость естественных барьеров для различных аллергенов, могут способствовать повышенной респираторной заболеваемости и сенсибилизации детей [18,25,34]. Доказательством этого служит рис.2, данные которого, указывают на снижение у детей дошкольного возраста, проживающих в условиях интенсивного загрязнения окружающей среды древесной пылью, формальдегидом (в районе деревообрабатывающего комбината), защитных факторов местного иммунитета (sIgA, IgG) и повышение уровня IgE (в слюне) в сочетании с высокой частотой респираторных инфекционных заболеваний. Связь частоты заболеваемости детей ОРЗ с уровнем загрязнения атмосферного воздуха в промышленных регионах отмечают и другие исследователи [6,10,21,27,28,33,34]. Повышенная заболеваемость гриппом и другими респираторными вирусными инфекциями в условиях загрязнения окружающей среды подтверждается проведенным нами (совместно с В.В.Шакиным, В.Э.Цитовцевым, Я.Д.Кортуновой) анализом статистики вызовов скорой помощи в городе с металлургическим производством, который показал, что в наиболее

¹ Ардашникова С.Н., Богорад А.Е., Довганюк Л.Е., Дрожжев М.Е., Костюченко М.В., Котов В.С., Лев Н.С., Нестеренко В.Н., Соколова Л.В., Сорокина Е.В., Чернова О.И.

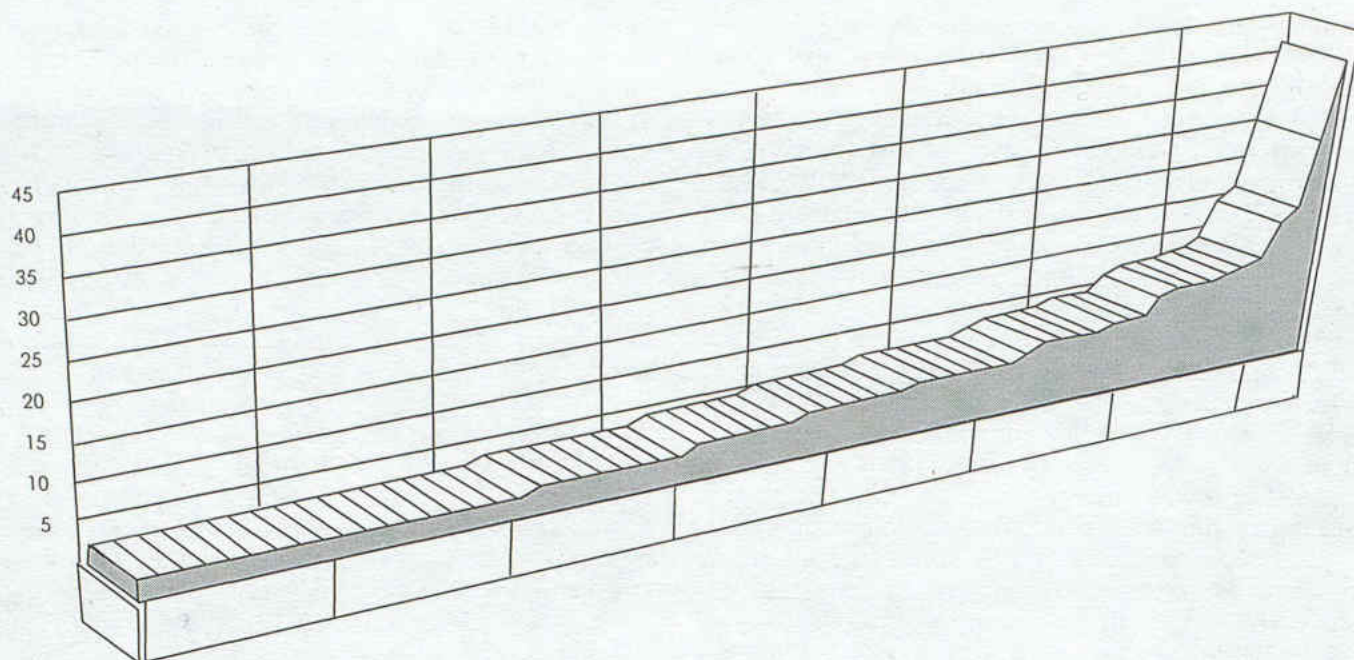


Рис.1. Поуличная распространенность бронхиальной астмы у детей в одном из районов крупного промышленного города.

По оси абсцисс — улицы района по рангу в зависимости от интенсивности движения автотранспорта; по оси ординат — число больных бронхиальной астмой (на 1000 детей).

загрязненных районах города коэффициент относительного риска возникновения приступов бронхиальной астмы, потребовавших вызова к детям скорой помощи, возрастал до 1,51, а тяжелых острых респираторных заболеваний — до 2,22 [26]. Снижение неспецифических факторов защиты слизистых оболочек респираторного тракта, повышение их проницаемости, угнетение мукоцилиарного клиренса под действием загрязняющих веществ заметно снижает устойчивость организма к различным респираторным

вирусам [34,42], которые являются важнейшими триггерами бронхиальной астмы у детей [15,17,30]. Частым респираторным инфекциям также может способствовать угнетение иммунитета под влиянием тяжелых металлов [2].

Частота перинатальных повреждений центральной нервной системы в связи с ростом неблагоприятного течения беременности и родов у женщин в экологически неблагоприятных территориях отмечена как нами (табл.2), так и рядом других

Таблица 1

Распространенность бронхиальной астмы у детей в исследованных местностях

Район	Характеристика загрязнения воздуха (по данным Госкомсанэпиднадзора)	Коэффициент по отношению к среднему показателю по России
Индустриальный центр	Превышение ПДК пыли, окислов азота, СО	2,0
Район деревообрабатывающего производства	Превышение ПДК формальдегида (в 12 раз), высокий уровень древесной пыли	1,6
Приборо-, машиностроительный центр	Превышение ПДК пыли, окислов азота и серы, тяжелых металлов (Pb, Zn, Cr, Ni, Mo)	2,3
Металлургический центр	Превышение ПДК пыли, окислов азота и серы, тяжелых металлов (Cu, Ni)	2,2
Район крупного цементного производства	Превышение ПДК цементной пыли (в 9 раз)	2,9
Район птицефабрики	Постоянно высокий уровень протеинов птиц	7,9
В среднем по Российской Федерации (по данным Минздрава РФ на момент исследования)	—	1,0

Примечание. ПДК — предельно допустимая концентрация.

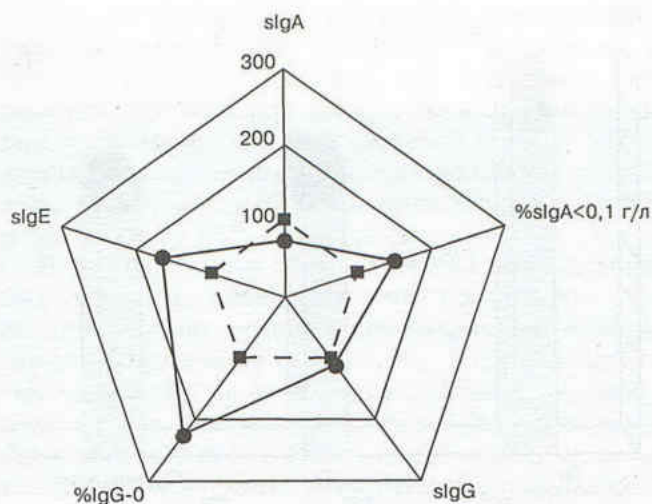


Рис.2. Диаграмма состояния местного иммунитета (в % к контролю — пунктир) у детей, проживающих в санитарно-защитной зоне деревообрабатывающего комбината в условиях постоянно повышенных концентраций древесной пыли и формальдегида в атмосферном воздухе.

По осям — средние уровни slgA (г/л), IgG (г/л) и IgE (ед/л) в слюне обследованных детей, а также процент лиц с селективным дефицитом slgA (<0,1 г/л) и нулевыми значениями IgG.

авторов [7,27,31]. На наш взгляд, это имеет принципиально важное значение в связи с тем, что высокая частота внутриутробных гипоксий, гипотрофий, недоношенности и перинатального повреждения нервной системы у новорожденных, как свидетельствуют данные современных исследований [13,14,22,29], тесно связана с изменениями нейро-вегетативного и

иммуноэндокринного статуса, нарушением функции гипоталамо-гипофизарного комплекса и нехолинергической-неадренергической нервной системы, что, как доказано, играет важную роль в формировании у детей аллергической патологии, в частности бронхиальной астмы.

Чрезвычайно актуально выявление непосредственно (специфического) «вклада» промышленных химических аллергенов в формирование бронхиальной астмы у детей. Эта задача решалась совместно с Л.А.Дуевой из Института медицины труда РАМН с помощью разработанной ею специфической реакции связывания комплемента (РСК) с различными химическими аллергенами. Одновременно для подтверждения патогенетической значимости сенсibilизации к промышленным химическим аллергенам при бронхиальной астме у детей было проведено определение динамики уровня иммуноглобулина Е (IgE) после специфического связывания в реакции *in vitro*. С этой целью в каждой исследуемой сыворотке определяли исходную концентрацию общего IgE и его уровень в параллельных порциях сыворотки после инкубации с тестируемым аллергеном при разработанном режиме [12]. Патогенетически значимые высокие титры антигаптенных антител (1:160 и выше) были обнаружены нами почти у 15%, а специфическое связывание IgE к разным гаптенам *in vitro* — у 18–24% детей (рис.3,4). Такие показатели свидетельствуют о том, что у ряда детей, больных бронхиальной астмой, имеет место сенсibilизация к промышленным химическим аллергенам. Это аналогично тому, что наблюдается при

Таблица 2

Частота отклонений в показателях здоровья детей, а также особенности течения беременности и родов у их матерей, проживающих в промышленных городах в условиях загрязнения окружающей среды

Показатель	В среднем по исследованным промышленным городам, %	В условно контрольном районе, %	Коэффициент сравнения
Выкидыши и мертворождения в анамнезе матерей	10,2	2,9	3,52
Неблагополучное течение беременности	39,9	26,5	1,50
Неблагополучное течение родов.	39,1	17,6	2,22
Дискоординированная родовая деятельность	21,3	11,4	1,87
Недоношенность	3,37	2,9	1,16
Масса тела новорожденных более 4 кг	12,4	6,1	2,03
Перинатальная энцефалопатия	67,04	50,9	1,32
Анемии	11,6	2,9	3,98
Острые аллергические реакции	10,9	5,7	1,92
Бронхообструктивный синдром в анамнезе	14,0	10,3	1,36
Острый стенозирующий ларинготрахеит	8,7	7,0	1,25
Воспалительные заболевания кожи и слизистых оболочек	35,0	14,3	2,45

Примечание. Везде $p < 0,05$.

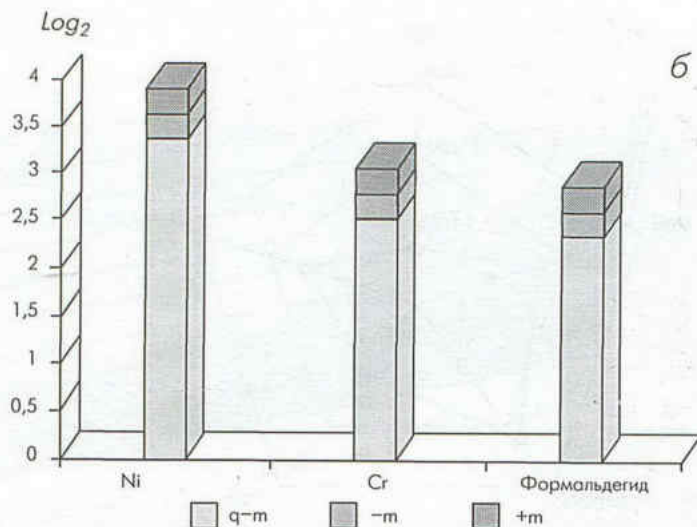
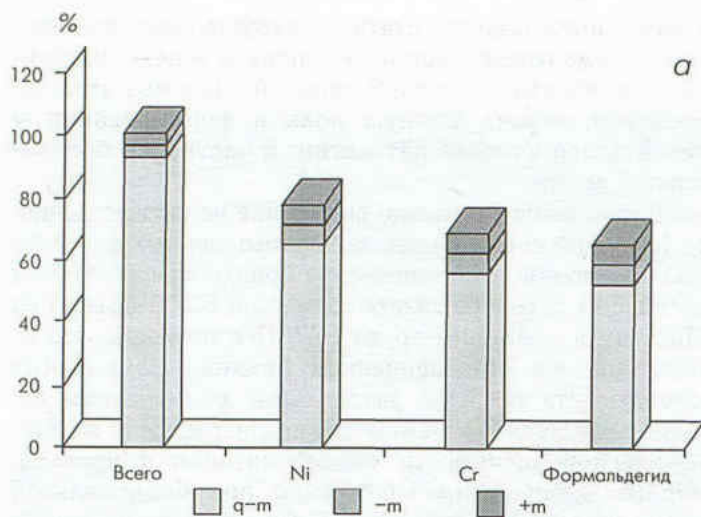


Рис.3. Частота (q, %) положительных РСК (а) и средние титры ($\log_2$) антител (б) к промышленным химическим аллергенам (никелю — Ni, хрому — Cr, формальдегиду) в крови у детей с atopической бронхиальной астмой.

По оси ординат — % детей с положительными РСК (а) и $\log_2$ концентрации антител в крови к различным промышленным химическим аллергенам (б).

профессиональных аллергических заболеваний химической этиологии у взрослых, занятых на производствах с вредными условиями труда [11,40].

Проведенные исследования показали, что положительные результаты специфических аллергологических тестов с химическими аллергенами *in vitro* являются объективным доказательством вклада промышленных аллергенных загрязнителей окружающей среды в сенсibilизацию детей и развитие у них бронхиальной астмы.

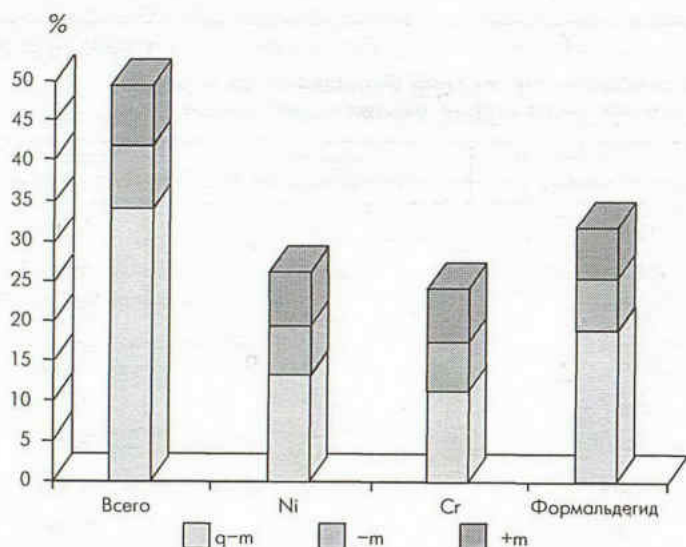


Рис.4. Частота (%) устойчивого специфического связывания IgE промышленными химическими аллергенами (никелем — Ni, хромом — Cr, формальдегидом) в тест-системе ИФА *in vitro* у детей, больных atopической бронхиальной астмой.

По оси ординат — % детей с положительными тестами устойчивого специфического связывания IgE в крови различными промышленными химическими аллергенами.

Таким образом, проведенные исследования позволили доказать, что промышленные химические аллергены, сенсibilизируя организм, вносят вклад в формирование бронхиальной астмы у детей. При этом ни в одном случае не наблюдалось изолированной, так называемой химической астмы — сульфитной, марганцевой, формальдегидной и др. Доказанная специфическая гиперчувствительность к этим экотопогенам всегда сочеталась с широким спектром сенсibilизации к бытовым, пыльцевым, грибковым и другим аллергенам.

В последнее время среди экологических исследований все большее внимание уделяется проблемам гигиенического состояния жилищ [5,32,35,37–39,41]. Урбанизация, использование современных технологий подогрева, увлажнения и вентиляции в жилых домах заметно изменило качество воздуха внутри помещений. Проживание в запыленных, плохо проветриваемых, сырых помещениях существенно влияет на частоту бронхиальной астмы у детей, их сенсibilизации к клещам домашней пыли, тараканам, плесневым грибам, другим бытовым аллергенам. Повышенная антигенная нагрузка в домашних условиях способствует формированию аллергической бронхолегочной патологии, особенно у наследственно предрасположенных лиц. Проведенные нами ранее [15] длительные наблюдения за детьми с бронхиальной астмой, первым манифестным проявлением которой был перенесенный в раннем возрасте бронхообструктивный синдром на фоне острой респираторной вирусной инфекции, показали, что одним из существенных факторов формирования у них бронхиальной астмы было проживание в условиях сырости, плесени (у 1/3 детей), наличие контакта с домашними животными, птицами, сухим кормом для аквариумных рыб (у 1/4 детей).

Следует подчеркнуть, что определение специфических IgE в крови (методом ИФА) и/или кожное тестирование у 187 наблюдавшихся в клинике детей, больных бронхиальной астмой, выявило сенсибилизацию к домашней или библиотечной пыли (у 31%), к клещам домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus et farinae* (у 23%), к эпидермальным (у 29%) и пищевым (у 29%) аллергенам, к пыльце растений (у 20%), различным грибам (у 40%). Анализ жилищных условий в семьях этих детей показал, что у 44% из них в домах содержались различные животные, птицы, аквариумные рыбки и т.д. Родители части детей занимались на дому индивидуальной трудовой деятельностью, связанной с разведением собак, кошек, птиц, выращиванием растительной рассады, шитьем, вязанием, различными ремесленными поделками. Более 42% детей проживали в условиях сырых помещений. Примечательно, что 77% из этих квартир располагались на первом или последнем этажах зданий или были угловыми, в 63% квартир на стенах визуально определялись пятна плесени. В целом более половины (51,5%) из числа наблюдавшихся больных детей проживали в условиях повышенной экспозиции к тем или иным аллергенам домашнего окружения. Таким образом, условия среды обитания, качество воздуха внутри помещений являются неотъемлемой принадлежностью экологии.

Выводы

1. Бронхиальная астма у детей является чувствительным биологическим маркером экологического неблагополучия. Его распространенность у детей обнаруживает тесную связь с уровнем суммарного загрязнения атмосферного воздуха. В то же время у детей не встречается чисто экологической химической астмы. Сенсибилизация к химическим веществам у детей всегда сопровождается повышенной чувствительностью к бытовым, эпидермальным, пыльцевым или грибковым аллергенам.
2. Диагностировать сенсибилизацию к промышленным химическим аллергенам у детей позволяют такие иммунологические методы, как специфический вариант реакции связывания комплемента с химическими аллергенами и специфическое связывание IgE с химическим аллергеном *in vitro*. Иммунологическими критериями патогенетической значимости сенсибилизации организма промышленными загрязнителями окружающей среды являются высокий титр выявляемых в РСК антигаптенных антител (1:160 и выше) в сочетании с повышенной концентрацией в сыворотке крови общего IgE и эффектом специфического связывания IgE с соответствующим химическим аллергеном *in vitro*.
3. Доказано участие промышленных химических аллергенов (хрома, никеля, формальдегида) в сенсибилизации у детей при бронхиальной астме. Патогенетически значимые высокие титры антигаптен-

ных антител (1:160 и выше) обнаружены у 15% детей, а специфическое связывание IgE к разным гаптенам *in vitro* — у 18–24% больных бронхиальной астмой.

Современные принципы профилактики бронхиальной астмы должны включать всемерное ограничение экспозиции аллергенов и аэрополлютантов, особенно в группах экологического риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеенко Н.В., Ефимова А.А., Балаболкин И.И. и др. Влияние загрязнения воздушной среды на распространенность и течение аллергических болезней у детей. Педиатрия 1990; 5: 10–14.
2. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. М.: Медицина; 1991.
3. Студеникин М.Я., Соколова Т.С. (ред.) Аллергические заболевания у детей: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1986.
4. Феибах М. (ред.) Окружающая среда и здоровье населения России: Атлас. М.: ПАИМС; 1995.
5. Богорад А.Е., Мизерницкий Ю.Л., Бержец В.М. и др. Экология жилища и бронхиальная астма у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000; 3: 21–24.
6. Брезгина С.В. Динамика заболеваемости и распространенности болезней бронхов у детей в Нижнем Тагиле. Педиатрия 1997; 5: 70–75.
7. Вахрамеева С.Н. Влияние экологического неблагополучия на развитие аллергических болезней у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1995.
8. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология. Пульмонология 1991; 1: 47–51.
9. Вельтищев Ю.Е., Фокеева В.В. Экология и здоровье детей. Химическая экотология. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1996: Прил.: 1–60.
10. Дорохова Н.Ф. Особенности бронхолегочной патологии у детей в регионах экологического неблагополучия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
11. Дуева Л.А., Ожиганова В.Н. Иммунологические механизмы аллергических реакций при воздействии аэрозолей цветных металлов. В кн.: Материалы 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996; №58.
12. Дуева Л.А., Мизерницкий Ю.Л. Сенсибилизация к промышленным химическим аллергенам при бронхиальной астме у детей в условиях загрязнения окружающей среды. Медицина труда и пром. экол. 1997; 2: 41–45.
13. Каганов С.Ю. (ред.) Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина; 1999.
14. Лев Н.С. Клинико-патогенетическое значение нейрпептидов при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1994.
15. Мизерницкий Ю.Л. Клинико-иммунологическая характеристика атопической бронхиальной астмы и острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1989.
16. Мизерницкий Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1998.
17. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.; 1997.
18. Носова В.Ф. Иммунная система и антропогенные изменения экологической среды. В кн.: Экологическая антропология. Минск, Люблин, Лодзь; 1997; вып. 2: 503–511.
19. Ревич Б.А., Мизерницкий Ю.Л. Оценка влияния окружающей среды Подольского промышленного узла на состояние здоровья населения. М.; 1992.
20. Ревич Б.А., Мизерницкий Ю.Л., Свердлов Ю.А. Оценка воздействия загрязнения окружающей среды г. Кольчугино

- Владимирской области на состояние здоровья детского населения. М.; 1994.
21. Ревич Б.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения. М.; 2001.
 22. Смолкин Ю.С. Роль нейровегетативных нарушений в формировании клинко-патогенетических вариантов atopических заболеваний у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2000.
 23. Тавакова А.А. Влияние экологических факторов на распространенность бронхиальной астмы у детей по данным эпидемиологического исследования ("ISAAC"): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж; 2001.
 24. Файзуллина Р.М. Аллергические болезни у детей, проживающих в районе с развитой химической и биотехнологической промышленностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1992.
 25. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО; 1995.
 26. Шакин В.В., Цитовцев В.Э., Мизерницкий Ю.Л., Кортунова Я.Д. Использование математического моделирования для доказательства влияния загрязнения окружающей среды на здоровье детей. В кн.: Экопатология детского возраста. М.; 1995. 329–332.
 27. Студеникин М.Я., Ефимова А.А. (ред.) Экология и здоровье детей. М.: Медицина; 1998.
 28. Эткина Э.И. Состояние здоровья детей дошкольного возраста в регионе атмосферного загрязнения выбросами переработки нефти: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1992.
 29. Barnes P.J. Neural mechanisms in asthma: new developments. In: Second International Congress of Pediatric Pulmonology. Nice; 1996. 96–97.
 30. Busse W.W., Gern J.E. Viruses in asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 100 (2): 147–150.
 31. Children's environmental health II. Washington, 2001; Sept. 8–11.
 32. Clearing the air. (Asthma and indoor air exposures). Washington; 2000.
 33. Delfino R.J., Muzphy-Moulton A.M., Burnet R.T. et al. Effects of air pollution on emergency room visits for respiratory illnesses in Montreal, Quebec. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155 (2): 568–576.
 34. Devalia J.L., Bayram H., Rusznak C. et al. Mechanisms of pollution-induced airway disease: *in vitro* studies in the upper and lower airways. Allergy 1997; 52 (suppl. 38): 45–51.
 35. Etzel R.A. Indoor air pollution and childhood asthma: effective environmental interventions. Environ. Hlth Perspect. 1995; 103 (suppl. 6): 55–58.
 36. Health effects of outdoor air pollution. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153 (1): 3–50.
 37. Hijazi Z. Environmental pollution and asthma. In: Second International Congress of Pediatric Pulmonology. Nice; 1996. 249–250.
 38. Samet J.M., Spengler J.D., eds. Indoor air pollution. A health perspective. New York: J. Hopkins University Press; 1991.
 39. International symposium on indoor environment and respiratory illnesses, including allergy. Ustron, Poland, IOMEN, 25–27 sept., 1997. Ustron; 1997.
 40. Kusaka Y, Iki M., Kumagai S., Goto S. Epidemiological study of hard metal asthma. Occup. Environ. Med. 1996; 53 (3): 188–193.
 41. Platts-Mills T.A.E., Carter M.C. Asthma and indoor exposure to allergens. N. Engl. J. Med. 1997; 336 (19): 1382–1384.
 42. Roger G., Garabedian E.N. Relation between environment and recurring upper-airway infections in children. In: Second International Congress of Pediatric Pulmonology. Nice; 1996. 92.

Поступила 11.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–053.2–036.1–072.7

О.Ф.Лукина, И.И.Балаболкин, Т.В.Куличенко, Н.В.Гончарова, В.А.Ревакина

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

CLINICAL AND FUNCTIONAL CRITERIA FOR EVALUATION OF BRONCHIAL ASTHMA
SEVERITY IN CHILDREN

O.F.Lukina, I.I.Balabolkin, T.V.Kulichenko, N.V.Goncharova, V.A.Revyakina

Summary

The article discusses principles of detection bronchial asthma severity in childhood. Now a set of clinical and functional criteria presented at the "Bronchial asthma in children. A strategy of treatment and prevention" National programme is being implicated for its assessment. The analysis performed shows a quite frequent disparity in clinical findings and lung function disorders, first of all, FEV₁ parameter in childhood asthma exacerbation. Results of peak expiratory flow rate monitoring less differ from clinical criteria of bronchial asthma severity and correspond at whole to the range recommended. Problems of improvement the assessment of childhood asthma severity and a competence of use the "intermittent asthma" term, a diagnostic algorithm and its conformity to international standards are considered.

Обсуждаются принципы диагностики степени тяжести бронхиальной астмы в детском возрасте. В настоящее время для ее оценки применяется комплекс клинико-функциональных критериев, изложенный в Национальной программе "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики". Проведенный анализ свидетельствует о значительной частоте несоответствия клинических данных и нарушений функции внешнего дыхания, прежде всего показателя ОФВ₁, при обострении бронхиальной астмы в детском возрасте. Данные мониторинга пиковой скорости выдоха (ПСВ) в меньшей степени расходятся с клиническими критериями степени тяжести бронхиальной астмы и в целом соответствуют рекомендуемым диапазонам их оценки. Обсуждаются вопросы усовершенствования подхода к оценке тяжести течения астмы у детей, возможность использования понятия "интермиттирующая" астма, введение диагностического алгоритма и приведение его в соответствие с международными критериями.

Принятая 4 года назад Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики" в значительной степени способствовала упорядочению подходов к диагностике и терапии астмы в детском возрасте. В процессе подготовки этого документа эксперты столкнулись с рядом проблем: данные отечественной литературы касались состояния функции внешнего дыхания (ФВД) у детей с бронхиальной астмой (БА), либо в периоде ремиссии, либо в обострении независимо от тяжести течения. По мере накопления клинического опыта возникла необходимость пересмотра некоторых рекомендаций, изложенных в основном документе. Задачей нашей статьи является обсуждение основных принципов диагностики степени тяжести БА у детей.

Согласно современным представлениям о патогенезе бронхиальной астмы (БА) классификация болезни по степени тяжести с практической точки зрения имеет первостепенное значение. Именно тяжесть течения заболевания является ключевым моментом диагностики, так как определяет лечебную тактику и долгосрочный план ведения больного.

При решении вопроса о тяжести течения БА у детей Национальная программа рекомендует учитывать данные анамнеза, а также результаты физикального, инструментального и лабораторного обследования. При этом в качестве комплекса критериев оценки степени тяжести БА выделяются: частота, степень тяжести и способ купирования приступов; качество и длительность ремиссий; частота ночных приступов; переносимость физической нагрузки; физическое развитие пациента; диапазон отклонения от нормы объема форсированного выдоха (ОФВ₁) и пиковой скорости выдоха (ПСВ) в период обострения; суточные колебания нарушения бронхиальной проходимости [1].

Тем не менее сделать заключение о тяжести течения болезни в клинической ситуации бывает непросто. Это связано с тем, что совпадение всех рекомендуемых клинико-функциональных критериев в рамках одной характеристики степени тяжести у конкретного больного наблюдается далеко не всегда. В связи с отсутствием определяющего критерия тяжести в практической деятельности перед врачом всегда стоит задача комплексной оценки индивидуальных клинических данных пациента для принятия

решения о характере течения его заболевания. Действительно, именно такой комплексный подход к диагнозу наиболее оправдан с позиций клинического мышления. Однако на практике каждый клинический критерий трактуется пациентом и врачом субъективно, а значение функциональных критериев оценивается не всегда адекватно. Так, например, далеко не у всех больных тяжелой БА наблюдаются ежедневные приступы или кратковременные ремиссии. В практической деятельности педиатры нередко имеют дело с больными, у которых приступы возникают реже 1 раза в 3 месяца, но столь тяжелы, что требуют госпитализации в реанимационное отделение. Или, наоборот, бывает, что у больного приступы ежедневные и даже многократные в течение дня, но легкие. Как в таких случаях можно однозначно диагностировать степень тяжести течения астмы при помощи комплексной оценки? Высока вероятность того, что разные врачи оценивают ее неодинаково, а следовательно, и лечить будут по-разному.

Предварительно мы провели анонимный тестовый опрос 25 врачей-аллергологов и пульмонологов, в котором предложили оценить степень тяжести БА у детей в 5 клинических задачах. Согласованные мнения по каждой из задач выражали две трети опрошенных (63–70%). При этом соответствие оценок врачей рекомендациям Национальной программы наблюдалось лишь в 46% всех ответов. В 3 из 5 предложенных клинических ситуаций диагноз, установленный респондентами, различался в диапазоне от легкой до тяжелой формы БА. Эти данные наглядно демонстрируют отсутствие единства в оценках степени тяжести болезни даже врачами-специалистами. Комплексность оценки без четкого алгоритма оказывается весьма субъективной.

Помимо диссоциированности различных клинических характеристик течения астмы у конкретного пациента, возникает вопрос, насколько соответствует степень нарушения показателей ФВД в обострении заболевания клинической оценке тяжести течения.

Современная диагностика тяжести течения БА основывается не только на оценке клинических данных, но и учитывает изменение ФВД. Наиболее распространенным методом исследования ФВД для выявления бронхиальной обструкции является пневмотахография,

однако информативность этого метода для оценки тяжести течения болезни остается неясной.

В Национальной программе рекомендуется учитывать показатели ОФВ₁ и ПСВ для диагностики степени тяжести БА в период обострения в следующих диапазонах: для легкого течения болезни значения этих параметров составляют более 80% от должной величины (%Д), для среднетяжелого — от 60 до 80%Д и для тяжелого — менее 60%Д. В международных соглашениях [2,3] при определении степени тяжести течения болезни также рекомендуется использовать клиничко-anamnestические данные и те же диапазоны ОФВ₁ и ПСВ, но без указания в каком периоде заболевания необходимо проводить их оценку. Однако, по данным *Donald* и *Cockcroft* (1997), только у 1% детей с БА величина ОФВ₁ составляет менее 50%Д, и у 14% — от 50 до 80%Д. Нередко не удается выявить корреляции между величиной ОФВ₁ и выраженностью клинических симптомов астмы у детей [4]. Таким образом, несмотря на стандартные рекомендации по использованию величин ОФВ₁ и ПСВ в вышеуказанных диапазонах для диагностики тяжести течения БА, дискуссия о значимости этих показателей у детей не завершена, и единого мнения еще не достигнуто.

Задачами нашего исследования являлись оценка функционального состояния легких по данным кривой поток-объем форсированного выдоха ЖЕЛ у детей с atopической БА различной степени тяжести течения в период обострения болезни и анализ соответствия функциональных и клиничко-anamnestических критериев оценки ее тяжести.

В периоде обострения atopической БА было обследовано 117 детей в возрасте 5–16 лет (средний возраст $11 \pm 2,9$ года). Длительность заболевания у них составила $6,5 \pm 4,3$ года. В исследование были включены дети, поступившие с приступом периоде БА, не получавшие базисной терапии. Проведен анализ клинических характеристик течения болезни. Клиническое обследование детей проводилось в аллергологических отделениях НЦЗД РАМН (руководители — член-корреспондент РАМН, доктор мед. наук В.А.Ревякина). Функциональное обследование включало проведение компьютерной пневмотахометрии на пневмотахометре "МастерСкрин ИОС" (фирма "Jaeger", Германия) в отделении функциональной диагностики (руководитель — доктор мед. наук Б.П.Савельев). Кроме того, проанализированы данные ежедневной (не менее 2 нед) пикфлоуметрии при помощи индивидуальных пикфлоуметров у 32 детей, не получавших базисной терапии. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета *Statistica 99* корпорации *StatSoft Inc.* Поскольку обсуждаемые в работе функциональные показатели имели симметричное распределение, приведено описание данных с указанием средней величины и ее стандартного отклонения. Для анализа

распределения признаков в группах с различной степенью тяжести болезни использовался дисперсионный анализ с последующим попарным сравнением в группах (критерий Ньюмана-Кейлса).

Степень тяжести течения БА была оценена на основании клиничко-anamnestических данных. При этом основополагающими критериями были частота и степень тяжести приступов БА у детей в диапазонах, рекомендуемых Национальной программой. При оценке степени тяжести течения болезни у наших пациентов мы учитывали особенности клинических проявлений астмы в течение последнего года, что позволило исключить влияние таких весьма переменных показателей, как длительность болезни, ее динамика в предыдущие годы. Никто из пациентов не получал адекватной базисной терапии в период, предшествовавший госпитализации. Таким образом, на основании клинических критериев БА легкого течения была диагностирована у 24 детей, среднетяжелого течения — у 38 пациентов и тяжелого течения — у 55 детей.

Показатели кривой поток-объем форсированной ЖЕЛ (в %Д) в периоде обострения у детей с различной степенью тяжести течения БА представлены в табл.1.

Проведенный дисперсионный анализ выявил достоверные различия ($p=0,01$) показателя ОФВ₁ при обострении астмы в трех группах с различной тяжестью течения болезни. Попарное сравнение ОФВ₁ в этих группах по критерию Ньюмана-Кейлса показало, что этот параметр в обострении заболевания достоверно ниже у больных с тяжелой БА по сравнению с легкой и среднетяжелой формой ($p<0,05$). Однако ОФВ₁ в обострении легкой и среднетяжелой БА достоверно не различался ($p>0,1$).

Таким образом, оказалось, что для дифференцирования легкой и среднетяжелой БА показатель ОФВ₁ является малоинформативным критерием. У значительной части больных, которые по клиническим проявлениям болезни (как правило, по частоте дневных и ночных симптомов) должны расцениваться как пациенты со среднетяжелой БА, показатели ФВД даже в обострении остаются достаточно высокими. Аналогичное несоответствие клинических и функциональных данных наблюдается и у детей с тяжелым течением заболевания, причем часто оно проявляется менее выраженными нарушениями ФВД при более выраженных клинических симптомах, т.е. "клиническая картина" соответствует большей степени тяжести, чем изменения ОФВ₁.

Выявлены также статистически значимые различия скоростных показателей — МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ — в трех группах больных с различной степенью тяжести течения ($p=0,008$, $p=0,008$ и $p=0,001$ соответственно). Средние величины показателей максимальной объемной скорости (МОС) выдоха были достоверно ниже у больных тяжелой БА, чем у детей со среднетяжелой и легкой формой болезни

Таблица 1

Показатели кривой поток–объем ($M \pm \sigma$) у детей с различной степенью тяжести течения бронхиальной астмы в периоде обострения (результаты дисперсионного анализа)

Показатели	Легкое течение (n=24)	Среднетяжелое течение (n=38)	Тяжелое течение (n=55)	p
ФЖЕЛ, %Д	94±11	92±14	92±14	>0,1
ОФВ ₁ , %Д	83±10*	81±13**	74±16	0,01
ИТ, %Д	91±8*	90±11	84±11	0,01
ПСВ, %Д	75,5±13	74±15	76±16	>0,1
МОС ₂₅ , %Д	72±13*	72±17**	61±21	0,008
МОС ₅₀ , %Д	62±12*	62±16**	52±19	0,008
МОС ₇₅ , %Д	58±19*	58±18**	46±17	0,001

* Достоверны различия между 1-й и 3-й группами при попарном сравнении ($p < 0,05$).

** Достоверны различия между 2-й и 3-й группами при попарном сравнении ($p < 0,05$).

($p < 0,05$ при попарном сравнении). Однако различия между группами детей с легкой и среднетяжелой астмой отсутствовали ($p > 0,1$).

Показатели ПСВ у детей с различной степенью тяжести болезни достоверно не отличались.

Кроме того, нас интересовала не только статистическая достоверность отличий функциональных показателей внешнего дыхания у детей с различной степенью тяжести БА, но и степень изменения этих параметров (табл.2). Приведенные данные наглядно

Таблица 2

Количество больных детей с разной степенью отклонения¹ ОФВ₁ и скоростных показателей кривой поток–объем от нормы в обострении бронхиальной астмы (в % по группам)

Скоростные показатели кривой поток–объем, %Д	Легкая БА	Среднетяжелая БА	Тяжелая БА
ОФВ ₁			
>80 (норма)	58	66	36
60–80 (умеренные нарушения)	42	26	41
<60 (значительные нарушения)	0	8	23
ПСВ			
>71 (норма)	62	68	65
47–70 (умеренные нарушения)	38	29	33
<47 (значительные нарушения)	0	3	2
МОС ₂₅			
>74 (норма)	50	53	35
51–73 (умеренные нарушения)	50	36	30
<51 (значительные нарушения)	0	11	35
МОС ₅₀			
>72 (норма)	21	32	25
48–71 (умеренные нарушения)	71	50	26
<48 (значительные нарушения)	8	18	49
МОС ₇₅			
>62 (норма)	37	45	24
27–61 (умеренные нарушения)	63	52	63
<27 (значительные нарушения)	0	3	13

¹ Границы нормы и градации патологических отклонений показателей кривой поток–объем указаны в соответствии с Методическими рекомендациями Минздрава СССР [5].

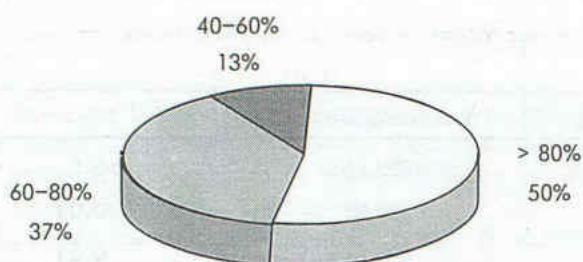


Рис.1. ОФВ₁ у детей с различной степенью тяжести течения БА (в целом в трех группах).

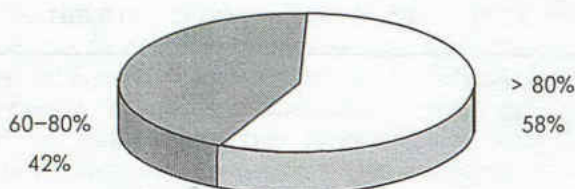


Рис.2. ОФВ₁ в обострении у больных с легкой БА.

демонстрируют, что частота отклонений от нормы каждого показателя возрастает с утяжелением течения заболевания: чем тяжелее астма, тем чаще регистрируются значительные нарушения скоростных показателей.

В этой связи представляет интерес значение в диагностике степени тяжести скоростных показателей бронхиальной проходимости. Более высокая чувствительность этих параметров (МОС_{25,50,75}) по сравнению с другими параметрами кривой поток-объем была показана в предыдущих исследованиях [6]. Наши данные также свидетельствуют о большем соответствии величин МОС_{25,50,75} степени тяжести течения болезни, но вариабельность этих параметров все же достаточно высока. К тому же остается нерешенным вопрос о необходимости стандартизации их оценки в зависимости от времени выдоха.

Итак, отмечая достоверные различия ОФВ₁ в среднем по группам, мы можем констатировать, что отклонения этого показателя от должных величин при БА различной степени тяжести не соответствуют диапазонам, включенным нами в Национальную программу.

По нашим данным, в целом у 50% обследованных больных детей показатель ОФВ₁ в обострении превышал границу нормы в 80%Д. Только у 13% больных в обострении объемная скорость выдоха за 1 с находилась в диапазоне от 40 до 60% (рис.1).

При легкой по клиническим признакам БА показатель ОФВ₁ в обострении оставался в пределах нормальных величин у 58% больных и находился в диапазоне от 60 до 80%Д у 42% обследованных (рис.2).

В группе детей со среднетяжелой по клиническим критериям БА лишь 26% значений ОФВ₁ в обостре-

нии находилось в указанном Национальной программой "среднетяжелом" диапазоне от 80 до 60%Д (рис.3). Более чем у половины больных со среднетяжелой астмой показатель ОФВ₁ оставался нормальным. Особо следует отметить 8% детей, у которых степень падения ОФВ₁ превышала клиническую тяжесть симптомов болезни. Именно для этой небольшой группы пациентов оценка ФВД представляется определяющим моментом диагностики тяжести течения астмы.

У большинства детей, у которых ОФВ₁ в обострении снижался ниже 60%, по клиническим критериям была диагностирована тяжелая БА. Это свидетельствует о том, что у детей с выраженной бронхообструкцией клинические проявления заболевания соответствуют функциональным данным. Однако это лишь 23% от всех больных тяжелой астмой (рис.4). Еще у 41% детей с клинически тяжелым течением заболевания показатель ОФВ₁ в обострении находился в диапазоне 60-80%Д. У 36% детей с ежедневными приступами дневной и/или ночной БА, выраженным ограничением физической активности, упорным ежедневным кашлем и другими симптомами, позволяющими говорить в соответствии с рекомендациями Национальной программы о тяжелом течении болезни, показатель ОФВ₁ в приступном периоде был выше 80%Д.

Возникает закономерный вопрос: тяжелая ли астма у этих 36% детей. По клиническим критериям — да, но не по функциональным. В данном случае клинические проявления, по-видимому, "опережают" функциональные нарушения. Как мы уже отмечали выше, возможность подобного явления уже обсуждалась и другими авторами.

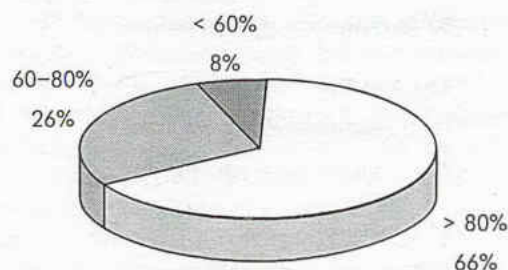


Рис.3. ОФВ₁ в обострении у больных среднетяжелой БА.

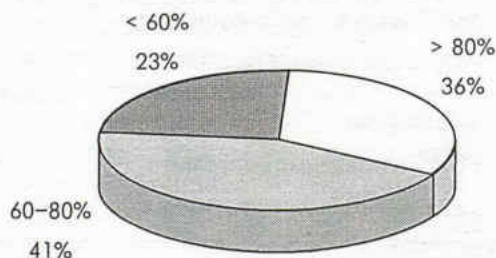


Рис.4. ОФВ₁ в обострении у больных тяжелой БА.

Классификация степени тяжести бронхиальной астмы (GINA)

Степень	Симптомы	Ночные симптомы	ПСВ, ОФВ ₁
Степень 4 — тяжелая персистирующая	Постоянные, ограничение физической активности	Частые	≤ 60%Д, суточные колебания >30%
Степень 3 — средняя персистирующая	Ежедневные, ежедневный прием β-агониста, обострения сильно влияют на активность	> 1 раза в неделю	> 60% — < 80%Д, суточные колебания >30%
Степень 2 — легкая персистирующая	≥ 1 раза в неделю, но < 1 раза в день	> 2 раз в месяц	≥ 80%Д, суточные колебания 20–30%
Степень 1 — интермиттирующая	< 1 раза в неделю Отсутствие симптомов и нормальная ПСВ вне обострений	≤ 2 раз в месяц	Нормальная ФВД между обострениями, 80%Д, суточные колебания < 20%

Примечание. Наличие у больного хотя бы одного из показателей, характерного для большей степени тяжести, достаточно для того, чтобы отнести больного к этой категории.

Мы проанализировали результаты ежедневной пикфлоуметрии 32 детей с atopической БА. Степень тяжести заболевания у них была установлена на основании клинико-anamnestических данных, дети не получали базисной терапии. Легкая астма была диагностирована у 15 детей, среднетяжелая — у 7 и тяжелая — у 10 детей. Средняя величина суточных колебаний ПСВ была достоверно выше при тяжелом течении болезни ($\Delta\text{ПСВ} = 31,7\%$, $p < 0,05$), чем при легком и среднетяжелом ($\Delta\text{ПСВ} = 13,6$ и 20% соответственно). Таким образом, данные мониторинга ПСВ в меньшей степени расходятся с клиническими критериями степени тяжести БА и в целом соответствуют рекомендуемым диапазонам их оценки. Преимущества этого метода в диагностике степени тяжести БА у детей были продемонстрированы и другими авторами [7], причем нередко отмечалась даже большая выраженность нарушений бронхиальной проходимости по сравнению с клиническими характеристиками.

Результаты проведенной работы показали, что функциональные критерии оценки степени тяжести течения болезни (ОФВ₁) у 32% больных не совпадают с клинико-anamnestическими. При этом у 11% пациентов показатели функции легких в обострении свидетельствуют о более тяжелом течении, чем клинические проявления заболевания, и у 57% функциональные нарушения в остром периоде соответствуют более легкому течению БА, по сравнению с рекомендуемыми клиническими критериями.

Здесь необходимо еще раз подчеркнуть, что мы анализируем клинические и функциональные критерии диагностики степени тяжести БА, представленные в Национальной программе. При изменении подхода к клинической оценке тяжести БА изменится и корреляция между нарушениями бронхиальной проходимости и клиническими симптомами.

Диагностический алгоритм оценки степени тяжести БА у детей нуждается в усовершенствовании и приведении в соответствие с международными стандартами. Введение дополнительных клинических критериев оценки степени тяжести с появлением новых нечетких градаций [8] может еще больше усложнить диагностику. Но и исключение из диагностического алгоритма функциональных показателей также представляется нежелательным, так как существует группа пациентов, у которых функциональные нарушения опережают клинические симптомы, что должно быть учтено при оценке тяжести течения. В этой ситуации мы хотели бы обратиться к диагностическому алгоритму степени тяжести астмы по рекомендациям GINA (табл.3). В нем учтены и клинические, и функциональные показатели. Присутствует строгий алгоритм-инструкция ("наличие у больного хотя бы одного из показателей той или иной степени тяжести достаточно для того, чтобы отнести больного к этой категории"). Ведущую роль среди функциональных показателей играет динамика ПСВ при его мониторинге. Этот алгоритм диагностики позволяет также выделить интермиттирующую астму. Существенно, что интермиттирующая — не обязательно протекающая с легкими приступами. Терапевтическая тактика у больных с редкими симптомами, действительно, вызывает много вопросов. Признание такой диагностической формы заболевания будет способствовать изучению и усовершенствованию лечебных подходов. И наконец, самое важное преимущество классификации степени тяжести в международных соглашениях: использование понятия "симптомы", вместо понятия "приступы", о которых идет речь в Национальной программе. Бесспорно, что симптомами астмы могут являться не только приступы удушья, но и кашель, эпизоды свистящего дыхания,

эпизоды тяжести в грудной клетке, обструктивные бронхиты. Если помнить, что все перечисленные клинические проявления можно отнести к "симптомам", то недооценить степень тяжести по этой классификации практически невозможно.

Вероятно, нет смысла создавать новую классификацию БА по тяжести течения. Можно воспользоваться уже существующими схемами диагностики. Это один из вариантов ее упорядочения и предмет обсуждения экспертов. А пока очевидна необходимость достичь единства в оценках степени тяжести БА у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.: Артинфо Пабблишинг; 1997.

2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health. Publication № 97-4051A, May 1997.
3. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996; Прил.: 1-166.
4. Гончарова Н.В. Эффективность современных технологий при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2001.
5. Функциональные методы исследования бронхиальной проходимости у детей: Метод. рекомендации. М.; 1990.
6. Савельев Б.П. Функциональные параметры системы дыхания у здоровых и больных детей в покое и при нагрузке: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1997.
7. Коростовцев Д.С., Макарова И.В. Мониторинг функции внешнего дыхания — оптимальный метод диагностики степени тяжести бронхиальной астмы у детей и контроля за ее лечением. Аллергология 1998; 1: 22-26.
8. Коростовцев Д.С., Макарова И.В. Определение степени тяжести бронхиальной астмы у детей. Там же 17-21.

Поступила 11.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248-053.2-036.17

*Л.М.Огородова, Ю.А.Петровская, Е.М.Камалтынова, Ф.И.Петровский,
В.П.Пузырев¹, И.М.Кулманакова, М.Б.Фрейдin¹, Тадао Еномото²*

ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ: ФАКТОРЫ РИСКА, ТЕЧЕНИЕ

Кафедра факультетской педиатрии Сибирского государственного медицинского университета;

¹НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН; ²Японское Общество Красного Креста, Медицинский центр Вакаяма, Департамент оториноларингологии

SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN: RISK FACTORS AND COURSE

*L.M.Ogorodova, Yu.A.Petrovskaya, E.M.Kamaltynova, F.I.Petrovsky, V.P.Pusyrev,
I.M.Kulmanakova, M.B.Freidin, Tadao Enomoto*

Summary

We examined 60 patients to investigate clinical features of severe bronchial asthma in various aged children.

The typical diagnostic complex including the disease history, clinical and allergy testing, functional and laboratory techniques was used in this work.

The work has demonstrated that a course of the severe bronchial asthma has some peculiarities in different ages. The infants experience the disease exacerbations against an acute respiratory infection background, previous or simultaneous atopic dermatitis, quite often food sensibilization or low effect of β_2 -agonists. A significance of triggers, psychological pathology, the disease impact on the quality of life, a risk for development of steroid resistance and asthma complications are enhanced at elder ages.

So, the data obtained allow concluding that the main predictor of the severe bronchial asthma in children is a high atopy index.

Резюме

Для изучения клинических особенностей тяжелой бронхиальной астмы (БА) у детей в различные возрастные периоды было обследовано 60 пациентов.

В работе использован общепринятый комплекс, включающий сбор анамнеза, клиническое и аллергологическое обследование, функциональные и лабораторные методы.

Настоящей работой показано, что течение тяжелой БА имеет особенности в различных возрастных группах. Для раннего возраста характерны обострения на фоне ОРЗ, предшествующий или сопутствующий

атопический дерматит, нередко пищевая сенсibilизация, низкая эффективность β_2 -агонистов. Для детей старшего возраста отмечается возрастание роли триггерных факторов, наличие психопатологических изменений, значительное влияние заболевания на ежедневное качество жизни, риск развития стероидной резистентности и осложнений БА.

Полученные данные позволяют полагать, что основным предиктором тяжелой БА у детей является высокий индекс атопии.

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем современной медицины. Согласно современным международным руководствам, выделяют 4 степени тяжести БА у детей [6]. Наиболее сложной и проблематичной во всех аспектах является тяжелая форма этого заболевания. Это связано с существенным влиянием болезни на качество жизни детей, наибольшим риском развития угрожающих жизни состояний и психопатологических изменений [2]. Актуальными являются и проблемы, связанные с подбором адекватного лечения, так как для достижения контроля БА детям с тяжелым течением часто назначают высокие дозы противовоспалительных препаратов, в связи с чем возрастает риск развития побочных эффектов [4,6]. Кроме того, отмечаются особенности течения тяжелой БА в зависимости от возраста, трудности диагностики и лечения у детей раннего возраста [1,2].

В настоящее время нет четких представлений о механизмах формирования тяжелой БА у детей. Большинство авторов считают, что тяжесть заболевания определяется многими факторами (пол, возраст начала БА, отягощенная наследственность, предшествующее лечение, сопутствующие аллергические заболевания), хотя роль некоторых из них оценивается неоднозначно [5,7,8]. По результатам многих исследований тяжесть течения заболевания в детском возрасте влияет на прогноз БА у взрослых [9,10], что, несомненно, доказывает важность изучения тяжелой БА у детей.

Целью работы явились оценка клинических особенностей тяжелой БА в различные возрастные периоды, изучение предикторов и факторов риска развития тяжелой формы болезни.

Обследовано 60 детей, страдающих тяжелой БА, в возрасте от 1 года до 15 лет: 12 человек до 3 лет, 48 человек старше 3 лет. Мы использовали общепринятый комплекс, включающий сбор анамнеза, клиническое и аллергологическое обследование, функциональные и лабораторные методы.

Диагноз тяжелой БА устанавливался согласно ответствию следующим критериям:

- частота типичных дневных симптомов более 1 раза в сутки,
- ночные симптомы более 3 раз в неделю,
- значительное снижение переносимости физических нагрузок,
- показатель $ОФВ_1$ в период обострения менее 60% от возрастной нормы,
- суточные колебания бронхопроходимости более 30%,
- отсутствие клинико-функциональной ремиссии.

В качестве группы сравнения обследовано 30 детей со среднетяжелым течением БА. Диагноз устанавливали соответствии с критериями EPR2 [8].

Атопическая форма БА была подтверждена положительными результатами кожного аллергологического обследования с бытовыми, эпидермальными и растительными аллергенами, повышенным уровнем общего IgE, наличием диагностического титра аллергенспецифических IgE, данными семейного и личного анамнеза.

Всем больным старше 5 лет проводили исследование ФВД методом компьютерной спирометрии на приборе *MasterScreen* фирмы "Jaeger". Наличие бронхиальной гиперреактивности (PC20) устанавливалось с помощью ингаляционного провокационного теста с метахолином в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [4]. Для ежедневного мониторинга бронхиальной проходимости применялись индивидуальные пикфлоуметры (*mini Wright, Clement-Clarke*) с регистрацией объемной пиковой скорости форсированного выдоха в утренние и вечерние часы.

Уровень IgE, IL-4 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (IgE — "Вектор", Новосибирск; IL-4 — *ProCon*, Санкт-Петербург, Россия).

Типирование полиморфизмов гена IL-4 осуществляли методом рестрикционного анализа ПЦР-продуктов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью непараметрической статистики с использованием стандартного пакета программ *Statistica*.

Средний возраст детей, имеющих тяжелую БА, составил $10,8 \pm 1,2$ года.

Среди обследованных преобладали мальчики (60%), что характерно в целом для наследования атопических заболеваний. Все больные находились на инвалидности не менее 2 лет.

Длительность течения астмы к моменту начала наблюдения составила в среднем $7,5 \pm 0,8$ года. Началом болезни считался возраст возникновения первого эпизода бронхиальной обструкции, который был зарегистрирован у 70% детей до 3 лет, а у каждого второго — до 1 года. Первые приступы удушья у большинства больных (43 человек, 72%) возникли на фоне или после перенесенного ОРЗ, бронхита или пневмонии. Последующие обострения развивались, как правило, внезапно, на фоне полного здоровья и дальнейшего течения заболевания у 72% больных имело постоянный характер. У 5 детей с тяжелой БА в анамнезе был зарегистрирован астматический статус, причем у 2 детей — дважды.

У большого числа больных (41%) первому эпизоду бронхоспазма предшествовало аллергическое поражение кожи в возрасте до 1 года, причем 34% матерей не могли назвать причину появления кожных высыпаний у детей. Практически у всех детей наблюдалось тяжелое поражение кожи в раннем возрасте, а у 6 человек сохранились признаки атопического дерматита (АД) по настоящее время.

Наследственность по атопическим заболеваниям была отягощена у 78% больных, среди них у 46% по БА, причем у 27 человек — по линии матери, у 10 — по линии отца и у 18 — по линии отца и матери одновременно. Полученные данные согласуются с современными представлениями о ведущей роли наследственных факторов в развитии атопических заболеваний.

Анамнестические указали на вероятный причинно-значимый аллерген 63% обследованных, из них 94% назвали в качестве причинно-значимого более одного аллергена. Чаще всего встречалось сочетание аллергенов домашняя пыль — эпидермис животных (54%) и домашняя пыль — плесень (18%), причем последнее сочетание характерно для детей старшего возраста. Роль пищевых аллергенов в большинстве случаев актуальна для детей младшей возрастной группы. Следует отметить, что с возрастом увеличивалась и значимость других триггерных факторов в развитии симптомов заболевания. Большинство исследуемых (68%) старшего возраста указали на 2 и более неаллергические причины развития приступа. Все дети назвали физическую нагрузку, 22% — метеофакторы, 12% — смену места пребывания и 8% указали эмоциональные нагрузки в качестве провоцирующих удушье факторов. В младшей возрастной группе основным провоцирующим фактором являлись рецидивирующие ОРЗ.

Диагноз БА был выставлен в среднем через $2,5 \pm 0,6$ года после первого эпизода бронхиальной обструкции; тяжелое течение заболевания было диагностировано изначально у 25 (41%) пациентов, у остальных предшествовал диагноз более легкой степени.

Все дети в течение последнего года имели признаки тяжелого течения БА, с ежедневными симптомами и значительным влиянием болезни на качество жизни. Обращения за "скорой помощью" составили в среднем $3,5 \pm 0,8$ раза на 1 пациента в год, а количество госпитализаций в связи с обострением заболевания на 1 пациента в год было равно $2,1 \pm 0,6$. Среди осложнений БА зарегистрировано 2 случая развития легочного сердца (в среднем к 10-му году заболевания при отсутствии адекватного лечения), в одном случае диагноз поставлен в клинике НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, во втором случае диагноз вероятен, но требует дальнейшего подтверждения. Среди других осложнений у 1 больного наблюдались симптомы подкожной эмфиземы в период тяжелого обострения астмы.

Обращает на себя внимание, что в группе детей с тяжелой БА старшего возраста среди личностных особенностей доминируют неустойчивость, эмоцио-

нальная лабильность, эгоцентризм. Страх удушья формирует тревожность, чувство отверженности, подкрепляемые переживаниями своего отличия от сверстников.

В нашем наблюдении 52 (86%) ребенка имели неконтролируемое течение заболевания. Анализируя причины плохого контроля, обнаружено, что основной проблемой является социально-экономическая ситуация в семье — у 40% детей невозможность приобретения необходимых лекарственных препаратов из-за высокой стоимости. Вследствие низкой комплаентности плохой контроль астмы имели 35% детей; не получали адекватной терапии 30% детей (часто по причине недооценки тяжести заболевания врачом); в силу психологических проблем в школе, семье — 15%; имели сопутствующую патологию 15% (синусит, гастроэзофагеальный рефлюкс, психоневрологические заболевания) и у 1 больного, вероятно, необходимый уровень контроля симптомов не был достигнут ввиду развития кортикостероидной резистентности I типа. Такой высокий процент плохого контроля астмы настораживает, особенно в старшей возрастной группе, так как хронически текущее воспаление увеличивает в дальнейшем риск возникновения стероидной резистентности и осложняет прогноз астмы у детей.

Одной из частых причин плохого контроля БА у детей младшего возраста является проблема доставки лекарственных препаратов и необходимость более высоких доз β_2 -агонистов (сальбутамола), а, возможно, и ингаляционных кортикостероидов для достижения желаемого эффекта. Объяснением данных отличий являются, в том числе физиологические особенности дыхательных путей у детей младше 5 лет (узость и большее сопротивление бронхов, меньшая эластичность, дефицит коллатеральных каналов) и, возможно, более высокий клиренс препарата [12].

Несмотря на признание атопического механизма, как ведущего в формировании БА у детей [2], у 7 (12%) детей мы не обнаружили четких доказательств атопии (табл.1). Отсутствие признаков атопии было характерно для детей старше 13 лет с признаками неадекватного ответа на кортикостероидную терапию. Заметим, что сомнений в правильности постановки диагноза у этих пациентов не было.

Таблица 1
Гетерогенность тяжелой БА у детей по признакам атопии

Признак	"Атопическая" (n=53, 88%)	"Неатопическая" (n=7, 12%)
Средний уровень IgE, МЕ/мл	560 ± 21	65 ± 13
Наличие АД в раннем возрасте	65%	0%
Отягощенная наследственность	69%	9%
Сенсибилизация, доказанная САП	100%	0%
PC ₂₀ , мг/мл	$2,0 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,2$

Таблица 2

Содержание IL-4 и sICAM в сыворотке периферической крови детей, больных БА в зависимости от тяжести

Показатель	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
IL-4, пг/мл	120,6±26,3	226,8±44,7*
sICAM, пг/мл	213,5±24,8	365,4±59,2*

* $p < 0,05$.

Можно предположить, что полученные результаты связаны с началом ремоделирования бронхиального дерева в этой группе пациентов.

В настоящее время установлено, что одним из основных предикторов тяжелого течения БА является высокий индекс атопии, который во многом определяется генетическими факторами [3,5]. В связи с этим мы изучили полиморфизм генов IL-4 — ключевого цитокина Th₂-ответа. Известно, что IL-4 индуцирует дифференцировку CD4 Т-лимфоцитов в Th₂-хелперные клетки и отвечает за переключение синтеза изотипов тяжелых цепей иммуноглобулинов, обеспечивая тем самым образование антител IgE [11]. Была установлена значимая взаимосвязь частот аллелей по локусам G+717C и C-590T с тяжестью течения БА. Исследованные замены G+717C и C-590T локализованы вне кодирующих областей гена IL-4, поэтому их фенотипический эффект может быть связан с изменением уровня экспрессии IL-4. В свою очередь усиление продукции IL-4 является главным стимулом повышения и пролонгирования синтеза IgE у больных с атопическими заболеваниями. Вероятно, частично этим может быть обусловлено более тяжелое течение астмы.

Исследование сывороточной концентрации IL-4 обнаружило наиболее высокий уровень этого цитокина у детей с тяжелым течением БА, что может быть следствием характерного полиморфизма в промоторной области гена IL-4 (табл.2).

Еще одним подтверждением высокой активности воспаления у детей с тяжелым течением БА является высокая концентрация sICAM в сыворотке периферической крови (см. табл.2). Синтез этой важнейшей молекулы межклеточной адгезии, обеспечивающей миграцию клеток в зону воспаления, определяется непосредственным влиянием провоспалительных цитокинов, которые активно образуются при БА [11]. Возможно, активная экспрессия ICAM является причиной большей клеточной пролиферации при тяжелой БА у детей [11].

Доказательством наличия высокого индекса атопии у детей, страдающих тяжелой БА, может служить и обнаруженный у наших пациентов, достоверно более высокий уровень общего IgE. У детей старшей группы и раннего возраста достоверно более высокий уровень IgE наблюдался при тяжелой БА — 563,3 и 452,5 МЕ/мл против 369,5 и 258,3 МЕ/мл при среднетяжелой астме ($p < 0,05$).

Выводы

1. Основным предиктором тяжелой бронхиальной астмы (БА) у детей является высокий индекс атопии (сопутствующий или предшествующий атопический дерматит, кандидатные гены, ассоциированные с тяжелой формой БА, высокий уровень IgE, IL-4, бронхиальная астма у матери).
2. Течение тяжелой БА имеет клинические особенности в различных возрастных группах. Для раннего возраста характерны обострения на фоне ОРЗ, предшествующий или сопутствующий атопический дерматит, нередко пищевая сенсibilизация, низкая эффективность β_2 -агонистов. Для детей старшего возраста отмечаются возрастание роли триггерных факторов, наличие психопатологических изменений, значительное влияние заболевания на ежедневное качество жизни, риск развития стероидной резистентности и осложнений БА.
3. Причины плохого контроля астмы: социально-экономические проблемы, низкая комплаентность, неадекватная терапия, психологические проблемы в школе и семье, сопутствующая патология, кортикостероидная резистентность.
4. В основе возрастной гетерогенности тяжелой БА лежит эволюция иммунного воспаления и морфологических изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института сердца, легкие, кровь и Всемирной организации здравоохранения. Пульмонология 1995; 5: 73–77.
2. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики: Национальная программа. М.; 1997.
3. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Пузырев В.П. и др. Роль интерлейкина-5 в регуляции воспаления у больных бронхиальной астмой. Аллергология 2000; 3: 29–32.
4. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Восприимчивость дыхательных путей. Пульмонология 1993; Прил.: 60–86.
5. Фрейдин М.Б., Кобякова О.С., Огородова Л. М. и др. Наследуемость уровня общего интерлейкина-5 и полиморфизма C-703T гена IL-5 у больных бронхиальной астмой. Бюл. эксп. биол. 2000; Прил. 1: 50–53.
6. Barnes P.J., Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148 (4, pt 2): 1–26.
7. Gerritsen J., Koeter G.H., Postma D.S. et al. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. Ibid. 1989; 140: 1325–1330.
8. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: expert panel report 2. NIH publication №97-4051, April 1997.
9. Jenkins M.A., Hopper J.L., Bowes G. et al. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. Br. Med. J. 1994; 309: 90–93.
10. Kokkonen J., Linna O. The state of childhood asthma in young adulthood. Eur. Respir. J. 1993; 6: 657–661.
11. Paul W.E., Seder R.A. Lymphocytes response and cytokines. Cell 1994; 76: 241–251.
12. Skoner D.P. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and the delivery of pediatric bronchodilator therapy. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 106: 310–322.

Поступила 11.12.01

Л.В.Соколова

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

MISDIAGNOSES IN CHILDHOOD BRONCHIAL ASTHMA

L.V.Sokolova

Summary

When diagnosing childhood bronchial asthma misdiagnosis is quite often. According to data of a consultative department mistakes in bronchial asthma detection are encountered in 62% of patients. Seven to eight hundred bronchial asthmatic children from various regions have been annually treated at the pulmonology clinic of our institute. All the patients had been observed at their residences before they were admitted to the clinic, but diagnostic mistakes were revealed in 5 to 7% of them after the examination in the clinic.

Two hundred and eight children's case reports were analyzed which had the diagnosis changed in the clinic. Underestimation of bronchial asthma was in 173 patients and overestimation was in 35 ones. Only 15.9% of the children had bronchial asthma diagnosed within the initial 6 months of the disease, 18.8% of cases were diagnosed after 2 years and the others were done over 5 or 10 years or later. The children were admitted to the clinic with misdiagnoses of asthmatic or chronic bronchitis, or various chronic non-specific lung diseases (or chronic pneumonia), or such quite rare diseases as cystic fibrosis, Williams-Campbell syndrome, microlytiasis.

Overestimation of bronchial asthma was also encountered in paediatric practice. Different diseases characterized by bronchial obstruction were taken for bronchial asthma. These were larynx, trachea and bronchi disorders, partly bronchial papilloma, tumours (carcinoid), neurogenous or psychogenous dyspnoe including schizophrenia.

To improve bronchial asthma detection in children a computed expert system was created which was shown to be effective in more than 87% of the cases according to the studies performed.

Резюме

При диагностике бронхиальной астмы у детей нередко отмечается расхождение диагнозов. По данным консультативного отделения ошибки в диагностике бронхиальной астмы встречаются у 62% больных. В клинике пульмонологии института ежегодно лечатся 700–800 детей, страдающих бронхиальной астмой, из различных регионов страны. Все пациенты до поступления в клинику наблюдались по месту жительства, однако ошибки при диагностике бронхиальной астмы после обследования в клинике выявляются у 5–7% больных.

Были проанализированы истории болезни 208 детей, диагноз у которых в клинике был изменен. При этом у 173 больных имела место гиподиагностика бронхиальной астмы и у 35 — гипердиагностика. Было выявлено, что лишь у 15,9% детей диагноз бронхиальной астмы был установлен в первые 6 мес болезни, у 18,8% больных — спустя 2 года, а у остальных спустя 5, 10 лет и более. Дети поступали в клинику с ошибочными диагнозами астматического либо хронического бронхита, различных хронических неспецифических заболеваний легких (хроническая пневмония) и таких достаточно редких заболеваний, как муковисцидоз, синдром Вильямса-Кемпбелла, микролитиаз.

В педиатрической практике встречается и гипердиагностика бронхиальной астмы. Под видом бронхиальной астмы скрывались другие заболевания, которым свойствен синдром бронхиальной обструкции. Это поражения гортани и трахеобронхиального дерева, в частности папиллома бронха, опухоли (карциноид), одышка нейрогенного и психогенного генеза, в том числе шизофрения.

Для улучшения диагностики бронхиальной астмы у детей была создана компьютерная экспертная система, которая эффективна, как показали проведенные исследования, более чем в 87% случаев.

Бронхиальная астма принадлежит к числу наиболее распространенных болезней детского возраста [8,22]. Вместе с тем при ее диагностике встречаются трудности; нередко отмечается расхождение диагнозов поликлинического с клиническим, первичного с заключительным, клинического с патолого-анатомическим [13,20,28]. Ошибки в диагностике бронхиальной астмы у взрослых больных достигают 22,4% [4]; число ошибочных диагнозов у детей, по данным разных авторов, колеблется от 20 до 60% [14,28].

Согласно определению И.В.Давыдовского (1941), "врачебные ошибки — род добросовестных заблуждений врача в его суждениях и действиях при исполнении им тех или иных специальных врачебных обязанностей". Как подчеркивают Л.Г.Дуков и А.И.Борохов (1988), ни один род человеческой деятельности не может обойтись без ошибок, и это в полной мере относится к врачеванию. Однако специфичность врачебной деятельности, ее непосредственная связь со здоровьем и жизнью человека побуждает врачей пристально и самокритично анализировать диагностические ошибки. R.Ferlinz и соавт. (1989), P.V.Perin и соавт. (1993) считают основными причинами диагностических ошибок в пульмонологии неправильную интерпретацию основных клинических проявлений заболеваний (кашель, одышка, боли в области грудной клетки), а также рентгенологических и лабораторных данных.

Диагностика бронхиальной астмы в детском возрасте требует дифференциации с широким кругом заболеваний. Это совершенно естественно, ибо каждый диагноз, по определению Р.Хэгглина (1994), является в конечном счете дифференциальным диагнозом.

Бронхиальная астма, несмотря на манифестный ее характер, отличается многообразием клинических и функциональных проявлений, связанных с возрастом больного ребенка, особенностями течения заболевания, возможным сочетанием с другими бронхолегочными заболеваниями и не только с ними.

Нельзя не отметить, что еще в одной из первых отечественных монографий, посвященных бронхиальной астме у детей, С.Г.Звягинцева (1958) писала о необходимости дифференциации бронхиальной астмы с целым рядом заболеваний — пневмонией, острым бронхитом, дифтерийным крупом, инородными телами дыхательных путей.

Наш собственный многолетний клинический опыт позволил выявить и сгруппировать типичные ошибки, которые встречаются при диагностике бронхиальной астмы у детей.

В клинике пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии ежегодно лечатся 700–800 детей, поступающих из различных регионов страны, страдающих бронхиальной астмой. Все пациенты до поступления в клинику наблюдались в детских поликлиниках по месту жительства, обследовались в различных стационарах и педиатрических центрах, но, несмотря на это, ошибки при диагностике

бронхиальной астмы после обследования в клинике выявляются у 5–7% больных. По данным консультативного отделения нашего института, ошибки в диагностике бронхиальной астмы встречаются значительно чаще (у 62% больных).

А.Г.Чучалин (2001) подчеркивает, что правильный диагноз у некоторых больных устанавливается спустя несколько лет и даже десятилетий после начала бронхиальной астмы. Она диагностируется уже в осложненной стадии и больной нуждается в дорогостоящем лечении.

Мы проанализировали истории болезни 208 детей, диагноз у которых после обследования в клинике был изменен, у 173 больных имела место гиподиагностика бронхиальной астмы и у 35 — гипердиагностика.

Было выявлено, что лишь у 15,9% детей диагноз бронхиальной астмы был установлен в первые 6 мес болезни, у 18,8% больных — спустя 2 года, через 5 лет — у 10,6%, через 7–10 лет — у 10% больных, через 11–14 лет — у 6,2% (рис.1). У 4,1% детей бронхиальная астма была диагностирована в клинике впервые.

Половина этих больных (95 из 173 детей) поступили в клинику с ошибочным диагнозом бронхита (табл.1). Следует заметить, что диагноз бронхита, по мнению А.Букорowicz и соавт. (1994), нередко подменяет диагноз истинной бронхиальной астмы. Часто при достаточно типичной клинической симптоматике диагноз бронхиальной астмы у детей неправомерно подменяется понятием обструктивного бронхита. Вместе с тем эпизоды бронхиальной обструкции у детей при острой респираторной вирусной инфекции нередко оказываются первыми проявлениями бронхиальной астмы [11,10].

В повседневной педиатрической практике широко используется диагноз "астматический бронхит" даже в случаях типичной бронхиальной астмы, в том числе у детей старшего возраста. Следует подчеркнуть,

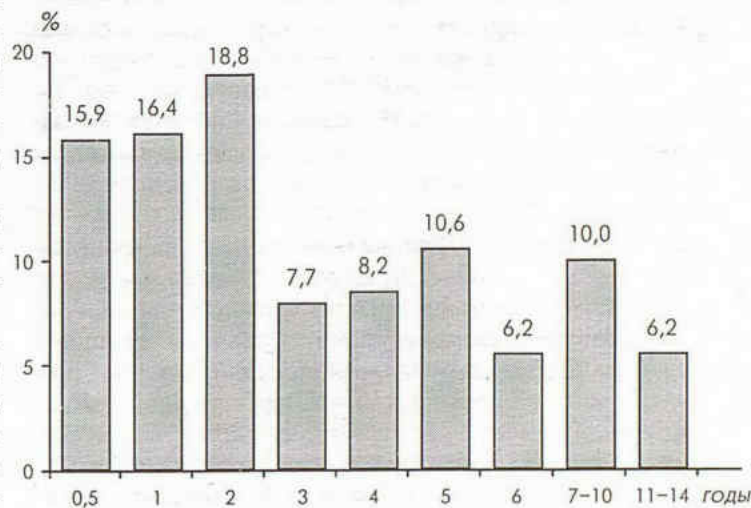


Рис.1. Сроки установления диагноза бронхиальной астмы у детей после начала заболевания.

Таблица 1

Ошибочные диагнозы при поступлении в клинику детей, больных бронхиальной астмой (гиподиагностика)

Диагноз при поступлении	Клинический диагноз	Число больных
Обструктивный (астматический бронхит)		8
Рецидивирующий бронхит		3
Хронический бронхит		
Аллергический бронхит		
Респираторный аллергоз		8
Аллергический ларинготрахеит	Бронхиальная астма	1
Экзогенный аллергический альвеолит		1
Пневмония (затяжное течение)		
Бронхогенная киста		2
Хроническая пневмония		3
Муковисцидоз		5
Синдром Вильямса-Кемпбелла		1
Альвеолярный микролитиаз		1
Всего...		35

что астматический бронхит, присущий детям раннего возраста, — вариант бронхиальной астмы, при котором преобладают вазосекреторные нарушения. Подмена диагноза опасного заболевания — бронхиальной астмы "смягченным" — астматический бронхит — успокаивает родителей больного ребенка и дезориентирует самого врача, который иногда сознательно избегает диагноза хронического заболевания. *De Montis* и *D.Berman* (1989) справедливо подчеркивают, что использование понятия "обструктивный бронхит" нередко приводит к запоздалой диагностике бронхиальной астмы и отсутствию своевременного лечения.

Иногда диагноз бронхиальной астмы заменяется понятием "аллергический бронхит", однако в отличие от бронхиальной астмы аллергический бронхит не сопровождается приступами удушья и свистящим дыханием. У больных аллергическим бронхитом при воздействии на лейкоциты периферической крови причинно-значимого аллергена происходит выброс лейкотриена B_4 , обладающего провоспалительными свойствами, тогда как у больных бронхиальной астмой происходит высвобождение лейкотриенов C_4 и

D_4 , характеризующих бронхоконстрикторными свойствами [5].

Сложности и ошибки возникают при дифференциальной диагностике между бронхиальной астмой и хронической пневмонией у детей. По нашим наблюдениям, среди больных с нераспознанной бронхиальной астмой ошибочный диагноз хронической пневмонии был поставлен у 39 (22%) детей. Поводом для ошибочной диагностики хронической пневмонии обычно служили физикальные явления в легких в виде влажных хрипов. Их наличие иногда рассматривают как проявление инфекционно-воспалительного процесса. При этом не учитывается, что влажные хрипы в легких могут быть обусловлены аллергическим воспалением.

Ошибочный диагноз хронической пневмонии связан с тем, что пульмонологи не всегда учитывают характерные для аллергических заболеваний анамнестические сведения, не принимаются во внимание наличие выраженного бронхообструктивного синдрома, который устраняется с помощью бронхолитических препаратов, не используют необходимые в сомнительных клинических ситуациях методы специфической аллергологической диагностики — кожные пробы с аллергенами, определение уровня общих и специфических IgE.

Иногда больные с ошибочным диагнозом хронической пневмонии подвергаются бронхологическому обследованию, которое может повлечь за собой дальнейшие терапевтические ошибки. Это связано с тем, что у больных бронхиальной астмой при заполнении бронхиального дерева контрастным веществом в результате гипотонуса бронхов возможна их дилатация, которая ошибочно принимается за истинные бронхоэктазы. Мы наблюдали в клинике 7 детей с бронхиальной астмой, которые ранее были оперированы по поводу хронической пневмонии с бронхоэктазами, диагноз которой был ошибочным. Оперативное вмешательство лишь усугубило тяжесть течения бронхиальной астмы.

Иногда больным бронхиальной астмой ошибочно ставят диагноз "муковисцидоз". Мы наблюдали 6 детей, которые страдали бронхиальной астмой, однако на протяжении ряда лет лечились по поводу муковисцидоза. При этом врачами не учитывалось то обстоятельство, что для муковисцидоза характерны признаки интоксикации, гнойные поражения легких, отставание больных в физическом развитии, что не свойственно детям, страдающим астмой. Заметим, что диагноз муковисцидоза требует лабораторного подтверждения — определения уровня хлорида в поте, обнаружения гена муковисцидоза с помощью ДНК-зондов.

В отдельных случаях (у 2 больных) бронхиальную астму ошибочно принимали за пороки развития бронхолегочной системы, в частности за синдром Вильямса-Кемпбелла (синдром "баллонизирующих" бронхоэктазов), основным клиническим проявлением которого

является экспираторная одышка. Однако в отличие от пароксизмов удушья, свойственных бронхиальной астме, одышка при синдроме Вильямса—Кемпбелла носит постоянный характер, у больных детей быстро формируется легочное сердце, имеются изменения ногтевых фаланг пальцев в виде часовых стекол и ба- рабанных палочек, отсутствуют проявления атопии.

Нельзя не заметить, что приступы спастического кашля могут ошибочно приниматься за коклюш, хотя он имеет характерные признаки инфекционного заболевания.

В педиатрической практике встречается и гипердиагностика бронхиальной астмы [1,12,13,19,33,41].

В нашей клинике мы наблюдали подобные клинические ситуации (табл.2).

Под видом бронхиальной астмы иногда скрывались другие заболевания, которым свойственен синдром бронхиальной обструкции [7,9,11,15,34]. *El.-Hefny Anissa и соавт.* (1989), анализируя причины ошибок при диагностике бронхиальной астмы у детей раннего возраста, показал, что у 8% больных, наблюдавшихся по поводу бронхиальной астмы, истинной причиной одышки были инородные тела в дыхательных путях. Одышка, кашель, обусловленные наличием инородных тел растительного происхождения, в литературе описаны как "*vegetal bronchitis*" [39].

Мы наблюдали 2 детей, у которых инородное тело (семечки фруктов) находились в бронхах длительные сроки (от 3 до 6 мес). Одышка, которая беспокоила больных, расценивалась врачами как проявление

бронхиальной астмы, и дети получали бронхолитическую терапию. В клинике обращали на себя внимание отсутствие типичных астматических приступов, изменение интенсивности одышки и кашля при перемене положения тела; рентгенологические данные указывали на участки гиповентиляции в легких, отсутствовал эффект от бронхолитической терапии. Это послужило основанием для проведения диагностической бронхоскопии, которая выявила наличие в бронхе инородного тела. Удаление инородных тел привело к полному выздоровлению детей.

Среди заболеваний, имитирующих бронхиальную астму, описаны различные поражения гортани и трахеобронхиального дерева, в частности папиллома бронха [21,40]. Различные сосудистые аномалии, сдавливая дыхательные пути, могут вызвать бронхиальную обструкцию, что ошибочно принимают за бронхиальную астму [23,29]. Клиническую картину бронхиальной астмы может имитировать туберкулез легких и бронхов [35,30], а также опухоли бронхов [37].

Особого внимания заслуживает карциноид [31,36,32]. Эта опухоль, как известно, обуславливает одышку и проявление бронхиальной обструкции не только в результате механического препятствия дыханию, но и вследствие воздействия вырабатываемых ею биологически активных веществ. При этом карциноид может локализоваться не только в дыхательных путях, но и в других органах, в частности в желудочно-кишечном тракте. В мировой литературе описания таких больных редки. В нашей клинике наблюдался больной с карциноидом, находившимся в области бифуркации трахеи. Эта опухоль имитировала тяжелую бронхиальную астму, не поддающуюся терапии кортикостероидами. Оперативное удаление опухоли привело к выздоровлению ребенка [15].

Бронхиальную астму может имитировать одышка нейrogenного и психогенного генеза. Такие псевдоастматические приступы возможны у больных с неврозами и психическими заболеваниями. Они подробно описаны *В.Д.Тополянским* и *М.В.Струковым* (1986). Подобные состояния, как показали наши наблюдения, могут быть и у детей. При дыхательном неврозе они жалуются на чувство нехватки воздуха, невозможность сделать глубокий вдох. Дыхание периодически становится учащенным, форсированным, т.е. выражены признаки гипервентиляционного синдрома. Однако при неврозах в отличие от бронхиальной астмы у больных отсутствуют обструктивные нарушения, характерные физикальные изменения в легких, а бронхолитические препараты не приносят облегчения. Дыхательные неврозы иногда развиваются как следовая реакция после перенесенных ранее заболеваний органов дыхания.

У одной из больных за бронхиальную астму ошибочно была принята одышка, сопровождавшая приступы страха. У девочки была диагностирована шизофрения.

Таблица 2

Ошибочные диагнозы бронхиальной астмы у детей с другими заболеваниями (гипердиагностика)

Диагноз при поступлении	Клинический диагноз	Число больных
Бронхиальная астма	Аллергический ларинготрахеит	8
	Аллергический бронхолегочный аспергиллез	3
	Порок развития легких (гипоплазия доли легкого)	8
	Инородное тело трахеи, бронха	2
	Карциноид трахеи	1
	Папиллома подсвязочного пространства	1
	Бронхогенная киста	2
	Хронический бронхит	3
	Дыхательный невроз	5
	Истерия	1
	Шизофрения	1
Всего...		35

На основании данных литературы, а также многолетнего опыта работы клиники пульмонологии института были суммированы анамнестические, клинические, функциональные и лабораторные показатели, характеризующие бронхиальную астму у детей. Эти материалы положены в основу компьютерной экспертной системы диагностики бронхиальной астмы у детей, созданной совместно со специалистами Института системного анализа РАН (Е.М.Фуремс) и Научного информационно-вычислительного центра (Б.А.Кобринский) Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ.

Экспертная система была создана на базе оригинальной инструментальной среды STEPCLASS и функционирует на базе персональной ЭВМ.

Экспертная система включает базу знаний и программные модули, реализующие следующие основные функции: диалог с экспертом, формирование решающих правил, диалог с пользователем, проверки ответов пользователя, поиска решающих правил, объяснения предлагаемых диагнозов.

Основным этапом создания системы являлось формирование базы знаний. В базу знаний введена информация о 13 заболеваниях, диагностируемых системой. Это аллергический ларинготрахеит, аллергический бронхит, экзогенный аллергический альвеолит, хронический бронхит, хроническая пневмония, облитерирующий бронхиолит, синдром Вильямса-Кемпбелла, муковисцидоз, инородное тело трахеобронхиального дерева, опухоли трахеи и бронхов, коклюш, дыхательные нарушения нейрогенного и психогенного характера. База знаний содержит вопросы, позволяющие оценить анамнестические данные и наиболее характерные клинические, функциональные и лабораторные признаки, присущие бронхиальной астме и другим заболеваниям, с которыми ее необходимо дифференцировать. Помимо этого, в базе знаний предусмотрен перечень решающих правил, позволяющих системе делать диагнос-

тические заключения по каждому конкретному больному (рис.2).

Качество решений экспертной системы оценивалось путем сопоставления диагноза, установленного специалистами отделения после тщательного обследования больного и полученного в результате работы экспертной системы.

Полученные результаты показали, что компьютерная экспертная система диагностики бронхиальной астмы у детей эффективна более чем в 87%, что сравнимо с эффективностью наиболее известных в мире медицинских экспертных систем.

Экспертная система может работать в детских поликлиниках и диагностических центрах и не сложна при пользовании.

Таким образом, диагностика бронхиальной астмы у детей иногда вызывает практические сложности. Ошибки в диагностике бронхиальной астмы не столь редки. В одних случаях бронхиальная астма остается нераспознанной, в других за нее принимают другие страдания. Диагностические ошибки влекут за собой ошибочные терапевтические действия, а иногда и необоснованные хирургические вмешательства. Знание врачами особенностей течения бронхиальной астмы, современных методов ее диагностики могут способствовать раннему ее распознаванию и назначению адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борохов А.И., Дуков Л.Г. Диагностические и лечебно-тактические ошибки в пульмонологии. М.: Медицина; 1988.
2. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики: Национальная программа. М.; 1997.
3. Давыдовский И.В. Врачебные ошибки. Сов. мед. 1941; 3: 3-12.
4. Даниляк И.Г., Вавилова В.А. Ошибки диагностики при редкой патологии органов дыхания. В кн.: Сборник науч. тр. респ. конф. "Редкие болезни и другие воспалительные заболевания легких". Рязань; 1985. 4-6.
5. Заболотских Т.В. Клинико-патогенетическое значение липидных медиаторов воспаления — фактора активации тромбоцитов и лейкотриенов при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1990.
6. Звягинцева С.Г. Бронхиальная астма у детей. М.: Медгиз; 1958.
7. Исаков Ю.Ф., Орловский С.П. Инородные тела дыхательных путей и легких у детей. М.: Медицина; 1979.
8. Каганов С.Ю., Розина Н.Н. Пульмонология детского возраста и ее насущные проблемы. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000; 45 (6): 6-12.
9. Клячкин Л.М., Печатников Л.М., Обуховский Б.И., Самойлова М.Н. Клинические маски инородных тел бронхов. Клин. мед. 1990; 10: 36-38.
10. Куличенко Т.В., Климанская Е.В., Лукина О.Ф., Баяндина Г.Н. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000; 45 (6): 25-30.
11. Мизерницкий Ю.Л. Клинические варианты бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста. Вopr. oхp. мат. 1992; 6-7: 18-22.
12. Овчаренко С.И., Чичкова Н.В., Качановская И.В., Логинов Л.Е. Трудности диагностики хронической обструкции трахеи и крупных бронхов, протекающей под маской бронхиальной астмы. Клин. мед. 1990; 5: 65-68.

Клинические симптомы и результаты специальных исследований, введенные в экспертную систему

- ♦ Атопические проявления у больного. Семейная отягощенность по аллергическим заболеваниям. Кашель приступообразный сухой. Одышка экспираторная приступообразная. Мокрота слизистая. Перкуторный звук коробочный. Хрипы сухие диффузные непостоянные. Эозинофилия. Эмфизематозное вздутие легочной ткани. ПСВ снижена. ОФВ₁ снижена. ОЕЛ увеличена

Заключение экспертной системы

- ♦ Бронхиальная астма

Рис.2. Вид экрана монитора в режиме выдачи диагностического заключения экспертной системой.

13. Пилипчук Н.С., Подлесных Г.А., Пилипчук В.Н. Ошибки в диагностике заболеваний легких. Киев: Здоров'я; 1993.
14. Резник И.Б. Бронхиальная астма у детей: диагноз и классификация. Пульмонология 1992; 2: 77–81.
15. Розина Н.Н., Кононец А.С., Королева Н.С. и др. Карциноид трахеи, имитировавший бронхиальную астму у ребенка. Педиатрия 1978; 10: 73–78.
16. Терлецкая Р.Н., Костюченко М.В., Солина М.А., Алексеенко И.П. Инородные тела бронхов у детей раннего возраста, имитировавшие приступы бронхиальной астмы. Вопр. охр. мат. 1985; 10: 68–69.
17. Тополянский В.Д., Струков М.В. Психосоматические заболевания. Л.; 1986.
18. Чучалин А.Г. Диагноз в пульмонологии. Тер. арх. 1990; 3: 7–15.
19. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Издат. дом "Русский врач"; 2001.
20. Шмурун Р.Н. Об ошибках поликлинической и клинической диагностики с точки зрения практического врача-патологоанатома. Клини. мед. 1995; 5: 79–81.
21. Abdulah A., Danial B., Zeid A. et al. Solitary bronchial papilloma presenting with recurrent dyspnea attacks: case report with computed tomography findings. Respiration 1991; 59 (1): 62–64.
22. Bacab M.A.B., Zapata L.F.G. Prevalencia del asma. Encuesta en una poblacion escolar de Villahermosa, Tabasco, Mexico. Rev. Alergia Mex. 1992; 39 (2): 32–37.
23. Bevelacqua F., Schicchi J.S., Haas F. et al. Aortic arch anomaly presenting as exercise-induced asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 140 (3): 805–808.
24. Breborowicz F., Swiatly A. Bronchial asthma as a disease seldom recognized in children. Pneumonol. Alergol. Pol. 1994; 62 (7–8): 424–428.
25. De Montis Y., Berman D. Doif-on abahdonner le diagnostic de bronchite asthmatiforme? Ann. Pediatr. 1989; 36 (9): 603–606.
26. Ferlinz R., Schmidt W. Fehldiagnoses in der Pneumologie. Internist (Berl.) 1989; 30 (4): 228–236.
27. Galvin I.F., Shepherd D.R., Gibbons J.R. Tracheal stenosis caused by congenital vascular ring anomaly misinterpreted as asthma for 45 years. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1990; 39 (1): 42–44.
28. Haber P., Rogglan G., Brann R.N. Klassifizierung von Beratungsursachen und Beratungsergebnissen einer unausgewählten Stichprobe einer pulmonologischen Spezialambulanz. Wien. Klin. Wschr. 1989; 101 (22): 767–768.
29. El-Hefny Anisse, Tarraf Hisham, Ekladins Esmat. Asthma in infancy and early childhood pitfalls in diagnosis. J.Egypt. Med. Assoc. 1989; 72 (1–2): 47–54.
30. Khan J.A., Islam N., Akhter J., Hussain S.F. Endobronchial tuberculosis simulating bronchial asthma. JPMA. J. Pac. Med. Assoc. 1994; 44 (2): 49–50.
31. Liewald F., Dienemann H., Sunder-Plassmann L. Das Bronchuskarzinoid. Dtsch. Med. Wschr. 1989; 114 (44): 1692–1696.
32. Mallin H., Pongratz-Roger M.G., Pinter H. et al. Adenoid-cystisches Carcinom der Trachea Imitiert Asthma bronchiale. Acta Med. Austr. 1991; 18 (2): 75.
33. Marklund B., Tunsater A., Bengtsson C. How often is the diagnosis bronchial asthma correct? Fam. Pract. 1999; 16 (2): 112–116.
34. Niggemann B., Paul K., Keitzer R., Wahn U. Vocal cord dysfunction in three children — misdiagnosis of bronchial asthma? Pediatr. Allergy Immunol. 1998; 9 (2): 97–100.
35. Novello A., Talenti E., Barbato A. Misdiagnosis of asthma. Two paradigmatic case reports. Minerva Pediatr. 1994; 45 (3): 113–116.
36. Pant K., Bhagat R., Chawla R. et al. Primary carcinoid tumor of trachea. Indian J. Chest Dis. Allied Sci. 1990; 32 (3): 193–197.
37. Patel R.G., Norman J.R. Unilateral hyperlucency with left lower lobe mass in a patient with bronchial asthma. Chest 1995; 107 (2): 569–570.
38. Perin P.V., Perin R.J., Rooklin A.R. When a sigh is just a sigh ... and not asthma. Ann. Allergy 1993; 75 (5): 478–480.
39. Szekeely E., Farcas E. Pediatric bronchology. Budapest; 1978.
40. Underner M., Patte F. Les faus asthmas de l'adulte. Allerg. Immunol. (Paris) 1991; 23 (1): 11–16.
41. Veeraraghavan S., Sharma O. Diagnostic pitfalls in asthma. Chest 1997; 111 (4): 1126–1128.

Поступила 11.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248-053.2-08

Д.С.Коростовцев¹, И.В.Макарова¹, А.В.Орлов², А.В.Камаев¹

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (ПЛАНОВО И В ОСТРОМ ПРИСТУПЕ)

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,
² Санкт-Петербургская государственная академия последипломного образования

ORGANIZATION PROBLEMS OF SYSTEMATIC AND EMERGENCY TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMATIC CHILDREN

D.S.Korostovtsev, I.V.Makarova, A.V.Orlov, A.V.Kamaiev

Summary

The aim of this work was to analyze a dynamic of a) a severity of children's acute asthma at the Sankt-Petersburg in 1999–2000: mortality of asthma and a frequency of severe asthmatic attacks, severity of asthma attacks according to data provided by the emergency care facilities; b) basic therapy of asthma at the same period. We used city statistic information, archive materials of city hospitals and 2 medical emergency care stations, medical documentation of pediatric allergy and pulmonology facilities.

For the last decade a number of emergency care calls by the reason of bronchial asthma attack or severe asthmatic attack has reduced in 1.95 and 2.6 times correspondingly, there were not acute severe asthma cases and mortality of asthma at the Sankt-Petersburg the last 3 years notwithstanding the growth of the total number of asthmatic children more than 2 times and an increase in severe asthma children number as well. The amount of patients receiving inhaled steroids was 15–20 children in 1990, 110–115 children in 1995 and 1050–1100 ones in 2000. The number of patients given cromones has increased more than 10 times for these years.

An economic efficiency of short-term admission wards and nebulized therapy was demonstrated on the pattern of one of the medical emergency service stations.

The acute asthma dynamics found was obviously related to the general change of the approaches to the basic therapy of the disease and the patients' management in acute asthma.

Резюме

В работе проанализированы изменения ряда показателей, характеризующих тяжесть "острой" астмы у детей в Санкт-Петербурге за период 1999–2000 гг.: летальность, частота тяжелых приступов астмы, тяжесть приступа астмы по данным скорой/неотложной медицинской помощи; плановую (базисную терапию) за тот же период. Представлены данные городской статистики, архивные материалы стационаров города, двух подстанций скорой/неотложной медицинской помощи и первичная медицинская документация детских аллергологов и пульмонологов.

За 10 лет в Санкт-Петербурге при общем росте числа детей с зарегистрированным диагнозом астмы более чем в 2 раза и числа детей с ее тяжелым течением выявлено отчетливое уменьшение количества вызовов скорой/неотложной помощи по поводу приступа астмы (в 1,95 раза) и тяжелого приступа (в 2,6 раза), практически отсутствуют случаи астматического статуса, и в течение последних 3 лет не отмечается смертельных исходов. Число больных, получающих ингаляционные стероиды, в 1990 г. составило 15–20 детей, в 1995 г. — 110–115, в 2000 г. — 1050–1100. Число больных, получающих кромоны, выросло за эти годы более чем в 10 раз.

На примере материалов одной из подстанций неотложной помощи города продемонстрирована экономическая эффективность внедрения в работу палаты кратковременного пребывания пациента и небулайзерной терапии.

Очевидно, что выявленные изменения изучаемых характеристик "острой" астмы связаны с комплексным изменением подходов как к базисной терапии, так и к тактике лечения больных в остром приступе.

В течение последних лет произошли существенные изменения в оказании помощи больным бронхиальной астмой, благодаря внедрению GINA и Национальной педиатрической программы [1,2]. Улучшению помощи больным в остром приступе астмы способствовали также другие медицинские документы [3,4].

Постоянный контроль состояния больных астмой определяет необходимость координации различных звеньев оказания помощи, в первую очередь плановую работу пульмонолога-аллерголога и работу системы оказания неотложной помощи больным в остром приступе (неотложная/скорая помощь, стационары).

Цель настоящей работы — проанализировать изменения ряда показателей, характеризующих тяжесть "острой" астмы у детей в Санкт-Петербурге за период 1990–2000 гг.: летальность, частота тяжелых приступов астмы, требующих лечения в отделениях интенсивной терапии (астматический статус), тяжесть приступа астмы по данным врача скорой/неотложной помощи. Как оказалось в процессе работы, анализ динамических показателей, характеризующих "острую" астму в таком мегаполисе, каким является Санкт-Петербург, невозможно без изучения ряда показателей плановой, в первую очередь базисной, терапии больных бронхиальной астмой.

Проанализированы показатели распространенности бронхиальной астмы у детей в Санкт-Петербурге

за последние 15 лет и летальности по данным городской статистики, а также показатели тяжести приступа и диагностированного астматического статуса по данным 5 крупных стационаров города, в которые госпитализируются больные с "острой" астмой. Поскольку документация в большинстве подстанций скорой/неотложной медицинской помощи хранится не дольше положенных по инструкции 5 лет, в работе мы представляем данные, полученные по двум подстанциям, в которых в 1990–2000 г. не изменилась структура помощи и территория деятельности. Проанализированы возможности интенсификации помощи больным с острым приступом астмы на амбулаторном этапе на примере подразделения неотложной помощи Кировского района города. По первичным медицинским документам (амбулаторная карта больного) детских аллергологов и пульмонологов города проанализирована частота применения ингаляционных глюкокортикостероидов и кромонов за изучаемый период.

Одной из причин проводимого сравнительного анализа стали предварительные наблюдения о том, что частота тяжелых приступов астмы у детей существенно уменьшилась, астматический статус у детей стал редкой проблемой. В Санкт-Петербурге контролируются и анализируются все случаи летальности при астме у детей и все случаи зарегистрированных

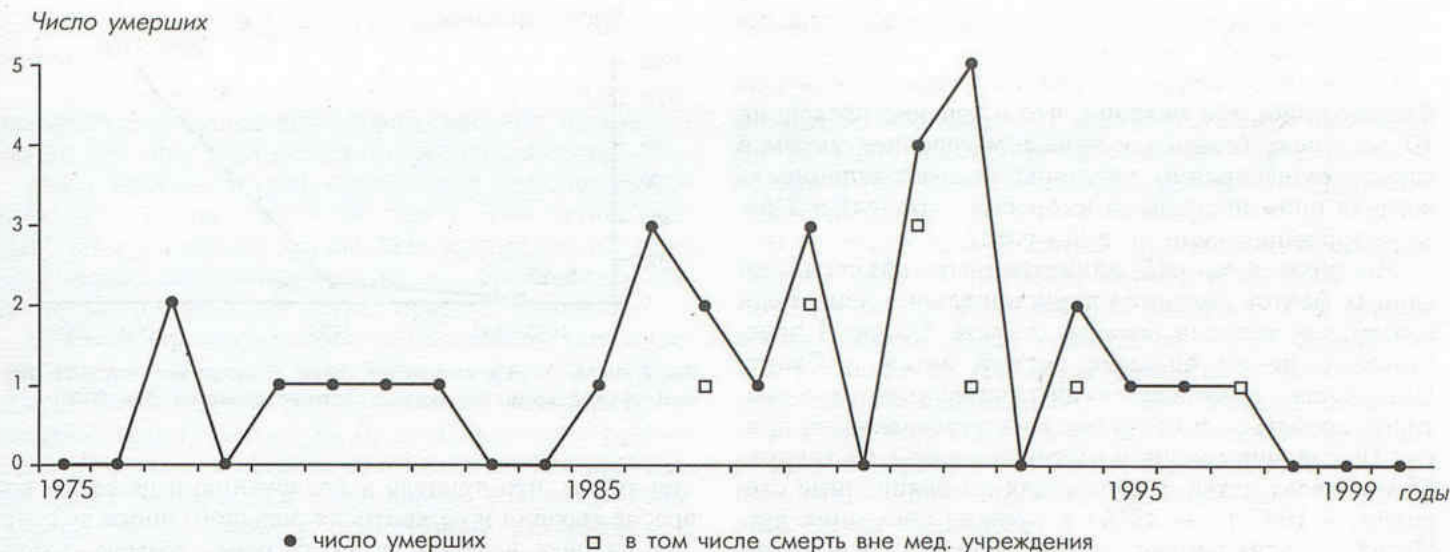


Рис.1. Распределение умерших детей от бронхиальной астмы в Санкт-Петербурге по годам (30 детей).

тяжелых приступов и астматических статусов с 1974 г. На рис.1 представлены случаи смерти от астмы у детей и подростков по Санкт-Петербургу. Как видно из приведенных данных, в последние годы случаи смерти детей, больных астмой, отсутствуют. "Зарегистрированная" астма в 1975–1985 г. составила 0,5–0,9% детского населения, к концу 90-х годов — 1,7–1,9%. Этот факт нельзя расценить как зависящий только от улучшения диагностики астмы, так как число больных с тяжелым течением заболевания существенно возросло: с 100–115 в конце 80-х годов до 950 в 2000 г.

По данным 5 крупных стационаров города, в которые госпитализировались больные с астматическим статусом в течение последних 25 лет, число больных уменьшилось более чем в 5 раз (50–60 больных в 1990±1 год и 8–12 больных в последние годы). В последние 3 года не отмечено ни одного статуса 3-й степени тяжести, не было ни одного больного на искусственной вентиляции легких (в сравнимые годы ранее у 10–15 больных в год проводилась ИВЛ). Так, по данным одного из основных стационаров, в которые поступают больные с тяжелым приступом астмы (детская городская больница № 1), за 1990 г. среди 20 пациентов, получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии по поводу тяжелого приступа астмы, у 7 детей зафиксирован астматический статус со средней степенью тяжести 1,8 (среднее арифметическое степеней тяжести каждого случая); средняя длительность пребывания в отделении реанимации — 5,2 дня. В конце 10-летия эти показатели значительно улучшились — всего 6 больных с тяжелым приступом находились в отделении реанимации и только у одного из них был зарегистрирован статус 1-й степени тяжести, средняя длительность пребывания — 1,5 дня.

Изменение количества вызовов скорой/неотложной помощи по причине "острый приступ астмы" за

1990–1992 и 1997–2000 гг. важно проанализировать на фоне изменения показателя распространенности бронхиальной астмы. На рис.2 отчетливо прослеживается обратно пропорциональная зависимость между этими показателями в изучаемом районе (на графике представлено относительное число вызовов к детям с острым приступом от общего числа больных астмой в районе, на гистограмме — распространенность бронхиальной астмы). Как видно из данных, при общем увеличении количества детей, больных астмой, в 2,12 раза относительное число вызовов неотложной помощи по поводу острого приступа уменьшилось в 1,95 раза.

Обращает внимание также изменение соотношения приступов по тяжести (данные подстанций "неотложной помощи"): если в 1990–1992 г. доля тяжелых приступов составила 13%, то в конце 90-х годов

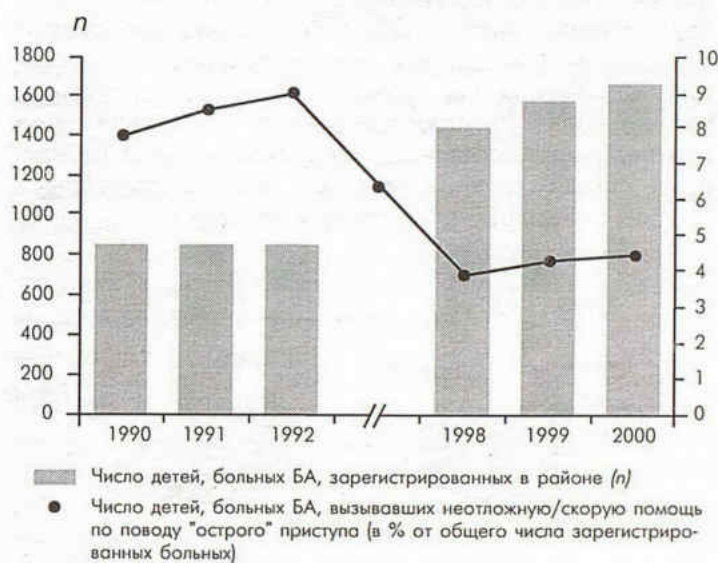


Рис.2 Изменение количества вызовов врача неотложной/скорой помощи с 1990 по 2000 г.

за счет перераспределения в пользу легких она сокращается до 5% (рис.3).

Как можно интерпретировать данные об общем благополучии при условии, что в течение последних 10 лет число больных с тяжелым течением астмы в городе существенно увеличилось, загрязненность воздуха промышленными выбросами выросла в 2 раза, а транспортными — в 2,5 раза?

Мы полагаем, что единственным объяснением данных фактов являются принципиальные изменения в базисной терапии больных астмой. На рис.4 представлено число больных астмой детей в Санкт-Петербурге, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды от 6 мес в год до круглогодичного приема (последняя группа в настоящее время составляет 85% от всех детей, получающих ингаляционные стероиды, в 1995 г. — 45%) в течение последних лет. Исходя из этих данных, можно считать, что все дети с тяжелым течением астмы и часть детей с течением средней тяжести в настоящее время получают ингаляционные стероиды (1100 детей составляют 7,3% от общего числа зарегистрированных больных астмой; этот показатель с 80-х годов соответствует доле больных с тяжелым течением астмы).

Оценить объем применения кромонов с такой же строгостью не представляется возможным. По данным, представленным аллерго- и пульмонологическими кабинетами города, число больных астмой, получающих кромоны (от 6 мес до круглогодичного применения), возросло за последние 10 лет приблизительно в 10 раз.

Помимо основной названной причины, следует отметить следующие: 1) в практику работы детских аллергологов и пульмологов города в последние годы введена система индивидуальной отработки рекомендаций для пациентов по купированию "острого" приступа удушья в домашних условиях (так называемый индивидуальный кризис-план); 2) все дети с тяжелым течением астмы, 75% детей с течением средней тяжести и 30% детей с легким течением заболевания круглогодично проводят пикфлоумониторинг, что позволяет врачам-специалистам своевременно контролировать объем базисной терапии; 3) с педиатрами общего профиля каждые полгода проводятся "школы-семинары" по вопросам диагностики и лече-

Число больных

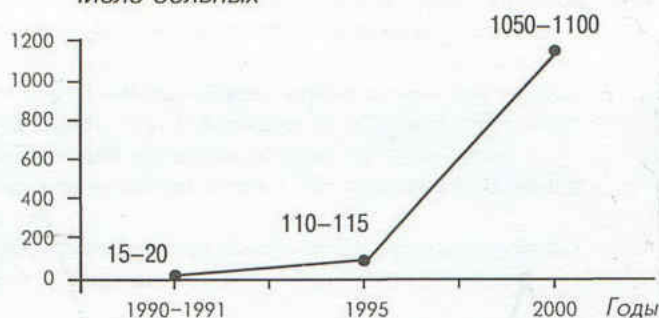


Рис.4 Число детей в Санкт-Петербурге, больных бронхиальной астмой, получавших ингаляционные кортикостероиды в 1990–2000 г.

ния астмы, что привело к вовлечению в решение вопросов терапии и ее контроля большого числа врачей.

В тактике ведения детей, больных астмой, в остром приступе внедрены основные положения дополнений к Национальной программе [3]:

1. Использование селективных β_2 -адреномиметиков (или комбинированного препарата беродуала) с помощью небулайзеров как первый уровень экстренной терапии. В настоящий момент эта позиция внедрена в 75% подстанций неотложной помощи и приемных отделениях всех стационаров, куда направляются больные с "острым" приступом.

2. Обязательный контроль состояния больного и результатов врачебных действий (применение лекарственных средств) с помощью пикфлоуметра у детей старше 4–5 лет. Внедрено на тех же подстанциях. Ограничением к применению этого метода, как известно, является возраст ребенка. Обычно устанавливается возрастное ограничение — использование пикфлоуметра с 5-летнего возраста. Следует отметить, что в "остром" приступе дети, впервые столкнувшиеся с необходимостью произвести форсированный выдох в прибор, даже в 5 лет не могут выполнить диагностическую процедуру. В то же время многие дети до 5-летнего возраста, из тех, кто был обучен методу в благополучном периоде, могут выполнить форсированный выдох. Известна высокая вариабельность индивидуальной нормы показателя пиковой скорости выдоха. Поэтому в тех случаях, когда врач впервые оценивает этот показатель в "остром" приступе, он ориентируется на условную среднюю норму, которая может существенно (до 20%) отличаться от индивидуальной, что, естественно, увеличивает возможность ошибки при трактовке полученного результата. Важно подчеркнуть, что в таких случаях прирост показателя пиковой скорости выдоха после введения препарата и проведенного лечения становится наиболее значимым критерием. Таким образом, важно, чтобы больной ребенок (его семья) имел свой пикфлоуметр дома, умел им пользоваться и знал свою максимальную величину пиковой скорости выдоха.

Применение пикфлоуметрии позволило более точно оценивать тяжесть приступа для назначения адекват-



Рис.3 Изменение соотношения степеней тяжести приступа у детей, больных бронхиальной астмой, по данным скорой/неотложной помощи.

ватной терапии, например системных глюкокортико-стероидов.

3. Практически полный отказ от внутривенного введения эуфиллина как первого уровня терапии, а также при приступе легкой и средней тяжести.

Опыт работы врачей неотложной помощи свидетельствует о том, что более чем у 70% детей "острый" приступ астмы может быть купирован на дому с помощью небулайзерной подачи бронхоспазмолитиков без применения других средств терапии.

Важным является вопрос об ожидаемом соотношении различных по степеням тяжести приступов среди общего контингента детей, больных астмой. Большинство приступов острой бронхиальной обструкции у детей с установленным диагнозом астмы протекают легко, купируются в домашних условиях (аэрозольные и порошковые дозирующие ингаляторы с адrenomиметиками и др.) самим пациентом без участия врача. Приступы астмы, требовавшие вызова врача неотложной или скорой помощи, как правило, являются приступами средней тяжести и тяжелыми (см. рис.3). Относительно небольшая часть связана с неумением пациента и его семьи купировать приступ самостоятельно (чаще всего это больные недавно заболевшие; в этой группе особенно ярко проявляется испуг, страх и дезориентация больного и его родственников). Соотношение степеней тяжести приступов астмы у детей, потребовавших вызова неотложной помощи в различные годы и по данным разных подстанций, следующее: легкий — 35–40%, средней тяжести — 50–60%, тяжелый — 5–10%. Преобладание нетяжелых приступов астмы существ-

венно отличает педиатрическую неотложную/скорую службу от терапевтической, где большинство приступов соответствуют тяжелому или угрожаемому жизни. Это связано с двумя основными причинами: меньшим числом детей с тяжелой бронхиальной астмой и большим вниманием родителей к здоровью своего ребенка.

При таком преобладании нетяжелых приступов главной задачей педиатра является не пропустить тяжелые варианты, поскольку именно в этой группе любая ошибка может повлечь за собой непоправимые последствия. Поскольку существует высокая положительная корреляция между степенью тяжести астмы (как болезни в целом) и тяжестью течения периода обострения и собственно приступа у этих больных, особое внимание должно быть уделено этой группе пациентов.

Сложность внедрения современного стандарта лечения больных астмой в остром приступе связана прежде всего с вопросами экономического характера (приобретение небулайзеров, растворов к ним, пикфлоуметров для их повседневного применения врачами поликлиник, неотложной помощи, подразделений стационаров). На самом деле применение небулайзеров в высокой степени экономически целесообразно.

В качестве примера экономической целесообразности применения небулайзеров на догоспитальном этапе лечения приводим результаты опыта работы подстанции неотложной помощи Кировского района Санкт-Петербурга (главный врач ГУЗ ГП № 88 *В.А.Петрашевич*, зав. отделением педиатрической неотложной помощи *Н.В.Карасева*) (рис.5). Педиатрическая неотложная служба в районе организована в 1989 г.; до 1997 г. включительно оказывала экстренную помощь больным астмой по традиционным методикам. В 1998 г. на подстанции неотложной помощи была организована палата кратковременного пребывания, куда при необходимости доставляли больного для наблюдения в динамике и лечения. Через 2–3 ч в зависимости от состояния больной либо госпитализировался, либо возвращался домой. В 1999 г. отделение было оснащено двумя компрессорными небулайзерами: для работы в машине — *PARI WALKBOY*, для использования в стационаре кратковременного пребывания — *PARI TURBOBOY*.

Как видно из данных, представленных на рис.5, обращения по поводу острого приступа астмы и синдрома бронхиальной обструкции от общего числа вызовов составили за последние 3 года 21–15–14%. При традиционном оказании помощи больным астмой (1997 г.) госпитализация достигала 14%, что соответствовало среднему показателю по Санкт-Петербургу. Появление в 1998 г. стационара кратковременного пребывания позволило снизить госпитализацию до 9%, а внедрение небулайзерной терапии в 1999 г. — до 3%. Стоимость госпитализации одного пациента в пульмонологическое или аллергологическое отделение (ОМС) составляет 6–8 тыс. руб.,

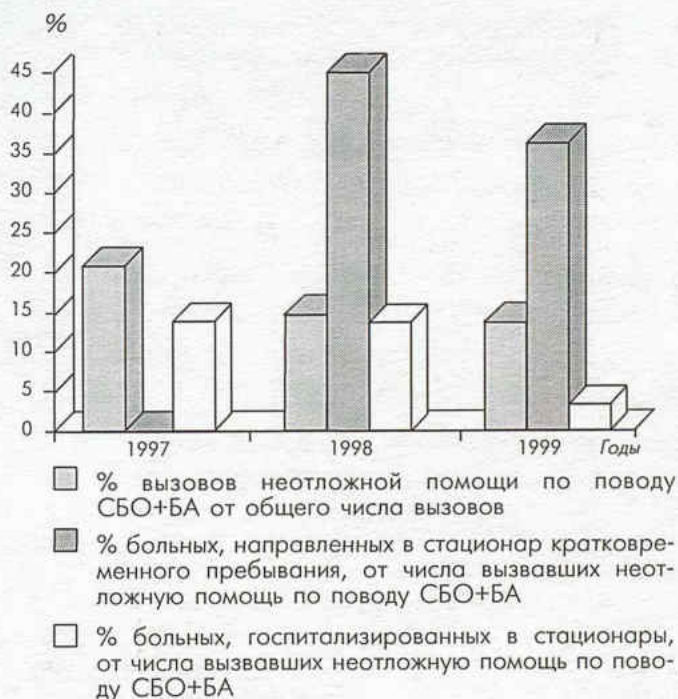


Рис.5 Эффективность применения небулайзерной терапии педиатрической службой неотложной помощи.

что соответствует стоимости одного небулайзера. Таким образом, данный пример демонстрирует экономическую эффективность для амбулаторной службы использования небулайзеров: существенное снижение расходов на госпитализацию больных по экстренным показаниям.

Таким образом, за 10 лет в Санкт-Петербурге при общем росте числа детей с зарегистрированным диагнозом астмы и с тяжелым течением имеется отчетливая тенденция к уменьшению количества вызовов скорой/неотложной помощи по поводу тяжелых приступов, практически отсутствуют случаи астматического статуса и не отмечается смертельных исходов. Очевидно, что эти тенденции связаны с

комплексным изменением подходов как к базисной терапии, так и к тактике лечения больных в остром приступе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996; Прил.: 1–166.
2. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.: Артинфо Пабблишинг; 1997.
3. Бронхиальная астма (формулярная система). Пульмонология 1999; Прил.: 1–40.
4. Неотложная терапия бронхиальной астмы у детей: Пособие для врачей. М.: МЗ РФ; 1999.

Поступила 11.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–053.2–085.234

Е.В.Просекова, Б.И.Гельцер, Т.Н.Шестовская

ВЛИЯНИЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Владивостокский государственный медицинский университет,
владивостокский детский астма-центр

AN IMPACT OF BASIS THERAPY ON QUALITY OF LIFE IN BRONCHIAL ASTHMA CHILDREN

E.V.Prosekova, B.I.Geltser, T.N.Shestovskaya

Summary

The object of the investigation was to define a dynamics of quality of life and to evaluate an influence of different pharmacotherapeutic methods on bronchial asthma child's well-being. The analysis of quality of life was carried out in 264 bronchial asthma (BA) children of 4–16 years old and 55 healthy children of the same age in Vladivostok Childhood Asthma Centre in 1998–1999 using the Russian version of A.West's and D.French's "Childhood asthma questionnaire" adopted by V.I.Petrov and I.V.Smolenov. The BA patients were determined to have life activity reduced in combination with deep distress that led to child's misadaptation among the same aged children. The dynamics of quality of life in moderate bronchial asthma patients showed the positive influence of the basic therapy on their well-being. It was more distinct when using sodium nedocromil (Tilade) and fluticazone propionate (Flixotide). The analysis contributed to the clinical assessment of the therapy efficacy and proved that capacity of correction of the BA child's life activity and its period are mostly determined by a medication choice.

Резюме

Цель настоящего исследования — определение изменений качества жизни и сравнительная оценка степени влияния различных методов фармакотерапии на благополучие ребенка при бронхиальной астме (БА). Анализ качества жизни у 264 детей 4–16 лет с (БА) и 55 здоровых сверстников проводился с использованием российской адаптированной В.И.Петровым и И.В.Смоленовым версии опросника A.West, D.French "Childhood asthma questionnaire" во владивостокском детском астма-центре в 1998–1999 г. При БА у детей отмечалось снижение жизненной активности в сочетании с высоким дистрессом, приводящие ребенка к дезадаптации в коллективе сверстников. Анализ динамики показателей качества жизни детей со среднетяжелой БА подтвердил благоприятное воздействие базисной терапии (более выраженное при применении недокромила натрия (тайлед) и флутиказона пропионата (фликсотид)) на благополучие ребенка, дополнил клиническую оценку эффективности терапии, показал, что степень и сроки проявления коррекции жизненной активности ребенка с БА во многом определяются выбором лекарственного препарата.

Хронический характер течения БА, необходимость длительной фармакотерапии негативно влияют на образ жизни ребенка, ограничивают его активность, постоянно поддерживая состояние психоэмоционального стресса [1,5–7]. Это определяет приоритетность улучшения качества жизни ребенка при выборе программы лечения. Основной целью терапии БА у детей является контроль за заболеванием — уменьшение воспаления и улучшение функции легких, снижение частоты и тяжести симптомов, что повышает благополучие и качество жизни ребенка и его семьи. Оценка качества жизни дополняет традиционно принятые медицинские критерии эффективности фармакотерапии [8] и дает возможность количественно отразить результаты лечения с позиции самого пациента, определить качество жизни с помощью соответствующих опросников и анкет [3,4,9].

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка степени влияния различных вариантов базисной фармакотерапии на качество жизни детей с БА.

Уровень достоверности определения качества жизни во многом зависит от выбранного вида анкеты или опросника. Учитывая, что оценку качества жизни детей с БА необходимо осуществлять с помощью тщательно разработанных, адекватно переведенных на русский язык и проверенных в различных практических ситуациях анкетах, нами была выбрана российская версия В.И.Петрова и И.В.Смоленова [4] опросника A. West, D. French "Childhood asthma questionnaire" [8,9]. Российская версия опросника В.И.Петрова и И.В.Смоленова является воспроизводимой, адаптированной к возрастным психоэмоциональным особенностям ребенка, обладает доказанной чувствительностью к терапевтическим вмешательствам [2–4]. Принцип самостоятельного заполнения опросника позволяет избежать интервью и фактора стеснения ребенка в выражении чувств перед другим человеком.

Оценку изменений показателей качества жизни под влиянием базисной терапии проводили у 200 детей со среднетяжелым клиническим течением БА (при отсутствии базисной терапии не менее 3 мес накануне) в динамике через 1, 3 и 6 мес терапии. Дети находились под наблюдением в городском астма-центре Владивостока в 1998–1999 г. Выбор среднетяжелой формы болезни был обусловлен наиболее широким ее распространением среди детей в Приморском крае, а также корректностью применения при данной тяжести клинического течения болезни наиболее широкого арсенала препаратов для базисной терапии. Тяжесть течения БА была верифицирована за год, предшествующий обследованию, согласно классификации Национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" (1997 г.).

Контрольную группу составили 55 сверстников, не имеющих БА, группу сравнения — 64 ребенка с легким клиническим течением болезни.

В проводимом исследовании в 1-ю группу вошли дети с БА, в качестве базисного препарата получавшие тайлед (недокромил натрия, "Ронк-Пуленк Рорер", Франция); во 2-ю — фликсотид (флутиказона пропионат, "Глаксо Велком", Великобритания); в 3-ю — специфическую иммунотерапию (СИТ) причинно-значимыми бытовыми (домашней пыли и клеща домашней пыли в сочетании с пыльцевыми аллергенами, НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, РАМН, Москва) аллергенами в первый месяц в сочетании с тайледом; в 4-ю группу — дети с терапией кетотифеном ("Ривофарм", Швейцария; "Польфа", Польша) и инталом в капсулах (20 мг кромогликат натрия, "Ронк-Пуленк Рорер", Франция) через спинахалер. Возрастной и половой состав групп практически не различался (см. таблицу).

Во всех группах детям была предоставлена дополнительная информация о заболевании в форме видео и печатной продукции и обучения в астма-школе.

Исходный уровень качества жизни детей со среднетяжелым клиническим течением БА отличался снижением жизненной активности и высоким уровнем дистресса во всех возрастных группах. У школьников оценка качества жизни при астме была расширена за счет введения шкалы субъективной оценки степени тяжести болезни ребенком. Уровень повседневной жизни дошкольников со среднетяжелым течением болезни составил $31,9 \pm 0,33$ балла, что было достоверно ниже ($p < 0,001$) данного показателя у здоровых сверстников и у детей с легким течением болезни ($34,8 \pm 0,56$ и $35,00 \pm 0,71$ балла соответственно). Аналогичные изменения отмечены в показателях качества активной жизни младших школьников с БА по сравнению со здоровыми сверстниками ($26,71 \pm 0,7$ балла против $30,75 \pm 0,37$ балла; $p < 0,001$), в то же время различия жизненной активности детей с легким и среднетяжелым течением

Таблица
Численность, возрастной и половой состав групп детей с разными вариантами базисной фармакотерапии БА

Показатель	Препарат базисной терапии			
	тайлед	фликсотид	СИТ	кетотифен и интал
Группа в исследованиях	1-я	2-я	3-я	4-я
Число больных	50	50	50	50
Соотношение мальчиков и девочек, %	70/30	70/30	72/28	66/34
Возраст детей:				
4–7 лет	10	12	8	10
8–11 лет	20	20	15	15
12–16 лет	20	18	27	25

болезни сгладились ($p > 0,05$). Показатели качества жизни у школьников с БА заметно не отличались от аналогичных у сверстников, не имевших ее. БА у детей всех возрастных групп сопровождалась высоким психоэмоциональным дискомфортом, отразившимся в уровне дистресса. Высокие уровни дистресса отмечены у детей как с тяжелым, так и с легким течением болезни.

Базисная терапия в течение месяца во всех исследуемых группах значимого влияния на качество жизни детей с астмой не оказала. Только у детей 8–11 лет терапия тайледом, фликсотидом и при СИТ в течение месяца привела к достоверному снижению субъективной оценки тяжести ребенком своего заболевания ($p < 0,05$). В данной возрастной группе детей с астмой происходило более быстрое и выраженное повышение качества активной жизни под влиянием базисной терапии. Так, у младших школьников с БА 3-месячная терапия тайледом, фликсотидом и при СИТ достоверно ($p < 0,001$) увеличивала уровень жизненной активности, в то же время у подростков данные изменения отмечены только в 1-й группе и менее значимые ($p < 0,05$). Лишь полугодовая терапия при астме тайледом, фликсотидом и при СИТ приводила к повышению качества активной жизни у детей 12–16 лет, адекватному у младших школьников при терапии теми же препаратами но в течение 3 мес.

У дошкольников повышение качества повседневной жизни отмечено через 3 мес терапии тайледом и фликсотидом ($p < 0,05$). Продолжение базисной терапии до 6 мес увеличило достоверность этих изменений ($p < 0,001$), повысило уровень повседневной жизни у детей 4–7 лет и при СИТ. Но и через полгода терапии кетотифеном и инталом значимые изменения в качестве повседневной жизни у дошкольников и активной жизни у подростков отсутствовали, только в группе детей 8–11 лет при данной терапии достоверно увеличилось качество активной жизни, не достигая уровня здоровых детей.

Снижение уровня психоэмоционального дистресса происходило через 3 мес проведения базисной терапии у дошкольников во всех наблюдаемых группах, у младших школьников (8–11 лет) с БА отмечено только в 1-й группе наблюдения (с $24,76 \pm 0,91$ до $22,00 \pm 0,49$ балла; $p < 0,05$). У подростков базисная терапия тайледом, фликсотидом, при СИТ в течение 3 мес приводила к достоверному снижению дистресса, уровень которого продолжал снижаться в последующие месяцы терапии и через 6 мес стал ниже такового у детей с легким течением болезни. Проведенные исследования отметили отсутствие значимого корригирующего эффекта терапии кетотифеном и

инталом на качество жизни детей при среднетяжелом течении БА.

Выводы

1. Базисная терапия тайледом и фликсотидом при среднетяжелом клиническом течении БА у детей, обеспечивая контроль за болезнью и хорошую переносимость физических нагрузок, значительно улучшает качество жизни и повышает степень участия ребенка в жизни коллектива сверстников.
2. Влияние терапии тайледом и фликсотидом на благополучие ребенка с БА однонаправлено, существенно не различается по степени проявлений и регистрируется в большинстве случаев через 3 мес от начала терапии.
3. Специфическая иммунотерапия уступала двум предыдущим препаратам в сроках реализации благоприятного влияния на качество жизни детей с астмой, определяя его улучшение в большинстве случаев через 6 мес от начала терапии.
4. Терапия кетотифеном и инталом (в течение 6 мес) не оказала выраженного действия на уровень жизненной активности детей со среднетяжелым течением БА. Степень снижения дистресса и субъективной оценки тяжести болезни ребенком при данной терапии значительно уступала соответствующим показателям при терапии тайледом и фликсотидом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996; Прил.: 1–166.
2. Машукова Н.Г. Совершенствование методов информационной терапии и сравнительная оценка их эффективности при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 1999.
3. Петров В.И., Смоленов И.В., Медведева С.С., Смирнов Н.А. Качество жизни при бронхиальной астме: методы оценки в педиатрической практике. Рос. педиатр. журн. 1998; 4: 16–21.
4. Качество жизни у детей с бронхиальной астмой: методы оценки. Пособие для врачей/Петров В.И., Смоленов И.В., Медведева С.С. и др. М.; 1998.
5. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии (астма-школы) на качество жизни больных бронхиальной астмой (первый опыт применения в России опросника SF-36 в пульмонологии). Пульмонология 1997; 3: 18–22.
6. Чучалин А.Г., Сенкевич Н.Ю. Качество жизни больных: влияние бронхиальной астмы и аллергического ринита. Тер. арх. 1998; 9: 53–57.
7. Thwaites R.M.A., Price M.S. Уменьшение бремени бронхиальной астмы: улучшение качества жизни пациентов. Пульмонология 1998; 3: 19–23.
8. Gramer J.A., Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics. Philadelphia; New York: Lippincott Raven Publishers; 1998.

Поступила 01.09.99

Н.Н.Розинова, П.П.Захаров, М.Н.Ковалевская, Е.И.Шмелёв, С.Ю.Каганов

ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: ОТ ПЕДИАТРА К ТЕРАПЕВТУ

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ;
Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН, Москва

CHRONIC LUNG DISEASE: FROM A PAEDIATRICIAN TO A THERAPEUTIST.

N.N.Rosinova, P.P.Zakharov, M.N.Kovalevskaya, E.I.Shmelev, S.Yu.Kaganov

Summary

The article demonstrates results of paediatricians' and therapists' joint work assessing peculiarities of course and outcome of chronic lung diseases in different ages (a child — an adolescent — an adult). It was revealed that various forms of chronic lung pathology (chronic bronchitis, bronchiectasia, primary ciliary dyskinesia, bronchial asthma) start in childhood and, as a rule, go on in maturity. Factors effecting the disease outcome are analyzed.

Резюме

В статье представлены результаты совместной работы педиатров и терапевтов по оценке особенностей течения и исходов хронических заболеваний легких на различных возрастных этапах (ребенок — подросток — взрослые). Показано, что различные формы хронической патологии легких (хронический бронхит, бронхоэктазия, первичная цилиарная дискинезия, бронхиальная астма), начавшись у детей, как правило, продолжаются у больных, зрелого возраста. Рассмотрены факторы, влияющие на исход заболевания.

Болезни органов дыхания стабильно занимают в стране первое место в структуре общей заболеваемости детей и подростков. Некоторые клинические формы бронхолегочной патологии в значительной степени влияют на уровень младенческой смертности; другие, начавшись в раннем детском возрасте, принимают хроническое течение, приводят к ограничению трудоспособности, инвалидизации больных в зрелом возрасте. Все это определяет значимость проблемы пульмонологии детского возраста не только для педиатрии, но и для клинической медицины в целом [1].

Особенности течения хронических заболеваний легких, их клинико-функциональная эволюция на различных возрастных этапах (ребенок — подросток — взрослые) являются предметом интереса и педиатров, и терапевтов. Нельзя в этой связи не заметить, что еще в 1914 г., делясь впечатлениями с московскими педиатрами о V съезде Российских терапевтов, А.А.Кисель подчеркивал, что между терапевтами и педиатрами должна быть как можно более тесная связь [2].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении хронических неспецифических заболеваний легких у детей, многие вопросы, касающиеся этой патологии, остаются дискуссионными. Речь, в частности, идет о вопросах терминологии, определения сущности отдельных форм хронических

бронхолегочных заболеваний, что практически важно при осуществлении преемственного наблюдения этих больных в педиатрических и терапевтических лечебно-профилактических учреждениях.

В настоящем сообщении представлены результаты совместной работы педиатров и терапевтов по оценке особенностей течения и исходов различных хронических неспецифических заболеваний легких, начавшихся в детском возрасте.

Мы располагаем данными о 270 больных, лечившихся прежде в клинике пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ. У детей были хронические инфекционно-воспалительные бронхолегочные заболевания, врожденная и наследственная патология легких, бронхиальная астма (табл.1).

Дети наблюдались в подавляющем большинстве не менее 5 лет, а более чем 1/3 старше 10 лет (табл.2). К моменту наблюдения в отдаленные сроки большинство пациентов было в подростковом (13–17 лет — 85 больных) и в зрелом (старше 18 лет — 154 больных) возрасте (табл.3).

При анализе результатов отдаленных наблюдений мы убедились в том, что хронические заболевания легких, начавшись в детском возрасте, как правило, не прекращаются, а становятся патологией взрослых.

Специальное внимание мы уделили хроническим инфекционно-воспалительным заболеваниям легких.

Таблица 1

Состав наблюдавшихся больных детей (270 человек)

Нозологические формы	Число больных
Бронхоэктатическая болезнь (хроническая пневмония с бронхоэктазами)	79
Хронический бронхит (деформирующий)	38
Кистозная гипоплазия	27
Синдром Картагенера	26
Бронхиальная астма	100

Нельзя при этом не заметить, что в педиатрической практике на протяжении последних 10-летий, начиная с работ *С.П.Борисова* [3], широко использовался диагноз "хроническая пневмония". Это понятие имело достаточно расширенное толкование и по существу поглотило другие формы хронических воспалительных заболеваний легких (от бронхита до бронхоэктазии).

В последние годы положение о стадийном формировании хронической пневмонии у детей подверглось принципиальному пересмотру. Согласно принятому на симпозиуме педиатров-пульмонологов в Москве (1995) определению, хроническая пневмония у детей имеет в своей основе необратимые морфологические изменения в виде деформации бронхов и пневмосклероза в одном или нескольких сегментах и клинически проявляется рецидивами воспаления в легочной ткани и бронхах [4]. Вместе с тем нельзя не подчеркнуть, что хроническая пневмония, как нозологическая форма, не включена в "Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем" 10-го пересмотра (МКБ-10). При этом в рубрике J47 выделена бронхоэктатическая болезнь (бронхиолэктазия) [5].

Отношение к хроническому бронхиту у детей неоднозначно. До последнего времени многие отечественные педиатры рассматривали хронический бронхит только как признак других бронхолегочных заболеваний. Однако мы, как и другие клиницисты, считаем, что хронический бронхит у детей правомерно определять как самостоятельную нозологическую форму. Однако сложность проблемы хронического бронхита просматривается и в МКБ-10, где различные варианты хронического бронхита клинически трудно различимы. Речь идет, в частности, о простом хроническом

бронхите (J41.0), слизисто-гнойном хроническом бронхите (J41.1), смешанном простом и слизисто-гнойном бронхите (J41.8), хроническом бронхите неуточненном (J42) [5].

Согласно данным официальной статистики Министерства здравоохранения РФ, в 1999 г. было зарегистрировано 69 279 детей (до 14 лет) и 39 984 подростка (15–17 лет), больных хроническим бронхитом. Иными словами, в 1999 г. число детей и подростков, страдающих хроническим бронхитом, превысило 100 000 человек [6].

В последние годы, благодаря совершенствованию диагностических методов, широкому использованию современных антибиотиков течение хронических воспалительных заболеваний легких и их исходы приобрели более благоприятный характер. Многие авторы считают возможным говорить о так называемых малых формах заболевания, протекающих без выраженной гнойной интоксикации и дыхательной недостаточности [7–9].

Проспективные и ретроспективные исследования, касающиеся возрастной эволюции хронических воспалительных заболеваний легких, немногочисленны.

Следует при этом отметить, что различные подходы к определению и трактовке отдельных форм хронических воспалительных заболеваний легких объясняются тем обстоятельством, что больные, у которых в детстве была диагностирована хроническая пневмония, в зрелом возрасте обычно рассматриваются терапевтами как страдающие хроническим бронхитом, бронхоэктазией, пневмосклерозом.

Вместе с тем связь хронической воспалительной патологии легких детей и взрослых констатирована многими клиницистами. Так, еще в 1968 г. *А.Я.Цигельник* подчеркивал, что бронхоэктазии взрослых являются следствием этой патологии у детей [10]. Значительно позднее *R.Dogan* и соавт. [11], *В.Д.Зленка* [12] отметили, что более половины взрослых пациентов с бронхоэктазами заболели в детском или юношеском возрасте. По мнению *R.B.Klein*, *B.W.Hyggins* [13], *G.Ciofetta* [14], хронический бронхит входит в группу заболеваний, которые начинаются у детей и продолжают всю жизнь.

В литературе имеются сведения, указывающие на то, что наиболее часто тяжелые формы гнойно-деструктивных и других хронических заболеваний легких у взрослых встречаются именно в тех случаях, когда в детском возрасте имел место хронический деформирующий бронхит [15,16].

Таблица 2

Сроки отдаленных наблюдения больных детей после выписки из клиники

Срок наблюдения	3–5 лет	6–10 лет	11–15 лет	Более 15 лет	Всего
Число больных	28	144	73	25	270

Таблица 3

Возраст больных к моменту обследования после выписки из клиники

Возраст к моменту отдаленных наблюдений	До 7 лет	8–12 лет	13–17 лет	Старше 18 лет	Всего
Число больных	1	30	85	154	270

Наши собственные материалы касаются результатов отдаленных наблюдений 170 больных с различными формами хронических воспалительных заболеваний легких. Основную часть составили пациенты, у которых в детстве была диагностирована хроническая пневмония с бронхоэктазами (79 пациентов) или деформирующий бронхит (38 пациентов). Кроме того, под нашим длительным наблюдением находились больные с кистозной гипоплазией (27 больных) и синдромом Картагенера (26 пациентов).

Основная часть больных (120 из 170) получала консервативную терапию. После оперативного лечения наблюдались 50 пациентов.

Оценивая результаты отдаленных наблюдений, следует отметить, что хронические воспалительные заболевания легких, начавшиеся в детстве, при современных методах консервативного лечения, как правило, не имеют тенденции к прогрессированию. Более того, у 33% больных (40 пациентов, достигших подросткового и зрелого возраста) при систематическом лечении с возрастом удалось добиться улучшения состояния. Исход заболевания, как показали наши наблюдения, зависел прежде всего от характера и распространенности морфологических изменений в легких. Наиболее благоприятное течение заболевания отмечалось у больных с деформирующим бронхитом. У большинства (у 23 из 38 больных) при консервативном лечении с возрастом наступило улучшение состояния. Оно выражалось в стихании активности воспалительного процесса. Нередко обострения заболевания не регистрировались на протяжении 1–2 лет. Уменьшился кашель и количество отделяемой мокроты, но физикальные изменения в легких стойко сохранялись. Исчезали признаки гнойного эндобронхита, изменения в бронхах носили преимущественно катаральный характер. Благоприятное течение заболевания подтверждалось и результатами исследования функции внешнего дыхания: скоростные и объемные показатели были в пределах колебаний нормальных значений.

У больных с бронхоэктазами результаты отдаленных наблюдений были менее благоприятными. Улучшение состояния наблюдалось реже — только у 11 из 39 пациентов, леченных консервативно, в основном с локализованным поражением легких. Однако прогрессирования заболевания, нарастание гнойной интоксикации, даже при распространенных бронхоэктазах, отмечено не было.

Специального внимания заслуживают результаты повторного рентгенобронхологического исследования. Полученные данные подтвердили отмеченное нами ранее положение [17] о том, что структурные изменения в легких стабильны, исчезновения бронхиальных деформаций с возрастом, также как и распространение их на ранее интактные отделы легочной ткани, не отмечалось. Мы не наблюдали и трансформацию деформирующего бронхита в истинные бронхоэктазы. Это еще раз подтверждает поло-

жение о том, что деформирующий бронхит у детей не может расцениваться как предстadium бронхоэктазии. Здесь речь идет о различных формах хронического воспалительного бронхолегочного процесса.

Хронический воспалительный бронхолегочный процесс, выявляемый у 10% детей, нередко формируется на основе врожденных пороков развития легких [18].

Наши наблюдения показали, что у больных с кистозной гипоплазией при достаточно активной консервативной терапии в большинстве случаев удается предотвратить прогрессирование воспалительного процесса в легких (у 15 из 17 пациентов). Однако один больной с распространенным поликистозом умер в подростковом возрасте при нарастании гнойной интоксикации и легочно-сердечной недостаточности.

Особый интерес представляют результаты отдаленных наблюдений больных с синдромом Картагенера. Синдром Картагенера, как известно, относится к генетически детерминированным страданиям с аутосомно-рецессивным типом наследования [19–21] и рассматривается как основная форма первичной цилиарной дискинезии [22–24]. Обязательным признаком первичной цилиарной дискинезии является тотальное поражение респираторного тракта (бронхит, синусит, отит) с ранней манифестацией симптомов.

В нашей клинике наблюдались 67 детей с синдромом Картагенера. Отдаленные наблюдения были осуществлены у 26 пациентов. По нашим данным, исходы при синдроме Картагенера, также как и особенности его клинического течения, связаны с характером и распространенностью бронхолегочных изменений. У больных с хроническим бронхитом (без бронхоэктазов) при адекватной систематической терапии, как правило, удавалось достичь стабилизации процесса или улучшения состояния. У больных с распространенным двусторонним процессом терапевтические мероприятия давали лишь временное улучшение. При этом сохранялись активные воспалительные изменения в легких и носоглотке. Нельзя не подчеркнуть, что, как показала проведенная в динамике фазово-контрастная микроскопия биоптата слизистой оболочки бронхов (или носа), синдром "неподвижных ресничек" стабильно сохранялся даже при клиническом улучшении.

Рассматривая проблему первичной цилиарной дискинезии в возрастном аспекте, нельзя специально не остановиться на вопросе репродуктивной функции больных. Как известно, структурные изменения в жгутиках сперматозоидов и ресничках слизистой оболочки фаллопиевых труб у больных с первичной цилиарной дискинезией, аналогичные таковым в ресничках слизистой оболочки респираторного тракта, приводят к мужскому бесплодию и не исключают риск бесплодия у женщин [21, 25, 26].

Среди 26 наблюдавшихся нами больных с синдромом Картагенера в отдаленные сроки после выписки

из клиники 11 пациентов достигли детородного возраста и состояли в браке. Наши отдаленные наблюдения показали, что у женщин с синдромом Картагенера может сохраниться детородная функция. Так, у 2 из 7 бывших пациенток родились здоровые дети. У 5 остальных женщин желаемая беременность за несколько лет замужества не наступила. 4 мужчин женаты, но детей не имеют.

За последние 10-летия существенные изменения претерпели взгляды на показания к хирургическому лечению хронических воспалительных заболеваний легких у детей, в частности бронхоэктазов. По мнению *М.Р.Рокицкого* и соавт. [27], это связано с расширением возможностей консервативной терапии и сужением показаний для хирургического лечения.

Результаты наших отдаленных наблюдений, касающиеся 50 оперированных больных (40 детей оперированы по поводу бронхоэктазов и 10 в связи с кистозной гипоплазией) показали, что удаление морфологически измененных участков легких не означает излечения. Надо отметить, что этой точки зрения придерживался и *В.А.Климанский* [7], который подчеркивал, что у детей с бронхоэктазами даже при отличных клинических результатах после резекции легких сохраняются признаки эндобронхита, что ведет к возврату болезни.

По нашим данным, клиническое улучшение после операции наблюдалось только у 26 из 50 больных, достигших подросткового и зрелого возраста. В то же время у 24 пациентов положительной динамики после операции достичь не удалось. Больные продолжали болеть с той же частотой, сохранялись клинические и бронхологические признаки текущего воспалительного процесса.

Важнейшей проблемой пульмонологии в современных условиях является проблема аллергических болезней легких. Среди этих страданий первенство по своей распространенности, тяжести, опасности для жизни больных принадлежит бронхиальной астме. Бронхиальная астма, некогда болезнь "неопасная", приобрела в настоящее время медико-социальную значимость.

В последнее время вырос интерес к проблеме возрастной эволюции бронхиальной астмы, связи "детской" и "взрослой" бронхиальной астмы. Ранее мы совместно с *Е.И.Шмелевым* и *Н.Г.Хмельковой* уже касались проблемы эволюции бронхиальной астмы у детей [28]. На протяжении многих лет существовала точка зрения, подчеркивающая, что бронхиальная астма у детей имеет в большинстве случаев благоприятный исход и завершается спонтанным выздоровлением. Однако это мнение поколеблено сообщениями о том, что заболевание у 40–80% пациентов продолжается во взрослом состоянии [29–31].

Мы располагаем данными отдаленных наблюдений 100 детей, больных бронхиальной астмой, из которых у 40 бронхиальная астма была расценена как тяжелая, у 54 — средней тяжести и у 6 — легкая. Мы

убедились в том, что, начавшись в детском возрасте, бронхиальная астма продолжается у пациентов, достигших зрелого возраста. Вместе с тем определенный оптимизм внушает то обстоятельство, что при систематическом лечении у 47 из 100 больных удалось добиться улучшения состояния. Мы считаем, что об улучшении состояния пациентов можно говорить в тех случаях, когда снижались частота и тяжесть приступов, число госпитализаций, удавалось уменьшить дозу кортикостероидных препаратов или полностью освободить от них больного. Следует отметить, что у 4 больных приступы удушья не наблюдались в течение нескольких лет. Однако мы не считаем возможным утверждать, что в этих случаях наступило полное выздоровление, поскольку у больных сохранялись функциональные признаки бронхиальной обструкции и гиперреактивности бронхов. Кроме того, следует специально отметить, что у ряда больных при долговременном наблюдении мы видели возобновление приступов затрудненного дыхания после длительного их отсутствия. Так, у 5 больных приступы удушья возобновились после длительной (5–12 лет) ремиссии. В этой связи поднимается вопрос о критериях выздоровления при бронхиальной астме и показаниях к снятию этих больных с диспансерного учета. Существует точка зрения [32, 33], что выздоровление при бронхиальной астме представляет собой лишь клиническую ремиссию, которая может нарушаться под влиянием различных воздействий. На необходимость осторожного отношения к понятию "выздоровление" при бронхиальной астме указывала еще в 1958 г. *С.Г.Звягинцева* [34] в одной из первых отечественных монографий, посвященных бронхиальной астме у детей. Вместе с тем, как подчеркивает *А.Г.Чучалин* [35], современный уровень знаний позволяет утверждать, что своевременное противовоспалительное лечение может привести к выздоровлению пациента.

Специального внимания заслуживают больные, достигшие подросткового возраста. Мы не можем подтвердить бытующее представление о спонтанном выздоровлении при достижении больными подросткового возраста. Более того, этот возраст нередко оказывался наиболее опасным. Именно в этом периоде иногда наблюдались утяжеление процесса и даже драматические исходы (3 больных в отдаленные сроки после выписки из клиники умерли в возрасте 13–15 лет во время астматического приступа). Следует заметить, что в ранее опубликованных наблюдениях сотрудников нашей клиники [36, 37] указывалось, что драматические исходы при бронхиальной астме у детей приходятся главным образом на пубертатный период.

Среди факторов, влияющих на течение и исход бронхиальной астмы, начавшейся в детском возрасте, решающее значение, по нашим наблюдениям, имеет тяжесть заболевания. Так, улучшение состояния было отмечено главным образом при бронхиаль-

ной астме легкой (у 6 больных) и средней тяжести (у 37 больных из 54). При тяжелой бронхиальной астме это встречалось много реже (у 4 из 40 больных). Ухудшение состояния с годами отмечено всего у 3 больных с бронхиальной астмой средней тяжести и у 9 пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Учитывая важную роль в развитии бронхиальной астмы генетических факторов, несомненный интерес представляют результаты обследования детей наших бывших пациентов, ставших взрослыми. Риск развития бронхиальной астмы у ребенка при наличии этого заболевания у родителей, как известно, достаточно высок [38]. Из 18 детей наших бывших пациентов у 11 имели место различные аллергические заболевания (атопический дерматит, поллиноз, а у 6 детей была диагностирована бронхиальная астма). Следует отметить, что типичные и тяжелые астматические приступы появились у 3 этих детей уже на 1-м году жизни.

При выполнении настоящей работы мы обратили внимание на профессиональную ориентацию больных, достигших зрелого возраста. Среди наблюдавшихся нами пациентов были лица с высшим образованием, успешно работающие по специальности, учащиеся высших и средних учебных заведений. Вместе с тем нередко при выборе профессии не учитывались характер и тяжесть течения бронхолегочного заболевания, что, несомненно, не способствовало благоприятному течению заболевания.

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что хронические заболевания легких у взрослых нередко имеют свое начало в детском возрасте. Поэтому необходима содружественная деятельность педиатров и терапевтов, занятых проблемами бронхолегочной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Каганов С.Ю., Розина Н.Н. Пульмонология детского возраста и ее насущные проблемы. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000; 6: 6–11.
- Кисель А.А. Впечатления с V съезда Российских терапевтов. (Доклад в Московском обществе детских врачей 8 января 1914 г.). Мед. обозрение 1914; 2: 184–190.
- Борисов С.П. Хронические пневмонии у детей. В кн.: Пневмонии у детей. М.; 1955. 103–114.
- Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1996; 2: 52–56.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. М.: Медицина; 1995; т. 1: 527–560.
- Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1999 году (статистические материалы). М.: МЗ РФ; 2000.
- Климанский В.А. Хирургическая патология легких у детей. М.; 1975.
- Васильев В.Н., Побегалов Е.С. Хирургическая тактика при бронхоэктазиях у детей. Грудная и серд.-сосуд. хир. 1991; 10: 55–57.
- Климанская Е.В., Возжаева Ф.С., Андрющенко Е.В., Сосюра В.Х. Стратегия и тактика лечения хронических воспалительных заболеваний легких у детей. Рос. педиатр. журн. 1998; 6: 22–25.
- Цигельник А.Я. Бронхоэктатическая болезнь. Л.; 1968.
- Dogan R., Alp M., Kaya S. et al. Surgical treatment of bronchiectasis: A collective review of 487 cases. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989; 3: 183–186.
- Злепка В.Д. Клинико-бронхологическая и функциональная характеристика хронических локализованных нагноительных заболеваний легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1992.
- Klein R.B., Huggins B.W. Chronic bronchitis in children. Semin. Respir. Infect. J. 1994; 9 (1): 13–22.
- Ciofetta G. Lung scintigraphy in the assessment of recurrent bronchitis and pneumonia in children J. Nucl. Med. 1997; 41 (4): 292–301.
- Лукомский Г.И., Шулутко М.Л., Виннер М.Г. Бронхопульмонология. М.: Медицина; 1982. 13–17.
- Путов Н.В. и др. Хронический бронхит и эмфизема легких. Клини. мед. 1992; 11–12: 74–75.
- Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Макаров И.В. и др. К вопросу о деформирующем бронхите у детей. Вопр. охр. мат. 1972; 2: 20–23.
- Розина Н.Н., Каганов С.Ю. Место врожденной и наследственной патологии в пульмонологии детского возраста. В кн.: Вельтищев Ю.Е., Каганов С.Ю., Таль В. (ред.) Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. М.: Медицина; 1986. 9–22.
- Holzmann D., Ott P.M., Felix H. Diagnostic approach to primary ciliary dyskinesia: a review. Eur. J. Pediatr. 2000; 159 (1–2): 95–98.
- Meeks M., Walne A. et al. A locus for primary ciliary dyskinesia maps to chromosome 19q. J. Med. Genet. 2000; 37 (4): 241–244.
- Blouin J. L., Meeks M. et al. Primary ciliary dyskinesia: a genome-wide linkage analysis reveals extensive locus heterogeneity. Eur. J. Hum. Genet. 2000; 8 (2): 109–118.
- Afzelius B.A. A human syndrome caused by immotile cilia. Science 1976; 193: 317–319.
- Dombi V.H., Walt H. Primary ciliary dyskinesia, immotile cilia syndrome, and Kartagener syndrome: diagnostic criteria. Schweiz. Med. Wschr. 1996; 126 (11): 421–433.
- Meeks M., Bush A. Primary ciliary dyskinesia. Pediatr. Pulmonol. 2000; 29 (4): 7–316.
- Eliasson R., Mossberg B., Camner P. et al. The immotile cilia syndrome: a congenital abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. N. Engl. J. Med. 1977; 297: 1–6.
- Domingo C., Mirapeix R.M., Encabo B. et al. Clinical features and ultrastructure of primary dyskinesia and Young syndrome. Rev. Clin. Esp. 1997; 197 (2): 100–103.
- Рокицкий М.Р., Гребнев П.Н., Молчанов Н.Н. и др. Эволюция взглядов на хирургию легких у детей. Дет. хир. 1997; 2: 15–17.
- Розина Н.Н., Ковалевская М.Н., Хмелькова Н.Г. и др. Возрастная эволюция хронических неспецифических заболеваний легких: от ребенка к взрослому. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1996; 5: 5–12.
- Petru V., Honzova S., Bornova J. Pohled na dalsi vyvoi astma bronchiale vzniklo v detstvi. Csl. Pediatr. 1989; 44 (8): 463–465.
- Popescu C., Nicolaescu O. Ambert Pneumofiziol. 1994; 1: 31–35.
- Niggemann B., Wahr U. Three cases of adolescent nearfatal asthma: what do they have in common? J. Asthma 1992; 29 (3): 217–220.
- Turner-Warwick M. Can asthma be cured? Clin. Exp. Allergy 1991; 21 (suppl. 1): 105–110.
- Roorda R.J., Gerritsen G., Van Aalderen W.M.C. et al. Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 1490–1495.
- Звягинцева С.Г. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина; 1958.
- Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Русский врач; 2001.
- Скуратова О.П. Асфиктический синдром как проявление тяжелой бронхиальной астмы у детей: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1978.

37. Дрожжев М.Е., Каганов С.Ю. Гормонозависимая бронхиальная астма у детей. Клинические особенности и лечение. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1995; 6: 31–37.

38. Богорад А.Е. Клинико-генетические особенности бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.

Поступила 11.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248–085.234

Л.В.Кисляк, А.С.Соколов, А.Г.Чучалин

БЕНАКОРТ В АМБУЛАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

BENACORT IN OUT-PATIENT THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

L.V.Kislyak, A.S.Sokolov, A.G.Chuchalin

Summary

A cost-effectiveness analysis of supporting therapy was carried out in 30 various severity asthmatic patients against the background of use foreign anti-asthmatic drugs in 1997–1998 and the home inhaled glucocorticosteroid Benacort in 1999–2000. The patients at the exacerbation applied Benacort 800 mcg daily and then the dose was reduced up to 400–600 mcg daily in mild and moderate asthmatic patients if the stable state was achieved, but not less than in 3 months.

The therapy efficiency was estimated by clinical symptoms dynamics, the daily need in β_2 -agonists, a lung function dynamics before and in 1, 3 and 5 months of the treatment. The night asthmatic attacks disappeared in all the patients within 2–3 weeks, the need in inhaled bronchodilators decreased sharply over a month, and a frequency of daytime asthma and cough attacks also decreased. Lung function parameters became normal in the mild asthma patients in 3 months and improved significantly in the moderate and severe asthma patients over 3 and 5 months accordingly, though the severe asthma patients did not reach the normal lung function values. We did not reveal undesirable local effects of Benacort but we had to abolish the drug in one patient after 4 days of the treatment because of severe cough. Generally, the out-patient application of Benacort as the basic therapy in various severity asthmatic patients was shown to control the disease course, to improve the quality of life and to reduce the yearly cost of supporting therapy for mild, moderate and severe bronchial asthma in 2.2, 1.48 and 1.71 times accordingly.

Резюме

Проведен анализ стоимости поддерживающей терапии у 30 больных БА различной степени тяжести в 1997–1998 гг. на фоне использования зарубежных противоастматических средств и в 1999–2000 гг., когда в качестве базисного препарата использовался отечественный ингаляционный ГКС бенакорт. Для купирования обострения пациенты сначала ингалировали бенакорт в суточной дозе 800 мкг, после достижения клинической ремиссии не менее чем через 3 мес у больных БА легкой и средней степени тяжести суточная доза бенакорта снижалась до 400–600 мкг.

Оценка эффективности проводилась по динамике клинических симптомов, суточной потребности в β_2 -адреностимуляторах, динамике ФВД до начала лечения, через 1, 3 и 5 мес. Установлено, что в течение 2–3 нед у всех больных прекратились ночные приступы удушья, через месяц резко снизилась потребность в ингаляционных бронхолитиках, уменьшилась частота приступов удушья и кашля днем. У больных БА легкой степени тяжести параметры ФВД нормализовались через 3 мес, у больных БА средней и тяжелой степени тяжести достоверное улучшение параметров ФВД отмечено через 3 и 5 мес соответственно, хотя у больных тяжелой БА показатели не достигли должных величин. Нами не выявлены нежелательные местные эффекты бенакорта. У 1 больной из-за выраженного кашля пришлось прекратить лечение через 4 дня. Показано, что применение бенакорта в качестве базисной терапии у амбулаторных больных БА различной степени тяжести позволяет добиться контроля течения заболевания, повысить качество жизни больных и снизить стоимость поддерживающей терапии в год для 1-го больного БА легкой, средней и тяжелой степени тяжести в 2,2, 1,48, 1,71 раза соответственно.

Российская национальная программа по борьбе с бронхиальной астмой (БА), построенная в соответствии с принципами *GINA*, базируется на двух основных постулатах: концепции болезни и ступенчатом подходе к терапии данного заболевания [1,5]. Признание воспалительной концепции БА позволяет обосновать необходимость базисной противовоспалительной терапии, объем которой определяется в зависимости от степени тяжести заболевания [1,2,6]. Цель базисной терапии заключается в уменьшении выраженности воспаления в слизистой дыхательных путей, профилактике необратимых изменений в стенке бронхиального дерева, достижении длительной стойкой ремиссии в течении болезни. Основными базисными противовоспалительными средствами являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) [3,4]. Они применяются, начиная со 2-й ступени терапии БА, и их удельный вес особенно высок у больных БА тяжелой и средней степени тяжести. В настоящее время в мировой пульмонологической практике используются ГКС четырех поколений. Их физико-химические свойства обуславливают различия местной противовоспалительной активности и системного влияния. Отечественная фармацевтическая промышленность выпускает ингаляционный препарат бенакорт в виде пудры, помещенной в циклохалер, на основе будесонида — ГКС 3-го поколения. Он обладает высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и мощной противовоспалительной активностью [2]. Будесонид используется в различных лекарственных формах: в виде аэрозоля, раствора для небулизации, сухой ингаляции. Преимуществом сухих ингаляций является отсутствие вредного влияния пропеллентов на дыхательные пути, простота и удобство техники ингаляции, а также экологическая безопасность.

Целью нашей работы являлся сравнительный анализ стоимости базисной терапии БА различной степени тяжести у амбулаторных больных с помощью терапии зарубежными противоастматическими препаратами и/или отечественными лекарственными средствами в соответствии с принципами Российской формулярной системы по лечению больных БА. Работа проводилась на базе районной поликлиники № 87 Восточного административного округа Москвы. Поликлиника обслуживает 40 тыс. населения, на учете состоит 501 пациент БА, из них 320 пациентов БА легкой степени тяжести, 90 больных БА средней степени тяжести, 91 больной с тяжелой БА. Для проведения анализа нами были отобраны 30 амбулаторных карт пациентов, лечение которых осуществлялось в соответствии с современными принципами терапии астмы. Следует отметить, что в условиях сложной экономической ситуации в России лишь у незначительной части наблюдаемых нами пациентов возможно было назначение терапии в объеме, соответствующем степени тяжести БА.

Нами был проведен анализ амбулаторных карт 10 пациентов БА легкой степени тяжести, 10 пациентов

БА средней степени тяжести и 10 больных тяжелой БА. Мы проанализировали течение болезни и определили стоимость поддерживающей терапии в год для одного пациента в зависимости от степени тяжести БА в 1997–1998 гг. (преимущественное использование зарубежных противоастматических препаратов) и в 1999–2000 гг., когда в широкую клиническую практику были внедрены отечественные противоастматические средства. В качестве базисного препарата использовался отечественный ингаляционный ГКС бенакорт.

Обследовано 19 женщин и 11 мужчин в возрасте 28–75 лет, средний возраст пациентов $49,2 \pm 5,3$ года. Длительность заболевания составляла $8,21 \pm 2,2$ года. Больных включали в обследование в фазу обострения средней степени тяжести по критериям *GINA* (1995 г). До исследования 12 больных не получали ингаляционные ГКС, 18 пациентов ингалировали бекотид в суточной дозе 400–600 мкг. У 6 пациентов проводились частые повторные курсы системных ГКС в суточной дозе 20–25 мг преднизолона. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 5 мес. Эффективность бенакорта оценивалась по динамике клинической картины БА, динамике функции внешнего дыхания (ФВД), суточной потребности в β_2 -адреностимуляторах (β_2 -АС) до лечения бенакортом, через 1, 3 и 5 мес регулярной терапии. Для достижения быстрого купирования обострения пациенты сначала ингалировали бенакорт по 400 мкг 2 раза в сутки. После стабилизации состояния в течение не менее 3 мес дозу бенакорта снижали до 400–600 мкг в сутки. Весь период наблюдения пациенты вели дневник самонаблюдения, в котором отмечали частоту приступов удушья, кашля, одышки, хрипов, кратность использования β_2 -АС короткого действия (вентолин, беротек, сальбен).

Контроль ФВД проводился на аппарате "Спиро-Тест-РС" фирмы МНПП "Развитие" (Россия). Методом спирометрии измерялись следующие параметры: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), форсированные объемные скорости выдоха на различных уровнях ФЖЕЛ ($МОС_{75}$, $МОС_{50}$, $МОС_{25}$). Все пациенты были обучены технике использования циклохалера и дозирующего аэрозольного ингалятора. Переносимость бенакорта оценивалась по выявлению местных нежелательных явлений на основании жалоб больных на охриплость, першение в горле, а также по результатам осмотра ротовой полости. Для обработки результатов исследования использовали *t*-критерий Стьюдента. Достоверность различий считалась установленной при $p < 0,05$.

Анализ тактики лечения больных БА легкой степени тяжести в 1997–1998 гг. показал, что пациенты использовали в основном средства для купирования приступов удушья (β_2 -АС, ксантины короткого действия), прочие (теофедрин, бронхолитин, кетотифен, отхаркивающие) и антигистаминные средства,

Таблица 1

**Спектр противоастматических препаратов
(в % от общего числа лекарственных средств)*
в терапии больных БА легкой степени тяжести**

Препарат	1997–1998 гг.	1999–2000 гг.
Мембраностабилизаторы	12	51
Ингаляционные ГКС	0	13
Ксантины	21	11
β_2 -Адреностимуляторы	27	13
Антигистаминные	15	5
Прочие	35	7

* Здесь и в табл. 3, 5.

непозволяющие добиться контроля течения БА. Удельный вес мембраностабилизаторов в общем спектре противоастматических препаратов, утвержденных отечественной формулярной системой в качестве базисных для больных БА легкой степени тяжести, был чрезвычайно низким. При переходе к тактике лечения на основе принципов отечественной формулярной системы в указанной группе больных увеличилось назначение базисных противовоспалительных средств (мембраностабилизаторы, ингаляционные ГКС), что привело к сокращению использования недостаточно эффективных прочих препаратов, антигистаминных средств, ксантинов и β_2 -АС в качестве средств домашней "скорой помощи" (табл.1). Изменение тактики лечения пациентов привело к повышению качества жизни больных, снижению стоимости поддерживающей терапии в год для одного больного в 2,2 раза (табл.2).

В группе больных БА средней степени тяжести в 1997–1998 гг. поддерживающая терапия проводилась в основном прочими и антигистаминными препаратами. Базисные средства: мембраностабилизаторы, ингаляционные ГКС использовались нерегулярно, в неадекватно низкой дозе, что требовало частого назначения β_2 -АС, ксантинов короткого действия для оказания экстренной медицинской помощи и в итоге приводило к госпитализации больного.

В 1999–2000 гг. при переходе к новой стратегии лечения больных БА средней степени тяжести сократилось применение средств, неутвержденных формулярной системой в качестве базисных для 3-й

Таблица 3

**Спектр противоастматических препаратов
в терапии больных БА средней степени тяжести**

Препарат	1997–1998 гг.	1999–2000 гг.
Мембраностабилизаторы	7	3
Ингаляционные ГКС	8	67
Ксантины	19	9
β_2 -Адреностимуляторы	32	12
Антигистаминные	14	4
Прочие	20	5

степени лечения БА (прочие, ксантины короткого действия, антигистаминные препараты, средства для оказания экстренной медицинской помощи). Наряду с этим шире стали применяться базисные препараты (ингаляционные ГКС, ксантины пролонгированного действия) (табл.3). Сокращение числа случаев госпитализации в год у больных БА средней степени тяжести является подтверждением улучшения контроля астмы с помощью выбранной нами тактики лечения (табл.4). Новая стратегия лечения привела к снижению стоимости поддерживающей терапии в год 1-го больного в 1,48 раза (см. табл.2).

Анализ тактики лечения больных тяжелой БА показал, что неадекватный выбор поддерживающей терапии (низкий удельный вес ингаляционных ГКС, мембраностабилизаторов, пролонгированных ксантинов в спектре противоастматических препаратов, преимущественное использование прочих препаратов) приводил к частому назначению средств для оказания экстренной медицинской помощи, повторных коротких курсов системных ГКС (табл.5) и частой госпитализации (см. табл.4). В 1999–2000 гг. на фоне терапии больных тяжелой БА с помощью базисных препаратов (ингаляционные ГКС, пролонгированные ксантины) снизилось применение средств для купирования приступов удушья, прочих препаратов, сократилось число госпитализаций в год (см. табл.4), стоимость поддерживающей терапии в год для одного пациента снизилась в 1,7 раза (см. табл.2).

Таким образом, нами показано, что внедрение формулярной системы лечения больных БА различ-

Таблица 2

Стоимость лечения больного в год (доллары США)

Степень тяжести БА	Период наблюдения	
	1997–1998 гг.	1999–2000 гг.
Легкая (n=10)	147,8	67,2
Средняя (n=10)	209,3	141,7
Тяжелая (n=10)	233,8	136,7

Таблица 4

Число госпитализаций в год

Степень тяжести БА	Период наблюдения	
	1997–1998 гг.	1999–2000 гг.
Легкая (n=10)	0	0
Средняя (n=10)	7	2
Тяжелая (n=10)	26	12

Таблица 5

Спектр противоастматических препаратов в терапии больных тяжелой БА

Препарат	1997–1998 гг.	1999–2000 гг.
Мембраностабилизаторы	3	6
Ингаляционные ГКС	11	72
Ксантины	14	10
β_2 -Адреностимуляторы	35	9
Антигистаминные	5	0
Системные ГКС	15	3
Прочие	17	0

ной степени тяжести в амбулаторных условиях позволяет контролировать течение заболевания, повысить качество жизни больных, снизить стоимость поддерживающей терапии в год для одного больного.

Установлено, что в течение 2–3 нед терапии бенакормом у всех больных прекращались ночные приступы удушья, отмечено урежение частоты и выраженности приступов удушья и кашля в дневное время суток, улучшалось общее самочувствие, снижалась потребность в ингаляционных бронхолитиках, больные отмечали увеличение продуктивности кашля.

Через месяц терапии бенакормом у больных легкой БА применение ингаляционных бронхолитиков снизилось с 3,7 до 0,6 дозы в сутки, частота приступов удушья уменьшилась с 2,3 до 0,2, у больных БА средней степени тяжести суточная потребность в β_2 -АС снизилась с 8,2 до 1,9 дозы, частота приступов удушья с 3,1 до 0,7, у больных тяжелой БА суточная потребность в β_2 -АС снизилась с 11,2 до 3,4 дозы, число приступов удушья уменьшилось с 4,5 до 1,8 в сутки (рис.1, 2). Через 3 мес терапии в группе больных БА легкой и средней степени тяжести отмечался регресс клинических симптомов БА, у больных тяжелой БА сохранялось применение β_2 -АС 4–5 раз в неделю. В связи с достижением клинической ремиссии БА в двух группах больных суточная доза бенакорта была уменьшена до 400–600 мкг. Больные тяжелой БА продолжали ингалировать бенакорт в прежней суточной дозе. Через 5 мес терапии сохранялась картина клинической ремиссии БА у пациентов первых двух групп. У больных тяжелой БА отмечалась эпизодическая потребность в β_2 -адреностимуляторах. Регресс клинических симптомов и снижение потребности в β_2 -АС сопровождалось положительной динамикой ФВД (табл.6). Следует отметить, что у больных легкой БА уже через 1 мес лечения выявлен достоверный прирост ОФВ₁ по сравнению с исходной величиной. Через 3 мес показатель достиг должной величины. У больных БА средней и тяжелой степени тяжести лишь через 3 мес показатель достоверно отличался от исходного. Через 5 мес те-



Рис.1. Динамика потребности в симпатомиметиках (дозы) на фоне терапии бенакормом.

Здесь и на рис.2: по оси абсцисс — 1, 2, 3 — легкая, средняя и тяжелая степени тяжести БА соответственно.

рапии у больных БА средней степени тяжести ОФВ₁ достиг должной величины, у больных тяжелой БА существенного увеличения показателя выявлено не было. Аналогичным образом изменялась динамика ФЖЕЛ (см. табл.6).

При оценке бронхиальной проходимости в группе больных легкой БА существенная динамика выявлена через 3 мес преимущественно на уровне мелких бронхов, показатели достигли нормальной величины, эта тенденция сохранялась и через 5 мес (см. табл.6). Выраженной динамики проходимости крупных и средних бронхов выявлено не было. В группе больных средней и тяжелой БА улучшение проходимости мелких бронхов было выявлено через 3 и 5 мес терапии соответственно. У пациентов БА средней степени тяжести показатели достигли должных величин через 5 мес терапии. В группе больных тяжелой БА, несмотря на существенное улучшение параметров ФВД, они не достигли должных величин.

Полученные данные свидетельствуют о том, что регресс клинической картины опережал динамику функциональных показателей. Следовательно, субъективное улучшение самочувствия больного и выраженная положительная динамика клинических симптомов не являются достаточным основанием для коррекции

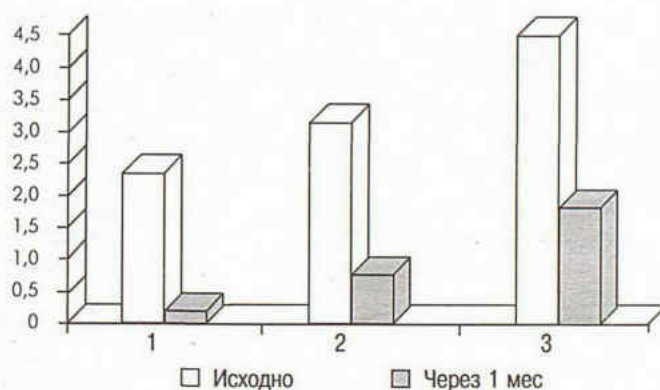


Рис.2. Динамика приступов удушья на фоне терапии бенакормом.

Таблица 6

Динамика параметров ФВД на фоне терапии бенакорт (M±m)

Параметр, % от должной	До лечения	1 мес	3 мес	5 мес
ОФВ ₁	68,2±2,7	79,2±1,2*	87,2±2,7*	87,4±3,1*
	65,3±1,7	70,4±2,1	77,2±1,6*	81,4±2,3*
	54,4±3,7	57,1±2,4	60,5±2,1	68,4±3,2*
ФЖЕЛ	70,1±4,5	79,9±3,1*	87,2±3,0*	89,2±2,5*
	70,2±4,3	76,4±1,4	79,8±2,1*	87,5±3,5*
	68,4±3,2	70,1±2,3	75,5±3,2	79,4±1,9*
МОС ₇₅	78,6±3,2	82,8±4,3	83,2±3,4	83,1±3,2
	65,6±2,3	67,8±4,2	68,9±2,3	69,5±2,4
	59,8±3,2	63,0±3,1	64,7±3,1	67,2±2,8
МОС ₅₀	69,7±3,1	73,7±2,7	75,6±2,3	76,8±2,4
	61,6±4,1	65,9±2,5	66,4±3,0	69,9±3,1
	53,2±3,5	57,3±2,5	57,9±3,1	59,9±1,7
МОС ₂₅	58,1±3,2	59,7±2,7*	72,6±3,2*	79,2±2,5*
	50,7±3,6	57,4±4,1	59,7±2,1*	68,2±1,6*
	46,2±3,3	46,5±2,9	49,7±3,1	57,2±1,7*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходом. В каждой колонке первый показатель ФВД — параметр больных легкой БА, второй — БА средней степени тяжести, третий — тяжелой БА.

проводимого базисного лечения ингаляционными ГКС. В соответствии со ступенчатым подходом базисная терапия может быть пересмотрена не ранее чем через 3 мес стабильной ремиссии, достижение которой позволяет осуществить переход на ступень вниз, т.е. уменьшить объем проводимого лечения. Наши сведения согласуются с данными других отечественных и зарубежных авторов [3,4,6].

В соответствии с планом обследования была проведена оценка переносимости бенакорта. Нами не обнаружены местные нежелательные явления в виде кандидоза и дисфонии. У 1 пациентки из-за резко выраженного кашля после ингаляции бенакорта

терапию пришлось отменить через 4 дня, несмотря на неоднократные объяснения правил приема ингаляции и попытки освоить технику ингаляции.

Выводы

1. Высокая эффективность отечественного ингаляционного ГКС бенакорт (на основе будесонида) у больных БА различной степени тяжести в период обострения и для поддерживающей терапии доказала возможность его использования в качестве базисного средства. Уменьшение объема терапии возможно после достижения устойчивой ремиссии заболевания длительностью не менее 3 мес, так как регресс клинических симптомов опережает динамику ФВД.
2. Использование принципов формулярной системы терапии БА в амбулаторных условиях позволяет контролировать течение заболевания, повысить качество жизни больных, снизить стоимость поддерживающей терапии в год одного больного БА легкой, средней и тяжелой степени тяжести в 2,2, 1,48, 1,71 раза соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.; 1997; т. 1: 4–9.
2. Емельянов А.В., Шевелев С.Э., Амосов В.И. и др. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикоидов у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1999; 1: 39–42.
3. Саликаева Ю.О., Волкова Л.И., Герент Е.А. и др. Эффективность фликсотиды у больных атонической бронхиальной астмой. Там же 2000; 3: 73–77.
4. Barnes P.J., Pederson S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (suppl.): S1–S53.
5. Global initiative for asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute. Publication number 95–3659, 1995.
6. Reed C.E. Aerosol glucocorticoid treatment of asthma. Adults. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141: 82–88.

Поступила 14.03.01

С.В. Лукьянов, А.С. Духанин, С.И. Огурцов, Ю.Б. Белоусов,
Е.В. Середа, О.Ф. Лукина, И.К. Волков

М-ХОЛИНОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИПРАТРОПИУМА БРОМИДА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ХРОНИЧЕСКОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

РГМУ, НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, Москва

M-CHOLINOLYTIC ACTION OF IPRATROPIUM BROMIDE IN CHILDREN SUFFERING
FROM BRONCHIAL ASTHMA OR CHRONIC PNEUMONIA

S.V. Lukianov, A.S. Dukhanin, S.I. Ogurtsov, Yu.B. Belousov, E.V. Sereda, O.F. Lukina, I.K. Volkov

Summary

Forty two children aged from 6 to 15 years (15 children with bronchial asthma and 27 ones with chronic pneumonia) were examined. All the children underwent a clinical inspection, lung function testing and a pharmacological test with ipratropium bromide. The IC₅₀ for M acetylcholine receptors of peripheral blood polymorphonuclear leucocytes and a simultaneous effect of ipratropium bromide on a stimulated Ca⁺² ion level in bronchoalveolar lavage fluid cells were studied in 14 children with bronchial asthma and 25 ones with chronic pneumonia.

M-cholinolytic effect of ipratropium bromide on the blood cells was found to appear in bronchial asthma children in less concentration compared with the chronic pneumonia ones. Ipratropium bromide reduced the stimulated calcium ion response of bronchoalveolar lavage fluid cells and improved the lung function parameters in both the groups. The increase in the lung function values was more in the bronchial asthma children than in chronic pneumonia ones and under the normal lung maturity than in chronic inflammation under a lung maturity defect. A correlation was noted between the increase in the lung function parameters and the decline of the Ca⁺² ion level in bronchoalveolar lavage fluid cells stimulated by ipratropium bromide.

Резюме

Обследованы 42 ребенка от 6 до 15 лет, в том числе 15 детей с бронхиальной астмой и 27 детей с хронической пневмонией. Всем детям проводились клиническое обследование, исследование ФВД и фармакологическая проба с ипратропиумом бромидом. У 14 детей с бронхиальной астмой и 25 детей с хронической пневмонией проводились определение IC₅₀ для М-холинорецепторов полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови, исследование стимулированной концентрации ионов кальция в клетках бронхоальвеолярной лаважной жидкости в отсутствии и присутствии ипратропиума бромидом.

Обнаружено, что у детей с бронхиальной астмой М-холинолитическое действие ипратропиума бромидом на клетки крови проявляется в меньшей концентрации, чем у детей с хронической пневмонией. У детей с бронхиальной астмой и с хронической пневмонией ипратропиум бромид вызывает снижение стимулированного кальциевого ответа в клетках бронхоальвеолярной лаважной жидкости и увеличение показателей ФВД. При этом прирост ОФВ₁ больше при бронхиальной астме, чем при хронической пневмонии, а также больше у детей без дефекта развития легких, чем у детей с хроническим бронхолегочным воспалительным процессом на фоне дефекта развития легких. Между приростом ОФВ₁ и снижением стимулированного уровня концентрации ионов кальция в клетках лаважной жидкости под действием ипратропиума бромидом отмечается корреляционная зависимость.

Холинергические механизмы, участвующие в развитии обструктивных заболеваний легких, связаны главным образом с блуждающим нервом, являющимся важным регулятором тонуса гладкой мускулатуры бронхов и продукции бронхиального секрета [3,4,11]. F.Caufield и соавт. в 1993 г. идентифицировали 5 типов М-холинорецепторов: М₁ — М₅. М₁-холинорецепторы находятся в коре головного мозга и парасимпати-

ческих ганглиях и участвуют в усилении ганглионарной передачи, М₂-холинорецепторы — в окончаниях холинергических нервов (постганглионарных волокон), а М₃-холинорецепторы локализованы на эффекторных клетках, т.е. первые 2 подтипа М-холинорецепторов участвуют главным образом в проведении импульсов в парасимпатических нервных структурах, тогда как рецепторы третьего подтипа участвуют в

активизации клеток-мишеней, которым адресованы эти импульсы, в частности гладкомышечных клеток бронхов, клеток подслизистых желез, эндотелиальных клеток легочных микрососудов. M_4 - и M_5 -холинорецепторы в бронхолегочной системе человека не обнаружены [3]. М-холинорецепторы находятся не только в ЦНС и периферических тканях, иннервируемых парасимпатическими нервами, но и в ряде неиннервируемых клеток. Так, по связыванию 3H -квинуклидинилбензилата М-холинорецепторы идентифицированы на мембранах эритроцитов, в нейтрофилах, лимфоцитах и тучных клетках. Данные М-холинорецепторы могут принимать участие в регуляции (активации) некоторых важнейших функций этих клеток, например хемотаксиса нейтрофилов и лимфоцитов, усилении цитотоксичности Т-лимфоцитов и выхода из лейкоцитов лизосомальных ферментов, высвобождении гистамина из тучных клеток, повышении синтеза ДНК и белка. Количество М-холинорецепторов клеток крови сопоставимо с таковым для рецепторов к другим медиаторам и составляет $3-8 \cdot 10^4$ на 1 клетку. Стимуляция М-холинорецепторов сопровождается мобилизацией внутриклеточного кальция и образованием цГМФ из ГТФ [1,6].

Об участии холинергических механизмов в регуляции тонуса бронхов свидетельствуют результаты многочисленных экспериментов, в которых стимуляция блуждающего нерва или введение М-холиномиметических веществ (ацетилхолин, метахолин, карбахолин) вызывали бронхоконстрикцию, а блокада *n. vagus* — умеренную бронходилатацию и снижение или устранение спазма бронхов. Бронхоспазм, наблюдаемый в обоих легких при унилатеральной стимуляции М-холинорецепторов или ветвей блуждающего нерва, является одним из доказательств рефлекторной регуляции тонуса бронхиальной мускулатуры. Повышение чувствительности дыхательных путей (развитие гиперреактивности бронхов) на фоне инфекционных заболеваний легких — известный клинический факт. Ацетилхолин и другие М-холиномиметики являются сильными стимуляторами секреции экзокринных желез, в том числе продуцирующих бронхиальную слизь. Аналогичное действие оказывает и стимуляция блуждающего нерва. Эти эффекты в значительной степени или полностью блокируются антихолинергическими препаратами [11,12].

В настоящее время при бронхообструктивном синдроме М-холинолитики системного действия практически не используются из-за серьезных побочных эффектов. Напротив, ингаляционные М-холинолитики, синтезированные в середине 70-х годов, находят все более широкое применение при бронхиальной астме и других бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом. К ним относятся ипратропиума бромид, тровентол, окситропиума бромид и тиотропиума бромид.

Ингаляционные М-холинолитики блокируют как пре-, так и постсинаптические М-холинорецепторы, являясь селективными конкурентными и обратимыми

антагонистами ацетилхолина. Вследствие чрезвычайно низкой абсорбции со слизистой оболочки они влияют почти исключительно на М-холинорецепторы дыхательных путей. Препараты этой группы предотвращают опосредованную ацетилхолином стимуляцию чувствительных волокон блуждающего нерва при действии различных факторов и подавляют рефлекторную бронхоконстрикцию. Они обладают бронхорасширяющим действием при бронхоспазме, вызванном ацетилхолином, карбахолином, аллергеном, уменьшают секрецию бронхиальных желез [3,5,10].

Ингаляционные М-холинолитики оказывают лечебный и профилактический эффект у больных бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести [4,9,10], уменьшают бронхообструктивный синдром у пациентов с поллинозами, острой и хронической пневмониями, хроническим обструктивным бронхитом и эмфиземой легких [2,11].

Эффективность антихолинергических препаратов у взрослых при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) выше, чем при бронхиальной астме [11]. При обострениях ХОБЛ ингаляционные М-холинолитики равны или превосходят по эффективности β_2 -адреномиметики. Механизм действия М-холинолитиков при ХОБЛ и хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях не исчерпывается влиянием на тонус гладкой мускулатуры. Существенную роль играет их влияние на секрецию бронхиальной слизи. Известно, что прямая или опосредованная холинергическая стимуляция вызывает отчетливую активацию подслизистых желез и секреторной функции бокаловидных эпителиальных клеток, что усиливает бронхиальную обструкцию. В этих условиях ингаляция М-холинолитиков, ограничивающая секрецию мокроты, может способствовать улучшению проходимости в периферических отделах бронхолегочной системы [11].

При ХОБЛ у взрослых, основными составляющими которой являются хронический обструктивный бронхит и эмфизема легких, бронхиальная обструкция обратима лишь частично. При хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях у детей преобладают иные механизмы бронхообструкции. Кроме стойких морфологических изменений (врожденно-наследственные дефекты развития бронхолегочной системы, пневмосклероз, бронхоэктазы, деформация бронхов, эмфизема), нарушение бронхиальной проходимости при хронических бронхолегочных заболеваниях в детском возрасте связано с воспалительным процессом, гиперсекрецией мокроты, снижением мукоцилиарного клиренса. Большое значение имеет бронхоспастический компонент, обусловленный рефлекторными и аллергическими механизмами [7,8]. В связи с этим, является актуальным сравнительное изучение эффективности антихолинергических препаратов при хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях и бронхиальной астме у детей. Хотя антихолинергические препараты

оказывают меньший эффект по сравнению с β_2 -агонистами при патологических процессах, затрагивающих преимущественно мелкие бронхи, их место в лечении бронхиальной астмы и бронхоспастического синдрома окончательно не определено [2,5]. Поэтому для выработки научно обоснованных показаний к назначению ингаляционных М-холинолитиков при бронхообструктивных заболеваниях у детей и совершенствования терапевтической тактики необходимы дальнейшие исследования.

Обследованы 42 ребенка от 6 до 15 лет, в том числе 15 детей с atopической бронхиальной астмой (БА) средней тяжести и 27 детей с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями (ХНВБЛЗ) — хронической пневмонией. Из числа пациентов с ХНВБЛЗ у 15 детей хроническая пневмония (ХП) сформировалась в результате неблагоприятного исхода острых пневмоний, у 12 детей хронический бронхолегочный воспалительный процесс развился на фоне врожденно-наследственного дефекта развития легких (ХП+ДРЛ).

Всем детям проводилось клиническое обследование, ФВД и выполнялась фармакологическая проба с ингаляционным М-холинолитиком ипратропиума бромидом (Атровент® фирмы "Берингер Ингельхайм фарма", Австрия). У 14 детей с БА и 25 детей с ХНВБЛЗ проводилось исследование IC_{50} (концентрация антагониста, в которой он на 50% уменьшает связывание агониста с рецепторами) для М-холинергических рецепторов полиморфно-ядерных лейкоцитов (M_3 -холинорецепторов), исследование стимулированной концентрации ионов кальция в клетках бронхоальвеолярной лаважной жидкости в отсутствии и присутствии ипратропиума бромида.

Исследование функции внешнего дыхания

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД)числяли по кривой поток-объем форсированного выдоха на приборе "Мастер-Скрин" (фирма "Егер", Германия). Определяли форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно (ИТ), пиковую скорость форсированного выдоха (ПСВ), мгновенную объемную скорость в точках прохождения кривой через ординаты, соответствующие 25%, 50% и 75% жизненной емкости легких (МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅). Полученные данные выражали в % от должных величин. Выполняли фармакологическую пробу с ипратропиума бромидом. Она считалась положительной, если прирост ОФВ₁ составлял более 15%.

Исследование М-холинергических рецепторов полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови

Утром натощак из локтевой вены собирали 10 мл крови в пробирку с 1 мл 2,7% раствора Na_2EDTA ,

предотвращающего свертывание. После тщательного перемешивания кровь центрифугировали при 200 g в течение 5 мин. Клеточную взвесь получали с помощью гемолитической жидкости — 0,083% раствор аммония хлорида с добавлением 0,04 г/л ЭДТА (pH 7,2–7,4). Гемолиз проводили следующим образом: к оставшемуся после удаления плазмы осадку клеток добавляли 5 мл гемолитической жидкости на 30 с, постоянно перемешивая содержимое пробирки. Затем добавляли 5–6 мл среды 199, центрифугировали при 200 g в течение 10 мин, надосадочную жидкость сливали, осадок тщательно взбалтывали. С целью удаления оставшихся эритроцитов к осадку клеток добавляли 1 мл гемолитической жидкости на 3–5 с. Гемолиз прекращали, добавляя 10 мл среды 199 и центрифугируя в течение 10 мин. После удаления надосадочной жидкости к осадку клеток добавляли 0,3–0,4 мл среды 199. Полученную таким образом клеточную суспензию использовали в дальнейших исследованиях.

Жизнеспособность выделенных полиморфно-ядерных лейкоцитов определяли методом витального окрашивания клеток трипановым синим, который обладает способностью прокрашивать только погибшие лейкоциты. В соотношении 1:1 суспензию клеток смешивали с 0,2% раствором трипанового синего, приготовленного в HEPES-буфере и через 40 с под микроскопом подсчитывали число окрашенных и неокрашенных клеток. Жизнеспособность оценивали в % по формуле: (число неокрашенных клеток/общее число клеток) · 100%. Количество жизнеспособных клеток составляло не менее 95–96%.

Для оценки связывающей способности М-холинорецепторов полиморфно-ядерных лейкоцитов применялся радиолигандный метод, основанный на конкурентном связывании 3H -квинуклидинилбензилата (3H -QNB) с немечеными лигандами.

Полиморфно-ядерные лейкоциты инкубировали при 37°C в течение 15 мин с М-холиномиметиком 3H -QNB в отсутствие и в присутствии возрастающих концентраций ипратропиума бромида (5–100 мкМ). Определяли показатель IC_{50} (нмоль/л = нМ) для М-холинорецепторов. Чем ниже его значение, тем эффективнее взаимодействие ипратропиума бромида с М-холинорецепторами, т.е. тем в меньшей концентрации проявляется его М-холинолитическое действие. Для регистрации радиоактивности образец на фильтре помещали в 5 мл сцинтилляционной жидкости. Ее состав: PPO (2,5-дифенилоксазол) — 4 г, ROROP (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 "Intertechnique" (Франция).

Исследование стимулированной концентрации ионов кальция в клетках лаважной жидкости

Для выделения клеток из смыва бронхов лаважную жидкость в объеме 10 мл помещали в HEPES-

буфер. Полученную суспензию фильтровали через капроновую сетку и отмывали в *HEPES*-буфере, центрифугируя в течение 10 мин при 800 g. Затем концентрацию клеток доводили до $10\text{--}20 \cdot 10^6$ в 1 мл, определяя их число в камере Горяева.

Внутриклеточную концентрацию ионов кальция (в нМ) исследовали с помощью флуоресцентного индикатора ФУРА-2/АМ. Определяли кальциевый ответ клеток, выделенных из лаважной жидкости, на агонист М-холинорецепторов бетанехол в концентрации 10^{-5} М в отсутствие (Ca^{2+}_o) и в присутствии М-холиноблокатора ипратропиума бромида ($\text{Ca}^{2+}_{\text{иб}}$) в конечной концентрации 10^{-4} М.

К образцу клеток объемом 3 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 *HEPES*-буфером следующего состава: NaCl — 140 мМ, KCl — 5 мМ, MgSO_4 — 1 мМ, глюкоза — 5 мМ, Na_2HPO_4 — 1 мМ, CaCl_2 — 1 мМ, *HEPES* — 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:

$$\text{Ca}^{2+} = K_d \cdot (R - R_{\text{мин}}) / (R_{\text{макс}} - R_{\text{мин}}),$$

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 $R_{\text{макс}}$ и $R_{\text{мин}}$ необходимо соблюсти условие, когда практически весь зонд находится в связанном и свободном состоянии соответственно. Для определения $R_{\text{макс}}$ цитоплазматическую мембрану лейкоцитов, содержащихся в среде с насыщающей для ФУРА концентрацией ионов кальция (более 1000 Кд), разрушали 40 мкМ дигитонином. $R_{\text{мин}}$ определяли, добавляя после этого 5 мМ MnCl_2 , который вытесняет ионы кальция из комплекса с красителем.

При исследовании М-холинорецепторов полиморфно-ядерных лейкоцитов обнаружено (табл.1), что у детей с БА имеется статистически достоверное снижение IC_{50} по сравнению с тем же показателем у детей с ХНВБЛЗ, т.е. у детей с БА требовалась меньшая концентрация М-холиноблокатора ипратропиума бромида для уменьшения на 50% связывания М-холиномиметика $^3\text{H-QNB}$ с полиморфно-ядерными лейкоцитами периферической крови. Другими словами, у детей с БА М-холинолитическое действие

Таблица 1

Функциональное состояние М-холинорецепторов полиморфно-ядерных лейкоцитов крови и клеток лаважной жидкости у детей с бронхообструктивными заболеваниями и влияние на него ипратропиума бромида

Заболевание	IC_{50} для М-холинорецепторов, нМ	Ca^{2+}_o , нМ	$\text{Ca}^{2+}_{\text{иб}}$, нМ	p_2
БА (n=14):				
M	23,4	230,8	178,3	0,007
SD	11,0	20,5	16,7	
mt	6,2	20,1	16,3	
ХНВБЛЗ (n=25):				
M	33,04	230,6	182,9	0,002
SD	11,4	36,1	27,3	
mt	4,5	21,4	16,2	
p_1	0,0496	0,382	0,193	p

Примечание. Здесь и в табл.2–4: M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение, mt — доверительный интервал, p — уровень значимости отличий исходных показателей в группах детей с БА и ХНВБЛЗ (p_1) и концентрации Ca^{2+} до и после ингаляции ипратропиума бромида (p_2).

ипратропиума бромида проявлялось в меньшей концентрации, т.е. его способность блокировать М-холинорецепторы у детей с БА выше.

Стимулированный М-холиномиметиком бетанехолом уровень концентрации ионов кальция в клетках бронхоальвеолярной лаважной жидкости в присутствии ипратропиума бромида достоверно снижался как у детей с БА, так и у детей с ХНВБЛЗ (см. табл.1). Это является проявлением М-холинолитического действия ипратропиума бромида и биохимическим маркером его эффективности. Существенных отличий между двумя группами детей здесь не обнаружено.

По исходным показателям ФВД между группами детей с БА и ХНВБЛЗ значимых отличий не было (табл.2). Однако внутри группы пациентов с ХНВБЛЗ у детей с хроническим бронхолегочным воспалительным процессом на фоне дефекта развития легких показатели МОС, особенно в мелких бронхах, были достоверно ниже, чем у остальных детей.

После фармакологической пробы (ингаляции ипратропиума бромида) у детей с БА и с ХНВБЛЗ отмечалось статистически значимое увеличение ОФВ_1 , ИТ, ПСВ, МОС_{25} , МОС_{50} и МОС_{75} (табл.3). Из них у детей с ХП без дефекта развития легких достоверно увеличивались ОФВ_1 , ИТ, МОС_{50} и МОС_{75} , а у детей с хроническим бронхолегочным воспалительным процессом на фоне дефекта развития легких отмечалось значимое улучшение показателей ИТ, ПСВ, МОС_{25} и МОС_{50} .

При этом прирост ОФВ_1 был достоверно более выраженным у детей с БА, чем у детей с ХНВБЛЗ. В группе детей с ХНВБЛЗ прирост ОФВ_1 был достоверно больше у детей с хронической пневмонией без

Таблица 2

Сравнение исходных показателей ФВД

Заболевание	Показатели ФВД, % к должному						
	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ИТ	ПСВ	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅
БА (n=15):							
M	97,5	94,9	97,2	89,4	76,7	66,7	61,2
SD	18,6	21,0	12,3	19,9	24,9	23,4	25,9
mt	9,4	10,6	6,2	10,1	12,6	11,8	13,1
ХНВБЛЗ (n=27):							
M	82,5	81,5	98,0	81,3	72,6	64,6	59,5
SD	20,3	25,5	13,4	23,8	28,5	28,4	35,0
mt	7,6	9,6	5,1	9,0	10,7	10,7	13,2
p	0,584	0,099	0,857	0,284	0,647	0,818	0,870
ХП (n=15):							
M	85,7	87,8	102,3	88,2	82,1	75,9	73,7
SD	23,0	27,2	11,6	20,9	26,7	27,9	38,1
mt	11,6	13,8	5,8	10,6	13,5	14,1	19,3
ХП+ДРЛ (n=12):							
M	78,6	73,7	92,6	72,8	60,7	50,6	41,7
SD	15,4	20,5	13,7	24,5	26,0	22,0	19,6
mt	8,7	11,6	7,7	13,9	14,7	12,5	11,1
p	0,384	0,163	0,065	0,101	0,055	0,021	0,018

дефекта развития легких, чем у детей с хроническим бронхолегочным воспалительным процессом на фоне дефекта развития легких (табл.4).

Таблица 4

Сравнение прироста ОФВ₁ при различных заболеваниях после ингаляции ипратропиума бромид

Заболевание	ΔОФВ ₁ , мл	ΔОФВ ₁ , %
БА (n=15):		
M	142,0	8,0
SD	201,5	11,2
mt	102,0	5,7
ХНВБЛЗ всего (n=27):		
M	98,1	3,1
SD	139,3	4,3
mt	52,5	1,6
p	0,423	0,028
ХП (n=15):		
M	154,0	4,5
SD	152,0	4,6
mt	76,9	2,3
ХП+ДРЛ (n=12):		
M	28,3	1,4
SD	77,4	3,2
mt	43,8	1,8
p	0,0095	0,037

При индивидуальной оценке прироста ОФВ₁ констатируется, что положительные пробы на ингаляцию ипратропиума бромида наблюдались у 6 детей с БА и 6 детей с ХНВБЛЗ (ХП без дефекта развития легких), у которых клинически отмечался выраженный бронхообструктивный синдром.

Выявлена корреляционная зависимость между приростом ОФВ₁ и снижением стимулированного уровня концентрации ионов кальция в клетках лаважной жидкости под действием ипратропиума бромида ($r=-0,44$).

Выводы

1. У детей с бронхиальной астмой М-холинолитическое действие ипратропиума бромида на клетки крови проявляется в меньшей концентрации, чем у детей с хронической пневмонией. У детей с бронхиальной астмой и у детей с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями ипратропиума бромид вызывает снижение стимулированного кальциевого ответа в клетках бронхоальвеолярной лаважной жидкости и увеличение показателей ФВД. При этом прирост ОФВ₁ больше при бронхиальной астме, чем при хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях. В группе пациентов с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями прирост ОФВ₁ менее выражен у детей с дефектом развития

Влияние ингаляции ипратропиума бромида на показатели ФВД

Статистический показатель	Показатели ФВД, % к должному						
	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ИТ	ПСВ	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅
БА — исходные показатели (n=15)							
M	97,5	94,9	97,2	89,4	76,7	66,7	61,2
SD	18,6	21,0	12,3	19,9	24,9	23,4	25,9
mt	9,4	10,6	6,2	10,1	12,6	11,8	13,1
БА — после ингаляции ипратропиума бромида (n=15)							
M	100,2	102,9	102,0	97,2	92,8	81,5	76,2
SD	17,9	23,6	10,8	21,4	25,9	28,2	32,2
mt	9,1	12,0	5,5	10,8	13,1	14,3	16,3
p	0,36	0,02	0,00005	0,02	0,003	0,0048	0,006
ХП — исходные показатели (n=15)							
M	85,7	87,8	102,3	88,2	82,1	75,9	73,7
SD	23,0	27,2	11,6	20,9	26,7	27,9	38,1
mt	11,6	13,8	5,8	10,6	13,5	14,1	19,3
ХП — после ингаляции ипратропиума бромида (n=15)							
M	87,3	92,3	105,8	93,0	87,9	88,4	89,5
SD	20,8	25,6	12,3	19,5	23,6	31,8	44,8
mt	10,5	12,9	6,2	9,9	11,9	16,1	22,7
p	0,46	0,003	0,000	0,155	0,095	0,003	0,001
ХП+ДРЛ — исходные показатели (n=12)							
M	78,6	73,7	92,6	72,8	60,7	50,6	41,7
SD	15,4	20,5	13,7	24,5	26,0	22,0	19,6
mt	8,7	11,6	7,7	13,9	14,7	12,5	11,1
ХП+ДРЛ — после ингаляции ипратропиума бромида (n=12)							
M	77,6	75,1	95,9	78,9	67,3	57,3	48,2
SD	14,9	19,8	14,2	21,5	26,7	26,0	27,6
mt	8,4	11,2	8,1	12,1	15,1	14,7	15,6
p	0,303	0,168	0,011	0,033	0,013	0,005	0,124
ХНВБЛЗ всего — исходные показатели (n=27)							
M	82,5	81,5	98,0	81,3	72,6	64,6	59,5
SD	20,3	25,5	13,4	23,8	28,5	28,4	35,0
mt	7,6	9,6	5,1	9,0	10,7	10,7	13,2
ХНВБЛЗ всего — после ингаляции ипратропиума бромида (n=27)							
M	83,0	84,6	101,4	86,7	78,7	74,6	71,1
SD	19,1	24,7	14,1	21,6	27,0	33,2	43,3
mt	7,2	9,3	5,3	8,1	10,2	12,5	16,3
p	0,72	0,0011	0,0016	0,0146	0,0052	0,0001	0,0004

Примечание. p — уровень значимости отличий (достоверность различий показателей ФВД до и после ингаляции ипратропиума бромида определяли с помощью непараметрического парного U-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни при уровне значимости $\alpha=0,05$).

легких. Между приростом ОФВ_1 и снижением стимулированного уровня концентрации ионов кальция в клетках лаважной жидкости под действием ипратропиума бромидом отмечается корреляционная зависимость.

2. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность ипратропиума бромидом, связанную с блокированием М-холинорецепторов, как при бронхиальной астме, так и при хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях (хронической пневмонии) и более выраженный биохимический и функциональный М-холинолитические эффекты ипратропиума бромидом у детей с бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдонин Т.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. М.; 1984.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.; 1997.
3. Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.; 1997; т.1: 432.
4. Гембицкий Е.В., Печатников Л.И. Нарушения холинергической регуляции у больных бронхиальной астмой. Тер. арх. 1986; 4: 9–13.
5. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л.; 1989.
6. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы. М.; 1999.
7. Середа Е.В., Рачинский С.В., Катосова Л.К. и др. Механизм бронхиальной обструкции у детей при хронических бронхолегочных заболеваниях. В кн.: VII Российский нац. конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1997. 390.
8. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб; 1995.
9. Хадарцев А.А., Шварц Г.Я., Даниляк И.Г. Возможности антихолинергического препарата тровентола в лечении и диагностике бронхиальной астмы. Тер. арх. 1991; 3: 85–87.
10. Цой А.Н., Кулес В.Г., Беликова Т.М. и др. Фармакодинамические эффекты тровентола. В кн.: Новые лекарственные препараты. М.; 1991. 40–48.
11. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.; 1999.
12. Gross N.J. (ed.) Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. London; 1993.

Поступила 05.02.02

Обзоры

© ЦОЙ А.Н., 2002

УДК 615.233.035

А.Н.Цой

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ФОРАДИЛА (ФОРМОТЕРОЛА ФУМАРАТ)

ММА им. И.М.Сеченова

Селективный β_2 -адреностимулятор (β_2 -АС) длительного действия (β_2 -АСдл) формотерол (форадил) ("Новартис", Швейцария) широко применяется для лечения больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Препарат синтезирован в 1986 г. и был первоначально предназначен для перорального применения. При пероральном приеме длительность бронхолитического эффекта формотерола была непродолжительной и мало отличалась от продолжительности действия сальбутамола. Однако при назначении в виде ингаляций оказалось, что формотерол способен вызывать расширение бронхов продолжительностью до 8 ч [25].

Фармакокинетика. Исследование фармакокинетики однократной ингаляции формотерола в дозе 120 мкг у 12 добровольцев выявило, что после ингаляции примерно 65% препарата всасывается легкими, поэтому его концентрация в крови начинает быстро увеличиваться и уже через 5 мин после ингаляции

достигает максимального уровня (1-й пик) [3]. Вместе с тем при использовании аэрозольного ингалятора в дыхательные пути обычно попадает не более 15% от ингаляционной дозы, а примерно 80% проглатывается и всасывается из ЖКТ. Благодаря этому через 2 ч после ингаляции концентрация препарата в крови вновь возрастает (2-й пик), и в это же время отмечается проявление максимального бронхолитического эффекта формотерола [12,17,18]. Формотерол в плазме крови на 61–64% связывается с белками, поэтому период его полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 1,7 до 2,3 ч. Метаболизм этого лекарственного средства происходит в печени и включает 2 этапа. В метаболизме формотерола принимают участие несколько изоферментов системы цитохрома Р-450. Выработка этих изоферментов в организме подвержено существенным индивидуальным колебаниям [34], которые определяются генетически (полиморфизм). Поэтому метаболизм формотерола и скорость его элиминации

в организме подвержены индивидуальным колебаниям. Кроме того, ряд лекарственных средств таких, как аймалин, кетотифен, флюоксетин, хинидин, способны ингибировать СУР 2Д6, благодаря чему метаболизм формотерола замедляется. Сам формотерол не вызывает изменения активности цитохромов и не ингибирует метаболизм других препаратов. Помимо метаболизма в печени около 24% экскретируется с мочой [12].

Фармакодинамика. Клинические исследования показали, что для формотерола свойственно быстрое (не уступающее сальбутамолу) начало бронхолитического действия [6]. Бронхолитическое действие формотерола пропорционально ингалируемой дозе, что позволяет корректировать дозу препарата в зависимости от степени тяжести бронхоспазма у больного. Бронхолитический эффект после ингаляции 12 и 24 мкг формотерола был сопоставим с ингаляцией 400 мкг сальбутамола. Максимальное действие достигалось в течение 2 ч после ингаляции формотерола [37]. В ходе исследований у больных бронхиальной астмой оказалось, что формотерол одинаково эффективен при назначении в виде сухой пудры через турбухалер и аэролайзер [26]. Другое исследование выявило различие в локализации эффекта формотерола по сравнению с сальбутамолом: формотерол действует на центральные и периферические дыхательные пути, в то время как сальбутамол оказывает преимущественное действие на периферические [14]. При сравнении действия формотерола и сальметерола (β_2 -агонист длительного действия) у 30 больных со стабильной бронхиальной астмой оказалось, что степень бронхолитической активности и продолжительность действия одинаковы у обоих препаратов. В частности, бронхолитическое действие формотерола продолжалось $11,1 \pm 2,3$ ч, а сальметерола $10,8 \pm 2,9$ ч. Таким образом, у больных со стабильной астмой среднетяжелого течения продолжительность действия формотерола и сальметерола превышает длительность эффекта большинства известных β_2 -АС короткого действия. Однако формотерол значительно отличался от сальметерола по началу действия: после ингаляции формотерола изменение показателей бронхиальной проходимости (снижение удельного сопротивления дыхательных путей — $sRaw$) и увеличение ОФВ₁ наблюдались через $1,5 \pm 1,1$ и $34,7 \pm 10,3$ мин, в то время как улучшение бронхиальной проходимости после ингаляции сальметерола наступало значительно позже — через $12,9 \pm 9,7$ и $52,7 \pm 58,3$ мин соответственно [31]. Таким образом, формотерол оказывает быстрый — в течение первых минут ингаляции — бронхолитический эффект, а действие сальметерола начинается медленно и только через 30 мин наблюдается достоверное увеличение ОФВ₁ [17,31]. Эти различия в фармакодинамике β_2 -АСдд определяются характером их физико-химического взаимодействия с мембраной клеток и β_2 -адренорецепторами (β_2 -АР), а также активностью агониста [2, 3].

Липофильность является ключевым фактором, определяющим степень проникновения молекулы β_2 -АС через мембраны клеток и их взаимодействия с β_2 -АР. После ингаляции β_2 -АС создается высокая концентрация препарата в дыхательных путях. Согласно гипотезе "диффузионной микрокинетики" [3], высоко гидрофильный сальбутамол распределяется по поверхности мембран клеток, где вступает в прямое взаимодействие с активной стороной β_2 -АР, которая расположена поверхностно. Это обеспечивает быстрое начало действия препарата, затем путем диффузии препарат легко удаляется в водную среду, что и определяет кратковременность его действия. В случае ингаляции сальметерола — высоколипофильного β_2 -АС, превосходящего в 10 000 раз липофильность сальбутамола, молекулы сальметерола быстро проникают в мембрану клеток, так что на одну оставшуюся во внеклеточной области молекулу сальметерола приходится 20 000 молекул, проникших благодаря своей липофильности в мембрану клетки. Поэтому во внешней водной среде остается очень малое количество молекул [2], которое не способно эффективно активизировать β_2 -АР, с чем и связано медленное начало действия препарата. Поступившие в липидный бислой клеточной мембраны молекулы препарата формируют своего рода депо сальметерола, откуда они медленно продвигаются к β_2 -АР и постепенно их активизируют в течение длительного времени. Кроме того, боковая цепочка сальметерола может длительно прикрепляться к β_2 -АР [20].

В случае формотерола, который имеет промежуточную липофильность, создается разделительное равновесие, когда в водной фазе содержится достаточное количество молекул, чтобы быстро активизировать β_2 -АР и обеспечить быстрое начало действия, а другая фракция ингалируемого препарата задерживается, накапливается в липидном слое мембраны и впоследствии медленно высвобождается из нее, обеспечивая длительное действие формотерола [2].

Так как формотерол оказывает быстрый бронхолитический эффект, его, как и сальбутамол, можно применять для купирования приступов удушья у больных астмой и ХОБЛ [13,32]. По длительности действия препарат относится к β_2 -АС длительного действия (до 12 ч), обладающему способностью эффективно купировать симптомы ночной астмы [36]. Препарат показан для профилактического применения у больных и бронхиальной астмой и ХОБЛ [9,39] наравне с сальметеролом [15].

Формотерол имеет высокое сродство к β_2 -рецептору, благодаря чему обладает свойствами полного агониста, и связывается с рецептором обратимо, в то время как сальметерол в большей степени связывается с рецептором необратимо и действует как частичный агонист, т.е. не вызывает максимального эффекта [21]. Таким образом, влияние формотерола на рецептор проявляется сильнее, чем у сальметерола [3].

Механизм действия β_2 -АС. Активация β_2 -АР происходит при его связывании с β_2 -АС через активацию аденилатциклазы и увеличение уровня цАМФ [1,7,23]. В свою очередь цАМФ активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу, фосфоорилазу С и ионные каналы, что в сумме вызывает фармакологический ответ, в том числе и расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей. Предполагают, что цАМФ снижает трансмембранный транспорт и уменьшает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , что не позволяет миофибриллам полноценно сокращаться [20,21].

Десенситизация и снижение регуляции (down-regulation). Регулярный прием β_2 -АС может приводить к снижению чувствительности (десенситизации) β_2 -АР дыхательных путей с изменением или исчезновением бронхолитического эффекта.

Данный процесс является саморегулирующимся, направленным на предотвращение сверхстимуляции рецептора в случае чрезмерного применения β_2 -АС [7,8,27]. В механизме развития десенситизации выделяют 3 этапа: разобщение β_2 -рецептора с аденилатциклазой, интернализацию (погружение в цитоплазму разбегиненных рецепторов) и их деградацию под действием протеолитических ферментов [20]. Глубина этого процесса зависит от степени и длительности взаимодействия β_2 -АР с β_2 -АС: выделяют кратковременную десенситизацию (или тахифилаксия), в результате которой происходит "несцепление" или разобщение β_2 -рецептора с аденилатциклазой [8]. Этот процесс является быстро проходящим и может быть обратимым в течение нескольких минут после удаления β_2 -АС. Длительная десенситизация, или толерантность, относится к более серьезной проблеме и появляется при длительном, от нескольких дней или недель, применении β_2 -АС. При этом происходит снижение количества активных рецепторов и их исчезновение с поверхности, в связи с чем восстановление чувствительности к действию β_2 -АС появляется только с синтезом новых β_2 -АР [8, 28]. Относительно частоты или значимости развития десенситизации при применении β_2 -АС существуют различные мнения. Развитие толерантности было продемонстрировано у 12 больных бронхиальной астмой, регулярно принимавших β_2 -АС короткого действия (тербуталин в дозе 500 мкг 4 раза в день) на протяжении 7 дней, у которых при повторном тесте значительно снижался эффект тербуталина по сравнению с исходным состоянием [24,29]. Одни авторы не наблюдали снижения в ответе или развитии тахифилаксии при регулярном приеме формотерола длительностью до 1 года [6], в то время как другие авторы считают, что у больных, регулярно принимающих β_2 -АСдд, бронхорасширяющий ответ к повторным ингаляциям β_2 -АС короткого действия со временем может ослабевать из-за десенситизации и занятости β_2 -АР на протяжении 24 ч [19,22,32]. Это было показано в исследовании, где сальметерол и формотерол вызывали достоверный антагонизм к сальбутамолу-

дуцируемой бронходилатации. Тест проводился через 1 ч после ингаляции сальбутамола в дозе 400 и 1600 мкг у 16 больных бронхиальной астмой, до этого за 12 ч принимавших однократно ингаляции сальметерола и формотерола [5]. Авторы считают, что это можно связать с продолжительной занятостью β_2 -АР длительно действующими β_2 -АС или развитием тахифилаксии. Считают, что при купировании тяжелого обострения у больных астмой, регулярно принимавших β_2 -АС длительного действия, врачу следует проявлять осторожность в связи с возможной потребностью назначения таким больным более высоких доз сальбутамола [24].

В связи с тем что обычно все больные с персистирующей астмой и в стабильном состоянии принимают ингаляционные стероиды, то практическая значимость процесса десенситизации не столь очевидна. У больных со стабильной астмой внутривенное введение гидрокортизона быстро, в течение 1 ч, ликвидировало десенситизацию, индуцированную регулярным лечением формотеролом [35]. Более того, имеются данные, что под влиянием системных ГКС может быстро наступить обратное развитие снижения регуляции β_2 -АР не только у больных астмой, но и у здоровых добровольцев, принимавших β_2 -АС [10]. В то же время применение ингаляционных ГКС не препятствует развитию толерантности к бронхопротективному эффекту β_2 -АС длительного действия — формотеролу [40] и сальметеролу [41].

В настоящее время существуют сведения о том, что при воздействии формотеролом увеличивается количество глюкокортикоидных рецепторов [33], помимо того, что под влиянием ГКС происходит увеличение чувствительности и синтез новых β_2 -АР. Эти данные служат прямым обоснованием для совместного назначения формотерола и ингаляционных ГКС у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ [9,38]. В настоящее время пересмотрено применение β_2 -АСдд у больных астмой; их рекомендуют назначать начиная с легкой степени персистирующей астмы. При назначении формотерола в комбинации с ингаляционными ГКС доза последних может быть уменьшена на 50%. В случае неудовлетворительного контроля симптомов астмы и необходимости усиления противовоспалительной терапии лечение астмы рекомендуют также дополнить β_2 -АСдд [38]. Комбинированная терапия формотеролом с ингаляционными стероидами лучше контролирует ночные симптомы астмы, улучшает качество жизни больных, обеспечивает большее количество дней свободных от симптомов заболевания, уменьшает частоту и тяжесть обострений.

Фармакологические эффекты. Помимо выраженного и длительного бронхолитического действия, формотерол ингибирует активированное аллергеном высвобождение медиаторов воспаления, оказывает профилактический эффект на гистамининдуцированный бронхоспазм [21]. Формотерол в отличие от β_2 -АС

короткого действия подавляет не только острый бронхоспазм у больных бронхиальной астмой, но также подавляет позднюю фазу этого процесса (до 12 ч) [30]. Кроме того, формотерол ингибирует или уменьшает высвобождение из тучных клеток гистамина, лейкотриенов и, возможно, уменьшает высвобождение цитокинов. Все эти данные дают возможность предположить наличие у препарата эффекта стабилизации тучных клеток [9,21]. Формотерол вызывает расслабление бронхов всех калибров, повышает секрецию воды в бронхиальный просвет, увеличивает мукоцилиарный транспорт, подавляет бронхоспастические эффекты медиаторов воспаления — гистамина, лейкотриенов, простагландинов, а также подавляет высвобождение гистамина и других медиаторов из тучных клеток [4]. Кроме того, препарат уменьшает проницаемость сосудов в легких.

Нежелательные (сердечно-сосудистые) эффекты. У здоровых добровольцев прием формотерола внутрь в интервале от 20 до 300 мкг вызывал увеличение ЧСС и снижение АД [12]. Сердечно-сосудистые эффекты от повторных доз ингалируемого формотерола 24 мкг, салбутамола 400 мкг и фенотерола 400 мкг наблюдали у 12 добровольцев. При этом оказалось, что инотропный, хронотропный и электрофизиологические эффекты формотерола были одинаковыми с эффектами после ингаляции салбутамола, но более продолжительными после формотерола и менее выраженными, чем после фенотерола. Все 3 препарата достоверно увеличивали ЧСС, интервал QTc и снижали диастолическое АД. У больных, принимавших формотерол в дозе 12, 24, 48 и 96 мкг в виде сухой пудры, только при больших дозах наблюдалось увеличение ЧСС и удлинение интервала QTc [11].

Анализ кардиальных эффектов при применении формотерола в дозе 12 и 24 мкг 2 раза в день в виде сухой пудры через аэролайзер в течение 1 года в двух исследованиях с плацебо, включавших 1231 больного ХОБЛ, показал, что профиль безопасности обоих доз препарата не отличался от плацебо [16]. Одинаковой была частота кардиальных нежелательных эффектов: 6,4% (12 мкг), 7,1% (24 мкг) и 6% случаев на плацебо. Не было выявлено разницы в содержании E^+ в плазме крови.

Заключение

Формотерол является селективным β_2 -агонистом длительного действия, отличающимся от салметерола быстрым началом бронхолитического эффекта. Поэтому препарат применяется как для длительной профилактической, базисной, терапии больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, так и для экстренной терапии с целью купирования приступов удушья. Назначение формотерола больным с персистирующей астмой лучше контролирует симптомы бронхообструкции даже при назначении меньших доз ингалиционных ГКС, уменьшает частоту и тяжесть обострений ХОБЛ. Про-

филь безопасности формотерола в дозе 12 и 24 мкг 2 раза не отличается от применения плацебо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цой А.Н., Архипов В.В. Клиническая фармакология современных стимуляторов β_2 -адренергических рецепторов. Клин. фармакол. и тер. 2000; 9 (5): 40–47.
2. Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? Eur. Respir. J. 1994; 7: 569–578.
3. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism and mechanism of long duration of a highly potent and selective β_2 -adrenoceptor agonist bronchodilator. Life Sci. 1992; 52: 2145–2160.
4. Aziz I., Wilson A.M., Lipworth B.J. Effect of formoterol (FM) and Budesonide (BUD) alone or in combination (FM+BUD) on inflammatory markers in asthmatic adults (abstract). Eur. Respir. J. 1999; 14 (suppl. 30): 423 s.
5. Aziz I., Dempsey O. J., Sims E.I. et al. In vivo effect of albuterol on methacholine contracted bronchi in the presence of salmeterol and formoterol (abstract). Ibid. 529s.
6. Arvidsson P., Larsson S., Lofdahl G.G. et al. Inhaled formoterol during one year in asthma: a comparison with salbutamol. Ibid. 1991; 4: 1168–1173.
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 2-agonists and steroids on β_2 -adrenoceptors. Eur. Respir. Rev. 1998; 8 (55): 210–215.
9. Bartow R.A., Brogden R.N. Formoterol. An update of its pharmacological and therapeutic efficacy in the management of asthma. Drugs 1998; 55 (2): 303–322.
10. Brodde O.E., Home U., Egerzegi S. et al. Effects of prednisolone on β_2 -adrenoceptors in asthmatic patients receiving β_2 -bronchodilators. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1988; 34: 145–150.
11. Burgess C., Ayson M., Rajasingham S. et al. The cardiovascular and metabolic effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma (abstract). Eur. Respir. J. 1994; 7 (suppl.): 18.
12. Butter J.J., Van den Berg B.T.J., Portier E.R.J.G. et al. Determination by HPLC with electrochemical detection of formoterol enantiomers in urine of healthy human subjects after single dose racemic inhalations (abstract). Pharm. Wld Sci. 1995; 26 (suppl. 17): D6.
13. Centanni S. et al. Onset of action of single doses of formoterol administered via Turbuhaler (F) in patients with partially reversible COPD (abstract). Eur. Respir. J. 2000; 16 (suppl. 31): 275s.
14. Corvaja E., Giacobbe C., Girbino G. Bronchial response to salbutamol versus formoterol assessed by respiratory impedance (abstract). Allergy 1996; 51 (suppl. 70): 79.
15. Dahl R., Earnshaw J.S., Palmer J.B.D. Salmeterol: a four week study of a long-acting beta-adrenoceptor agonist for the treatment of reversible airways disease. Eur. Respir. Dis. 1991; 4: 1178–1184.
16. Dahl R. et al. The cardiac safety profile of formoterol dry powder is similar to placebo in patients with COPD (abstract). Eur. Respir. J. 2000; 16 (suppl. 31): 51s.
17. Derks M.G.M., van den Berg B.T.J., van Zeet J.S. et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of inhaled formoterol (abstract). Neth. J. Med. 1995; 46: A54.
18. Grove A., Lipworth B.J. Evaluation of the β_2 -adrenoceptor agonist/antagonist activity of formoterol and salmeterol. Thorax 1996; 51: 54–58.
19. Grove A., Lipworth B.J. Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. Lancet 1995; 346: 201–206.
20. Johnson M. The β -adrenoceptor. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158 (5, pt 3): 146S–153S.
21. Johnson M., Coleman R.A. Mechanisms of action of β_2 -adrenoceptor agonists. In: Busse W.W., Holgate S.T. (eds). Asthma and Rhinitis. Cambridge: Blackwell; 1995. 1278–1295.

22. Jones S.L. et al. Bronchodilator tolerance during acute bronchoconstriction in patients taking inhaled formoterol (abstract). Eur. Respir. J. 2000; 16 (suppl. 31): 96s.
23. Levitzki A., Marbach I., Bar-Sinai A. The signal transduction between β -receptors and adenylcyclase. Life Sci. 1993; 52 (26): 2093–2100.
24. Lipworth B.J. Treatment of acute asthma. Lancet 1997; 350 (suppl. II): 18–23.
25. Lofdahl C.G., Svedmyr N. Formoterol fumarate, a new β_2 -adrenoceptor agonist. Acute studies of selectivity and duration of effect after inhaled and oral administration. Allergy 1989; 44: 264–271.
26. Lotvall J. et al. Similar bronchodilation with formoterol delivered by aerolizer or turbuhaler. Can. Respir. J. 1999; 6 (5): 412–416.
27. Mak J. C.W., Nishikawa S., Shirasaki S. Protective effects of a glucocorticoid on down-regulation on pulmonary β_2 -adrenergic receptors. J. Clin. Invest. 1995; 96: 99–106.
28. Nishikawa D.M., Mak J.C.W., Barnes P.J. Effect of short and long-acting β_2 -agonists on pulmonary β_2 -adrenoceptor expression in human lung. Eur. J. Pharmacol. 1996; 318: 123–130.
29. O'Connor B.J., Aikman 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.
30. Palmqvist M., Balder B., Lonhagen O. et al. Late asthmatic reaction decreased after pretreatment with salbutamol and formoterol, a new long-acting beta 2-agonist. J. Allergy Clin. Immunol. 1992; 89: 844–849.
31. Patseli-Troger K., Dietzel U., Schmidt E.W. Variability of onset and duration of effect of salmeterol and formoterol in patients with moderate and severe stable asthma (abstract). Eur. Respir. J. 1999; 14 (suppl. 30): 328s.
32. Rabe K. et al. Comparisson of the effects of salmeterol and formoterol on airway tone and responsiveness over 24 hours in bronchial asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 17 (pt 1): 1436–1441.
33. Roth M. et al. The β_2 -agonist formoterol activates the glucocorticoid receptor in vivo (abstract). Eur. Respir. J. 2000; 16 (suppl. 31): 437s.
34. Sachse C., Brockmoller J., Bauer S. et al. Cytochrome p4502D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. Am. J. Hum. Genet. 1997; 60: 284–295.
35. Tan K.S., Grove A., McLean A. et al. Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subsensitivity induced by formoterol in asthmatic patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 28–35.
36. Tsoy A.N., Cheltzov V.V., Zaseyeva O.V. et al. Formoterol and terbutaline aerosols in nocturnal asthma (abstract). Eur. Respir. J. 1990; suppl. 10: 418s.
37. Vandenberg B.T.J., Smeets J.J., Vanboxtel C.J. et al. Evaluation of different doses of formoterol from a newly developed powder inhalation device in asthmatic patients. Fundam. Clin. Pharmacol. 1995; 9 (6): 593–603.
38. Van Shayck C.P. Do long-acting β_2 -adrenergic agonists deserve a different place in guidelines for the treatment of asthma and COPD. Eur. Respir. Rev. 2000; 15 (4): 531–534.
39. Wallin A., Sandstrom T., Rosenhall L. Time course and duration of bronchodilation with formoterol dry powder in patients with stable asthma. Thorax 1993; 48: 611–614.
40. Yates D.H., Sussman H.S., Shaw M.J. et al. Regular formoterol treatment in mild asthma: effect on bronchial responsiveness and after treatment. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 1170–1174.
41. Yates D.H., Charitonov S.A., Barnes P.J. An inhaled glucocorticoid does not prevent tolerance to the bronchoprotective effect of a long-acting inhaled β_2 -agonist. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 1603–1607.

Поступила 05.02.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248-08

В.В.Архипов, Г.В.Демидова, Н.Б.Лазарева, А.Н.Цой

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ И ВНЕДРЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПЛАНОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Бронхиальная астма (БА) относится к числу самых распространенных заболеваний органов дыхания, только в нашей стране ею страдает более 7 млн человек. Большая часть этих больных не наблюдается у врачей, что связано с гиподиагностикой БА [17]. В последние годы по инициативе общества пульмонологов в России были проведены современные эпидемиологические исследования, методология которых была построена на рекомендациях Европейского респираторного общества [7]. Важность этих исследований была продиктована тем обстоятельством, что статистика Министерства здравоохранения Российской Федерации приводит предельно низкие цифры заболеваемости БА, не превышающие 0,4% [4]. Эпи-

демиологические исследования установили распространенность болезни среди детей и подростков на уровне 7–10% [5,8,16]. Исследования среди взрослого населения показали более низкий процент распространенности БА — в среднем около 5% [11,12]. Ежегодный прирост больных составляет в среднем 9,2% [4]. Таким образом, уровень распространенности БА в России совпадает с европейскими показателями [3]. Возросшая социальная и экономическая значимость проблемы обусловила существенные изменения подходов к диагностике и лечению БА, в первую очередь появление руководств по клинической практике, построенных на принципах доказательной медицины (русская версия Глобальной

инициативы по БА — GINA [4], русский перевод отчета группы экспертов *EPR-2* [7]. Основными принципами лечения БА, изложенными в этих руководствах, являются:

- применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в базисной терапии БА начиная с легкого персистирующего течения;
- ступенчатый подход к терапии БА, в частности зависимость дозы ИГКС от тяжести течения БА;
- применение β -агонистов короткого действия только для купирования приступа БА;
- необходимость образовательных программ для пациентов и создания письменного индивидуального плана лечения каждого больного.

Обучение врачей методам диагностики и лечения БА, изложенным в этих документах, позволяет стандартизировать медицинские подходы, для того чтобы в любом лечебно-профилактическом учреждении больной БА мог получить одинаково квалифицированную и адекватную медицинскую помощь [1–4]. Большая работа в этом направлении была проделана в ряде лечебных учреждений Москвы [1,3] и других городов [6,9]. Тем не менее (особенно на уровне поликлинической сети) до сих пор приходится сталкиваться с гиподиагностикой БА, назначением таких малоэффективных лекарственных средств, как антигистаминные препараты, препараты теофиллина, кромогликоевой кислоты. Большая группа больных БА не получает лекарственных препаратов с противовоспалительным механизмом действия или получает их в дозах, которые не соответствуют тяжести течения заболевания [14,15,18,19].

Чрезвычайно важным направлением работы с больными БА является внедрение образовательных программ для больных [1,4,10,19], работа астма-школ, занятия в которых проводятся по инициативе Департамента здравоохранения Москвы при поддержке некоторых фармацевтических компаний — производителей противоастматических препаратов (в нашем исследовании принимала участие фирма "GlaxoSmithKline"). Необходимость этого признается и подчеркивается всеми международными и национальными документами, посвященными программам помощи больным БА [4,7].

Рациональное внедрение образовательных программ, в том числе обучение методам самоконтроля, распознавания первых признаков обострения заболевания, правильной тактике применения базисной терапии, контролю за эффективностью индивидуальных планов лечения, составляет комплекс мероприятий, способствующих значительному повышению эффективности усилий врача и системы здравоохранения, направленных на преодоление болезни.

Если в предыдущие годы образовательные программы в большей степени находились в стадии внедрения, то на сегодняшний день настала необходимость оценить эффективность работы по обучению больных.

Целью настоящего исследования являлось проведение фармакоэпидемиологического анализа потребления лекарственных средств больными БА до и после госпитализации, связанной с обострением заболевания, в стационар, где больных обучали методам самоконтроля и тактики действий при наступлении обострений, в рамках астма-школы предусматривалось составление письменного индивидуального плана лечения и контроля за эффективностью усвоения проводимой образовательной программ и внедрения индивидуального плана лечения.

В исследование были включены больные БА, поступившие в пульмонологическое отделение ГКБ № 23 Москвы в 2001 г. в связи с обострением заболевания.

Критерии включения в исследование: длительность заболевания >6 мес (по анамнестическим данным); наличие любой формы БА, подтвержденной клиническими данными и результатами легочных функциональных тестов (обратимая бронхообструкция при проведении пробы с β_2 -агонистами короткого действия; отсутствие у больных тяжелых сопутствующих заболеваний, влияющих на проведение современной терапии БА; способность больного (по мнению врача) участвовать в образовательной программе, выполнять врачебные назначения, проводить самоконтроль.

Оценка тяжести течения БА осуществлялась по критериям *EPR-2* [7]. Учитывались данные о продолжительности заболевания, частоте симптомов, суточной потребности в ингаляциях бронхолитиков и характере предшествующей терапии. Эффективность индивидуального плана амбулаторного лечения, составляемого перед выпиской, и образовательной программы астма-школы оценивалась методом анкетирования через 4 мес. В качестве анализируемых показателей использовались среднее число дневных и ночных симптомов БА за неделю, средняя потребность в бронхолитиках за неделю, частота обострений, потребовавших назначения системных ГКС, частота вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций за указанный период времени.

В исследование было включено 70 больных с обострением БА (20% имели обострение средней степени тяжести, 80% пациентов — тяжелое обострение), развившимся на фоне неконтролируемого течения заболевания. У 18% пациентов обострение развилось на фоне легкого течения БА, 44% — умеренного, 38% больных имели тяжелое течение заболевания. Средний возраст больных составил $52,6 \pm 16,4$ года. Большинство больных составляли женщины (81,8%). Средняя продолжительность заболевания к моменту включения в исследование составила $11,4 \pm 6,8$ года.

14% пациентов ранее прошли обучение в астма-школе. Более 30% не владели правильной техникой ингаляций.

За время госпитализации все больные получили курс противоастматической терапии [13], средняя

продолжительность которой составила $14 \pm 3,5$ койко-дня. Через 3–5 дней после выхода из обострения все больные БА начинали посещать занятия в астма-школе (5 занятий продолжительностью около 1 ч каждое), в ходе которых их знакомили с патогенезом БА, триггерными факторами бронхообструкции, правилами проведения гипоаллергенного режима, проявлениями обострения болезни, методами самоконтроля и самоведения, в том числе пикфлоуметрии, основными группами противоастматических лекарственных средств, обучали правильной технике ингаляций. Контроль полученных знаний осуществлялся лечащим врачом у постели больного при помощи тестов. Во время ежедневных обходов в палате врач освещал наиболее важные вопросы по контролю заболевания, отвечал на вопросы, возникавшие у больных после предшествующего занятия в астма-школе, осуществлял контроль за правильной техникой ингаляций. По окончании лечения в стационаре для всех больных был составлен письменный индивидуальный план лечения в соответствии с требованиями *GINA* [2].

Таблица 1

Базисная терапия у больных до начала исследования (в % к общему числу назначений)

Лекарственное средство	Пациенты		
	с легким персистирующим течением БА (n=13)	с умеренным персистирующим течением БА (n=31)	с тяжелым течением БА (n=26)
ИГКС:			
бекотид	10	8	11
бенакорт	10	8	5
ингакорт	0	8	5
пульмикорт	0	4	0
фликсотид	0	4	27
Системные ГКС:			
преднизолон	0	4	5
метипред	0	0	5
полькортолон	0	0	21
Системные ГКС+ИГКС:			
	0	0	5
Стабилизаторы мембран тучных клеток:			
интал+	0	15	5
β_2-Агонисты длительного действия:			
серевент	10	0	0
Препараты других групп:			
бромгексин	0	4	0
кетотифен	0	4	0
теофедрин	10	0	0
теотард	0	0	11
теопек	20	4	0
эуфиллин	20	18	0
Не получали лечения			
	20	19	0

При выборе средств для амбулаторного лечения БА предпочтение отдавалось препаратам, входящим в "Список лекарственных средств и предметов ухода, отпускаемых со скидкой", утвержденный комитетом здравоохранения Москвы.

Фармакоэпидемиология амбулаторной терапии в зависимости от тяжести течения заболевания представлена в табл.1.

Фармакоэпидемиологический анализ предшествующей базисной терапии (препараты для постоянного приема) выявил, что только 30% больных в группе с легким персистирующим течением получали адекватную базисную терапию: 20% ИГКС (в дозе 200 ± 100 мкг/сут в пересчете на беклометазон) и 10% пролонгированные бронхолитики. Остальные пациенты либо не получали базисной терапии (20%), либо применяли препараты группы метилксантинов (50%).

Эффективные противовоспалительные препараты в группе с умеренным течением БА ранее были назначены 36% пациентов — ИГКС в средней суточной дозе 645 ± 367 мкг/сут (в пересчете на беклометазон), преднизолон в средней суточной дозе $1,2 \pm 0,2$ мг/сут в течение >2 лет. Большинство же пациентов получали препараты, не позволявшие в качестве монотерапии контролировать течение БА, — интал (15%) или препараты, не имеющие противовоспалительного механизма действия, — метилксантины (22%).

В группе пациентов с тяжелым течением БА выявлен большой удельный вес монотерапии системными ГКС в средней суточной дозе $1,26 \pm 0,3$ мг/сут в пересчете на преднизолон $>2,5$ лет, только 5% пациентов получали комбинированную терапию системными и ИГКС (системные ГКС в дозе $1,52 \pm 0,4$ мг/сут в пересчете на преднизолон+фликсотид в дозе 500 мкг/сут). Около 50% пациентов была назначена базисная терапия ИГКС, однако дозы ингаляционных стероидов не соответствовали рекомендованным *GINA* и мало отличались от таковых в предыдущей группе (708 ± 378 мкг/сут в пересчете на беклометазон).

Таким образом, основными причинами неадекватной терапии являлись частое использование заведомо малоэффективных лекарственных средств (интал+, кетотифен, теофиллин) и несоответствие назначаемых доз ИГКС тяжести заболевания.

77% пациентов адекватно использовали β -агонисты короткого действия для купирования симптомов БА: (вентолин — 34%, беротек — 33%, сальбутамол — 6%, беродуал — 4%); остальные же использовали либо препараты теофиллина — 15%, либо кромогликовую кислоту (интал+) — 8%, что не соответствует международным стандартам лечения.

Фармакоэпидемиология базисной терапии, назначаемой при составлении индивидуальных планов лечения, отражена в табл.2.

Анализируя структуру базисной терапии, назначаемой при составлении индивидуальных планов лечения, следует отметить отказ от использования

Таблица 2

Базисная терапия у больных при выписке из стационара (в % к общему числу назначений)

Лекарственное средство	Пациенты		
	с легким персистирующим течением БА (n=13)	с умеренным персистирующим течением БА (n=31)	с тяжелым течением БА (n=26)
ИГКС:			
бекотид	23	10	5
бенакорт	23	50	15
ингакорт	0	5	5
пульмикорт	0	5	0
фликсотид	0	26	44
Системные ГКС:			
преднизолон	0	0	0
метипред	0	0	0
полькортолон	0	0	0
Системные ГКС+ИГКС:			
	0	4	36
Стабилизаторы мембран тучных клеток:			
тайлед	0	15	5
От лечения отказались			
	11	0	0

метилксантинов, кетотифена, интала и назначение базисной терапии ИГКС в дозах, обеспечивающих контроль над заболеванием. В индивидуальных планах лечения в дальнейшем не фигурировал β -агонист длительного действия серевент, что объясняется его отсутствием в списке жизненно важных лекарственных препаратов для лечения БА, утвержденном Департаментом здравоохранения Москвы.

В качестве базисных средств для дальнейшей амбулаторной терапии 75% от общего числа больных были назначены ИГКС в адекватной дозировке: средние рекомендованные дозы ИГКС для больных с легким персистирующим течением составили 300 мкг/сут, с умеренным течением БА — 783 мкг/сут, для тяжело-

го течения БА — 1380 мкг/сут, что соответствовало рекомендациям EPR-2, где в качестве минимальных доз ИГКС для лечения БА умеренного течения указано 500 мкг/сут, тяжелого течения — 1000 мкг/сут.

Системные ГКС в сочетании с ИГКС были назначены всем пациентам, получавшим ранее системные ГКС в виде монотерапии (метипред в средней дозе $1,0 \pm 0,0$ мг/сут в пересчете на преднизолон+фликсотид в дозе 1000–1200 мг/сут), что позволило снизить дозу системных препаратов. Таким образом, системные ГКС в виде монотерапии не назначались, препарат кромогликсовой кислоты (тайлед) был назначен только для лечения легкого течения БА, двое пациентов от назначения базисной терапии отказались.

В качестве бронхолитических препаратов для купирования приступов БА при составлении индивидуального плана лечения всем пациентам были назначены β -агонисты короткого действия: вентолин — 77%, беротек — 19%, бриканил — 4%.

Оценка эффективности рекомендованной терапии проводилась через 4 мес после выписки из стационара методом оценки маркеров эффективности лечения, т.е. среднее число дневных и ночных симптомов БА за неделю, средняя потребность в бронхолитиках за неделю, частота обострений, потребовавших назначения системных ГКС, частота вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций за указанный период времени. Анализируемые данные представлены на рисунке. Следует отметить, что среднее число дневных симптомов за неделю в контрольной группе сократилось в 6 раз ($p=0,0001$), ночных — в 5 раз ($p=0,004$), средняя потребность в бронхолитиках за неделю снизилась в 3 раза ($p=0,0005$).

Обострения, требовавшие назначения системных ГКС, отмечались у 15,3% пациентов и, как правило, были связаны с поздним распознаванием больными признаков обострения и применением системных ГКС в дозах ниже указанных в индивидуальных планах, количество обращений за скорой медицинской помощью снизилось в 10 раз, только 7% пациентов были повторно госпитализированы.



Рис. Маркеры эффективности лечения. Число симптомов БА и потребность в бронхолитиках за неделю (а), частота обращений за скорой медицинской помощью и потребность в госпитализациях (б).

Выводы

1. В условиях Москвы более 60% больных БА не получают адекватного амбулаторного лечения. Основными причинами, как правило, являются: частое использование малоэффективных лекарственных средств (интал+, кетотифен, теofilлин в качестве базисной терапии; отсутствие базисной противовоспалительной терапии; назначение ИГКС в дозах, не коррелирующих с тяжестью течения БА; большинство таких больных не принимали участия в образовательных программах и не имели индивидуального плана лечения обострений.
2. Адекватный выбор лекарственных средств для лечения БА позволяет снизить число симптомов заболевания, количество обострений, потребность в ингаляциях бронхолитиков и в обращении за медицинской помощью, уменьшить количество госпитализаций.
3. Развитие образовательных проектов, внедрение индивидуальных планов лечения приводит к повышению эффективности предлагаемой пациенту терапии и тем самым улучшает результаты лечения, прогноз заболевания, уменьшает затраты на ведение больных БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белевский А.С., Булкина Л.С., Княжеская Н.П. Обучение больных бронхиальной астмой как метод улучшения результатов лечения. В кн.: Материалы 6 Российского пульмонологического конгресса. М.; 1996. 65.
2. Беличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997. 400–419.
3. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактика астмы. Совместный доклад Национального института Сердце, легкие, кровь и Всемирной организации здравоохранения. Русская версия под общей редакцией академика А.Г.Чучалина. Пульмонология 1996; (прил.): 1–157.
4. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1999 году: Статистические материалы МЗ РФ. М.; 2000. 12–13.
5. Лютина Е.И., Курилова Т.Н., Манеров Ф.К. и др. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей Новокузнецка. В кн.: Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. 353.
6. Ковалева Л.И., Загоскина Н.В., Самойленко Е.В., Холошина Г.И. Об актуальности образовательной программы для больных бронхиальной астмой. Там же. 165.
7. Основные положения отчета группы экспертов EPR-2: ведущие направления в диагностике и лечении бронхиальной астмы. Национальный институт сердце, легкие и кровь: Пер. под ред. проф. Цой А.Н. М.: Изд-во "Грант"; 1998. 1–50.
8. Перевозчикова Н.К., Савкина С.А., Коробка Т.А. Распространенность бронхиальной астмы у детей г. Кемерово. В кн.: Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. 352.
9. Семенова Р.И., Данышбаева А.Б. Опыт работы "астма-школы" в областной больнице. Там же. 164.
10. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Оценка качества жизни больных бронхиальной астмой в процессе обучения основным методам самонаблюдения и самоведения. В кн.: Материалы 6 Российского пульмонологического конгресса. М.; 1996. 65.
11. Смирнова М.С., Кузнецов А.Н. Тенденции эпидемиологии бронхиальной астмы в Нижегородской области. В кн.: Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. 163.
12. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Иванова Н.И. Распространенность бронхиальной астмы в Санкт-Петербурге. Там же. 352.
13. Цой А.Н., Архипов В.В. Лечение тяжелого обострения бронхиальной астмы в условиях специализированного стационара. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2000; 3 (13): 43–48.
14. Цой А.Н., Архипов В.В. Применение системы доказательной медицины в лечении бронхиальной астмы. Рус. мед. журн. 2000; 9 (1): 4–8.
15. Цой А.Н., Архипов В.В. Современные подходы к ведению больных с бронхиальной астмой. Лечащий врач 2001; 3: 38–45.
16. Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Цагадаева Е.Б. Распространенность бронхиальной астмы среди детей Восточной Сибири по материалам программы ISAAC. В кн.: Материалы 11 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. 354.
17. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.; 1997. 1–40.
18. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма: руководство для врачей России. Формулярная система. М.; 1999. (Пульмонология 1999; прил.: 1–40).
19. Метод оптимизации антиастматической терапии / Чучалин А.Г., Антонова Н.С., Сахарова Г.М. и др. М.: Универсум Пабблишинг; 1997.

Поступила 21.01.02

© ПРЯМКОВА Ю.В., 2002

УДК 618.03-06:616.248

Ю.В.Прямкова

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Кафедра детских болезней № 1 педиатрического факультета
Российского государственного медицинского университета

Бронхиальная астма (БА) представляет собой серьезное заболевание легких, претендующее стать в

третьем тысячелетии одним из основных по частоте возникновения после сердечно-сосудистой патологии.

В настоящее время в России около 8 млн человек болеют БА. Процент заболеваемости астмой среди детей в зависимости от региона составляет от 5 до 15. Причем число заболевших детей, особенно в периоде раннего детства, увеличивается с каждым годом. Неблагоприятные условия окружающей среды, инфекционно-вирусные заболевания, пассивное курение и многие другие провоцирующие факторы способствуют росту заболевания, но основным фактором развития БА является наследственная предрасположенность или атопия.

Считается, что риск развития заболевания у ребенка при наследственной отягощенности аллергическим заболеванием одного из родителей составляет 40–50%, при заболевании обоих родителей — 75% [12]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что наличие аллергического заболевания именно у матери, а не у отца в большей степени является значимым фактором риска развития БА у ребенка [6,7]. Более того, результаты исследования *S.M.Tariq и соавт.* [52], проводившим когортное наблюдение за 1218 детьми с рождения и до 4 лет, показали, что дети матерей, страдающих БА, в 3 раза чаще заболевали именно ею. Возможное объяснение этому явлению было дано после ряда исследований системы мать — плацента — плод [23,53]. Оказалось, что процесс физиологического становления неонатальной иммунной системы еще до рождения ребенка идет по пути реакций Th₂, благодаря чему обеспечивается процесс вынашивания беременности [25,55]. Основная роль в формировании этого незначительного аллергического фона принадлежит цитокинам матки и амниотических вод [54,58]. Таким образом, хроническое аллергическое воспаление, которым характеризуется БА, во время беременности будет создавать дополнительную аллергическую направленность у плода [27]. В большей степени этому будут способствовать обострения БА во время беременности. Кроме того, известно, что передача некоторых антигенов может происходить через плаценту в месте максимального контакта децидуальной оболочки и фетальных тканей [9,19,31,36,48,49]. Не менее удивительным является факт развития Т-клеточного ответа у плода в ответ на вдыхаемые матерью аллергены [11]. Очевидно, что подобный первичный контакт иммунной системы плода с определенными антигенами может непосредственно влиять на характер иммунного ответа ребенка в постнатальном периоде [14,25,26,39,40].

Таким образом, беременная, страдающая БА, с одной стороны, является объектом приложения многочисленных средовых и наследственных воздействий, определяющих ее собственную болезнь, с другой — на самых ранних этапах развития плода принимает основное участие в формировании его аллергической направленности.

Определенные физиологические изменения, происходящие в организме беременной, оказывают различные влияния на течение БА в этот период. Так,

например, повышение уровня хорионического гонадотропина и кортизола, а также незначительное возрастание уровня цАМФ в известном смысле угнетают действие гистамина, тем самым несколько снижая общий аллергический фон. У некоторых пациенток с БА, ассоциированной с гастроэзофагеальным рефлюксом, может отмечаться усиление симптомов БА. Это обусловлено физиологическим увеличением в крови прогестерона, способствующего релаксации гладких мышц сфинктера пищевода [17]. В результате наблюдения за течением беременности у 9 женщин, страдающих БА, *Н.В.Решетова и соавт.* сделали вывод, что повышение концентрации α -фетопротеина в крови беременных благодаря иммуносупрессивному эффекту улучшает течение атопической БА, в то время как аспиринная БА за счет антициклооксигеназного действия в этот период обостряется [2].

Важное влияние на течение БА во время беременности оказывают физиологические изменения функции внешнего дыхания. Согласно данным литературы, в норме проявления одышки испытывают около 60–70% всех беременных, причем в большинстве случаев, во время I — II триместров беременности [14]. Поскольку давление в брюшной полости в этот период еще не велико, механический фактор не может играть основной роли в этом процессе. Как было показано в других исследованиях, одышка на ранних сроках беременности, а именно к концу I триместра, может быть вызвана повышением уровня циркулирующего материнского прогестерона и соответствующим повышением минутной вентиляции до 40% [41].

Одышка на поздних сроках беременности обусловлена гипервентиляцией у беременных и рестрикцией легких вследствие увеличения объема матки. Последнее ведет к некоторому уменьшению остаточного объема и функциональной остаточной емкости легких, в то время как общая емкость легких поддерживается увеличением инспираторной способности легких. Причем уменьшение показателей пикфлоуметрии и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV₁) незначительны, в связи с чем пикфлоуметрия остается основным методом мониторинга астмы и приобре-

Таблица 1
Влияние беременности на течение бронхиальной астмы (обзор исследований)

Исследователь	Число наблюдаемых беременных	Улучшение, %	Без изменений, %	Ухудшение, %
<i>Gluck и Gluck</i> [22]	47	14	43	43
<i>Schatz</i> [43]	330	28	33	35
<i>Stenius-Aarniala</i> [51]	198	18	40	42
<i>White</i> [56]	31	69	22	9
<i>Juniper</i> [28]	16	50	37,5	12,5
Итого (усреднен.)	622	36	35	28

тает особую значимость во время беременности. Следовательно, определенные изменения функции внешнего дыхания могут быть как физиологическими, характерными для здоровых беременных, так и патологическими, обусловленными бронхоспазмом. В связи с этим следует четко дифференцировать синдром одышки, сопутствующей беременности, и одышку, как основного проявления астмы, поскольку и в настоящее время случаи возникновения астмы во время беременности далеко не редкость. Таким образом, вопрос адекватного ведения женщины с БА во время беременности на сегодня является достаточно актуальным, поскольку касается самого ответственного периода жизни ребенка, когда происходит формирование всех его жизненных функций и складываются факторы риска развития атопии, в частности и самой БА.

Течение бронхиальной астмы во время беременности

Статистика свидетельствует, что во время беременности приблизительно у 30% женщин, страдающих БА, наблюдается улучшение состояния, у 30% больных состояние не изменяется, у остальных — ухудшается [20,22,28,43,51,56] (табл.1). В связи с этим в клинической практике появилось понятие "правила 1/3". Результаты наблюдений *J.G.W.Burdon* и *G.Goss* [10] демонстрируют несколько иные соотношения. Так, улучшение астмы во время беременности отмечали 30% женщин, ухудшение — 20%, БА оставалась стабильной у 50%. Причем состояние больных с тяжелой БА во время беременности, как правило, ухудшалось. Разница статистических данных, очевидно, может быть обусловлена колебаниями показателей циркулирующего свободного кортизола и сывороточного цАМФ. При благоприятных условиях эти изменения улучшают течение БА, но при определенном воздействии средовых факторов и соответствующих изменениях иммунной системы в клинической картине будут преобладать симптомы утяжеления астмы. Кроме того, БА во время беременности может осложняться присоединением симптомов ринита или синусита, что происходит приблизительно у 35% женщин [21].

В клинической практике довольно сложно предсказать, какую именно женщину ожидает ухудшение БА во время беременности. Обычно обострение БА происходит на сроке 24–36 нед гестации [22]. Улучшение состояния происходит практически у всех женщин с БА в течение последних 4 нед беременности (на сроке 37–40 нед гестации), что скорее всего связано с увеличением уровня свободного кортизола [43].

Течение бронхиальной астмы во время родов

Всего около 10% женщин отмечают симптомы БА во время родов. Как правило, эти симптомы незначительны и легко контролируются [51]. Согласно данным *M.Schatz* и *соавт.*, наблюдавших 330 беремен-

ных с БА, 37 из них имели различные симптомы БА во время родов [43]. Причем 15% из них использовали ингалируемый β_2 -агонист, 5% потребовалось внутривенное введение аминофиллина, 37,54% отметили спонтанное улучшение и не нуждались в проведении медикаментозной терапии. Интересные данные приводит *W.C.Mabie* и *соавт.*, согласно которым при проведении родов путем операции кесарева сечения риск развития астматического приступа увеличивался в 18 раз в сравнении с родами, проводимыми через естественные родовые пути [30].

Течение бронхиальной астмы в послеродовой период

Изучение течения послеродового периода у женщин, страдающих БА, показало, что у большинства из них в течение 3 мес после родов астма возвращается на уровень, соответствующий периоду, предшествующему беременности [28,43]. Утяжеление симптомов БА в сравнении с периодом до беременности наблюдается в редких случаях.

Течение бронхиальной астмы во время последующих беременностей

Данные нескольких исследований, в рамках которых наблюдались женщины с БА, указывают на тот факт, что течение заболевания в последующую беременность, как правило, повторяет предыдущую. По результатам *M.T.Gammal* и *S.Warraki*, 29 из 33 пациенток отмечали ухудшение течения БА в последующую беременность, как и в предыдущую, и 23 из 28 отмечали аналогичное улучшение [20]. Согласно наблюдениям *D.A.Williams*, 63% женщин имели сходное течение астмы на протяжении всех их беременностей [57].

Грамотное ведение БА во время беременности имеет огромное значение, поскольку плохо контролируемая астма или повторяющиеся астматические приступы ведут к росту гипоксемии матери и гипоксической констрикции сосудов плаценты, вследствие чего плод испытывает влияние острой или хронической гипоксии. В связи с этим все беременные с БА, особенно страдающие тяжелой формой, обязательно должны находиться на учете у пульмонолога. Кроме того, было показано, что женщины, страдающие БА, имеют большую вероятность преждевременных родов, самопроизвольных аборт, преэклампсии, рождения ребенка с низкой массой тела, врожденными пороками, а также большую вероятность перинатальной и материнской смертности [18].

Преждевременные роды

Большинство исследований, посвященных этому вопросу, свидетельствуют о достоверном увеличении частоты преждевременных родов и невынашивания

беременности в группе женщин-астматиков [13]. *J.H.Perlow* и соавт. указывают на 4-кратное увеличение риска преждевременных родов у женщин, получающих базисную терапию БА, и 30-кратное увеличение риска невынашивания в группе, получающих гормоны, в сравнении со здоровыми [37]. Механизм развития преждевременных родов частично объясняет теория, согласно которой пациентки, имеющие гиперреактивность мышц бронхов, как правило, имеют сопутствующую гиперреактивность мышц матки. Эта гиперреактивность, возможно, связана со сниженной чувствительностью β_2 -адренергических рецепторов. Так, увеличение гиперреактивности бронхов было отмечено у женщины с идиопатическими преждевременными родами в сравнении с рождавшими в срок [5]. Несмотря на широкое использование β_2 -агонистов, при лечении как невынашивания беременности, так и БА процент преждевременных родов у женщин, страдающих БА, до сих пор остается достаточно высоким.

Масса тела плода и новорожденного

Одно из первых наблюдений по оценке массы тела новорожденных детей при рождении было проведено *S.L.Bahna* и *T.Bjerkedal* [5]. Они отметили, что у женщин с БА в 2 раза чаще рождались дети с низкой массой. *J.H.Perlow* и соавт. [37] сообщают о 17-кратном увеличении частоты рождения ребенка с низкой массой у матери с гормонально-зависимой БА в сравнении со здоровыми. Одно из последних исследований в этом направлении было проведено *K.Demissie* и соавт. [15], также наблюдавших больший процент детей с низкой массой, родившихся у матерей с БА.

Низкая масса при рождении у таких детей может быть следствием нескольких причин: во-первых, вследствие преждевременных родов, имеющих место у женщин этой группы. Во-вторых, может быть вызвана внутриутробной гипотрофией плода, обусловленной как материнским фактором (преэклампсия, патология плаценты, почечная патология и др.), так и связанной с самим плодом (врожденные пороки развития и др.). Основными механизмами потенциального влияния БА на частоту рождения детей с низкой массой представляются: а) гипоксия, вызываемая трудноконтролируемой БА; б) длительное использование оральных кортикостероидов. *N.Jana* и соавт. [24] сравнивали массу тела детей матерей с БА, госпитализировавшихся во время беременности в связи с ухудшением состояния по астме (1-я группа), и матерей с БА, которые не нуждались в экстренной медицинской помощи (2-я группа), т.е. их БА была контролируема. Выяснилось, что средняя масса тела детей женщин 1-й группы была достоверно ниже, чем у детей женщин 2-й группы. Кроме того, исследование среднего (FEV_1) на протяжении беременности и средней массы тела детей женщин с БА выявило их прямую зависимость [33]. Следова-

тельно, именно гипоксия является вероятным механизмом, объясняющим влияние трудноконтролируемой астмы на рождение ребенка с низкой массой.

В отношении оральных кортикостероидов существует несколько исследований, согласно которым терапия преднизолоном в течение только I триместра или прием его в малых дозах не влияли на частоту рождения маловесных детей [29,50]. Это свидетельствует о возможном существовании дозозависимого или времязависимого эффекта преднизолона на плод.

В литературе также имеются данные, указывающие на отсутствие разницы в массе тела детей при рождении у женщин с БА и у здоровых [32,44], что лишний раз указывает на возможность рождения здоровых детей при проведении правильного контроля БА матери.

Врожденные пороки

Исследования, проведенные среди женщин, страдающих БА, не выявили высокой частоты рождения ими детей с врожденными пороками [3,24,44,51]. Статистически значимое увеличение частоты встречаемости врожденных пороков у детей женщин с БА определено только в работе *K.Demissie* и соавт. [15], причем без идентификации какого-либо определенного синдрома. Риск развития подобных состояний в данном случае определяется даже не столько тератогенным влиянием гипоксии на органогенез ребенка, сколько возможным тератогенным эффектом антиастматических препаратов, применяемых матерью. Проведенное в 1998 г. исследование *E.Rodriguez-Pinilla* и соавт. [42] выявило достоверное соответствие между применением матерью оральных кортикостероидов в I триместре беременности и развитием синдрома "заячьей губы" у их детей. Результаты этого исследования свидетельствуют об увеличении риска данной патологии у этой группы детей в 6 раз в сравнении с общей популяцией.

Транзиторное тахипное

Синдром транзиторного тахипное новорожденных как проявление респираторного дистресс-синдрома впервые был описан в 1966 г. *M.E.Avery* и соавт. [4]. Несмотря на тот факт, что в клинической практике проявления его, как правило, самостоятельно купируются на 2–5-й день жизни, интерес к этому синдрому у исследователей обусловлен несколькими причинами. Согласно статистическим данным, проявления транзиторного тахипное чаще имеют место у новорожденных, родившихся путем кесарева сечения, недоношенных новорожденных и мальчиков [16,45]. Кроме того, выявлена достоверная связь с развитием у таких детей в последующей жизни атопии и БА [47]. Однако, несмотря на имеющийся в науке фактический материал, этиология и патогенез этого состояния до сих пор окончательно не установлены.

Таблица 2

Классификация лекарственных средств, применяемых во время беременности

Препарат	Группа
Адреностимуляторы	
Адреналин	C
Эфедрин	C
Этилнорэпинефрин	C
Изопреналин	C
Изоэтарин	NC
Орципреналин	C
Тербуталин	B
Сальбутамол	C
Битолтерол	C
Пирбутерол	C
Сальметерол	C
Теofilлин	C
Аминофиллин	NC
Холина теofilлинат	NC
Дипрофиллин	C
Ипратропия бромид	B
Кромолин	B
Недокромил	B
Ингаляционные кортикостероиды	
Беклометазон	NC
Будесонид	NC
Триамцинолон	C
Флунизолид	C
Кортикостероиды для системного применения, например, преднизон, метилпреднизолон	NC
Антилейкотриеновые препараты	
Зафирлукаст	B

Примечание:

Класс А — на основании контролируемых испытаний установлено, что лекарственные средства безвредны для плода на протяжении всей беременности. К сожалению, препараты для лечения аллергии и астмы не входят в эту категорию.

Класс В — экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали лекарственные средства, входящие в эту группу, в I триместре беременности.

Класс С — тератогенное действие препарата выявлено у животных, контролируемых клинических испытаний не проводилось либо действие препарата не изучено.

Класс D — назначение препаратов, входящих в эту группу, сопряжено с некоторым риском для плода, однако польза от их применения превосходит возможное побочное действие.

Класс X — в связи с доказанным тератогенным действием препараты противопоказаны во время беременности и в период, предшествующий беременности.

Класс NC — препараты, не отнесенные к определенной категории, не противопоказанные беременным, однако перед их назначением необходимо сопоставить риск побочного действия и пользу от их применения.

Гипербилирубинемия новорожденных

Ряд научных исследований указывают на высокую частоту гипербилирубинемии у детей матерей с БА. Так, *B.Stenius-Aarniala* и *соавт.* сообщают о высокой частоте (15,2%) проявлений гипербилирубинемии у новорожденных, матери которых получали теofilлин, причем высокая частота гипербилирубинемии (10,6%) также была отмечена в группе матерей, не леченных теofilлином, в сравнении со здоровыми (6,4%) [51]. Сходные данные были получены *S.Alexander* и *соавт.*: частота гипербилирубинемии в группе новорожденных от матерей-астматиков, получавших кортикостероиды, была значительно выше (16,1%) в сравнении со 2-й группой беременных (8,5%), а также с группой контроля (8,8%) [3]. Исходя из этих результатов, можно сделать вывод о реальном риске развития гипербилирубинемии у новорожденных, матери которых имели тяжелую астму во время беременности и/или принимали в этот период пероральные кортикостероиды.

В связи с вышесказанным возникает необходимость признания беременности, протекающей с БА, как беременности высокого риска. Однако наряду с вышеприведенными данными в литературе существуют указания на исследования, показавшие отсутствие различий в показателях здоровья детей (масса тела при рождении, значения шкалы Апгар, врожденные пороки и др.), родившихся от матерей с контролируемой БА, и здоровых женщин [46]. Таким образом, правильное ведение беременных с БА создает предпосылки рождения большего процента здоровых детей у таких пациенток. Несомненна роль тесного сотрудничества пульмонолога, акушера и педиатра в свете этой проблемы и грамотного ведения таких пациенток на участке, в астма-школе и стационаре.

Как и для любой другой женщины, для пациентки с БА крайне важной задачей является ее информированность по данному вопросу. Только полная заинтересованность в своем здоровье, здоровье будущего ребенка, а также наличие доверия к врачу способны реально противостоять возможным осложнениям такой беременности.

Как правило, лечение БА во время беременности проводят по стандартной схеме [34,35,38]. Особое внимание уделяется борьбе с неблагоприятными условиями окружающей среды и исключению контакта с аллергенами. Принимая во внимание возможный риск развития системных реакций, кожные скарификационные тесты во время беременности не проводятся. Назначая лекарственные средства, необходимо помнить о возможном тератогенном эффекте и учитывать, к какой категории по классификации FDA (*Food and Drug Administration*) они относятся (табл.2).

Согласно отчету 1993 г. *National Institutes of Health Working Group on Asthma and Pregnancy*, "риск неконтролируемой астмы более высок, чем

известное неблагоприятное влияние лекарственных средств на мать или плод". Во время беременности необходимо избегать применения фенилэфрина, аспирина, фенилпропаноламина, гидроксизина, бромфенирамина, препаратов йода, тетрациклинов, сульфаниламидов, ципрофлоксацина. Желательно не использовать во время беременности антигистаминные препараты ввиду их недоказанного действия на плод. При необходимости проведения противовоспалительной терапии лучше использовать ингаляционные препараты (кромогликат, недокромил). Никаких побочных эффектов на плод не было описано для кромогликата (интала), несмотря на его широкое распространение, начиная с 1968 г., когда он появился в Великобритании, и до 80-х годов, когда был описан более значимый эффект от ингаляционных стероидов. При использовании ингаляционных кортикостероидов (беклометазон, будесонид) в предписанных дозировках также отсутствует побочное действие на плод [35].

Согласно рекомендациям *National Asthma Education Program's Working Group on Asthma and Pregnancy, 2000*, ингаляционные кортикостероиды (из расчета 250–500 мкг/день беклометазона) обычно назначаются в том случае, если частота применения β_2 -агонистов более 2–4 раз в день или при присоединении ночных приступов. При сохраняющейся необходимости в более частом использовании β_2 -агонистов и/или повторении ночных приступов увеличивают дозы ингаляционных кортикостероидов до 1000–2000 мкг/день. Из β_2 -агонистов отдают предпочтение тербуталину, хотя также могут быть использованы альбутерол, сальбутамол. На российском рынке тербуталин представлен препаратом Бриканил-турбухалер ("Astra", Швеция), представляющим собой порошок тербуталина сульфата для ингаляций 500 мкг/доза, 200 доз в турбухалере. В акушерстве бриканил используется при лечении угрозы преждевременных родов и истмико-цервикальной недостаточности с 16-й недели беременности [1], что также свидетельствует о его безопасности.

Препараты для системного применения — теofilлин или β_2 -адреностимуляторы для приема внутрь назначаются только при неэффективности ингаляционных. При необходимости назначают короткие курсы кортикостероидов для системного применения, например, 40 мг/день преднизолона в течение недели с последующей постепенной отменой препарата в течение последующей недели [34, 35].

Особого внимания заслуживает ведение женщин в приступном периоде и, конечно, в астматическом статусе [18], поскольку результат длительной гипоксии может неблагоприятно сказаться на состоянии здоровья плода.

Симптомы астмы, проявляющиеся во время родов, как правило, легко корригируются с помощью стандартной терапии. В этом случае при родоразрешении через естественные родовые пути показана ингаляция тербуталином; при сохраняющихся симптомах терапия

дополняется внутривенным введением метилпреднизолона. Острый приступ астмы во время родов достаточно редкое явление, однако следует помнить, что простагландин $F_{2\alpha}$ (*Dinoprost, UpJon*) и эргометрин могут спровоцировать бронхоконстрикцию. При наличии у женщины тяжелой неконтролируемой астмы может потребоваться проведение операции кесарева сечения.

В постнатальном периоде одной из главных задач женщины является организация режима грудного вскармливания, поскольку грудное молоко обеспечивает ребенка пассивным иммунитетом против некоторых респираторных и гастроинтестинальных инфекций. Кроме того, грудное молоко, являясь оптимально сбалансированным продуктом питания для новорожденного, предупреждает возможность ранней сенсибилизации и развития аллергических реакций. Перед каждой женщиной, получающей медикаментозную терапию по поводу БА, всегда будет стоять вопрос о безопасности грудного вскармливания. Следует отметить, что грудное молоко может содержать незначительные количества препаратов, используемых при лечении БА. В отношении многих из них до сих пор не определены точные дозы, отрицательно влияющие на ребенка. Так, пероральные кортикостероиды обнаруживаются в грудном молоке в следовых количествах (даже при лечении большими дозами), однако иногда и эти дозы могут вызывать у ребенка побочные эффекты [8]. Известно, что в грудное молоко попадает до 1% материнского теофиллина, который может вызывать у ребенка тремор и тошноту [59]. Антигистаминные препараты попадают в грудное молоко также в очень небольших количествах и могут вызывать определенные проблемы в виде беспокойства или сонливости. Таким образом, вопрос о необходимости продолжения матерью терапии или грудного вскармливания должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае и касаться преимущественно применения пероральных кортикостероидов, теофиллина и антигистаминных препаратов.

В условиях стремительного развития современной медицины комплексный подход к проблеме БА, сопутствующей беременности, а также поиск возможностей управления аллергической реактивностью матери в этот период могут сыграть ключевую роль в вопросе раннего контроля заболеваемости БА среди детского населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: ОУПЕЕ-АстраФармСервис; 2000. Е-328.
2. Решетова Н.В., Дидковский Н.А., Горохова Н.А. Особенности течения бронхиальной астмы во время беременности. Пульмонология 1997; Прил.: Сборник резюме 7 Национального конгресса по болезням органов дыхания. 34.
3. Alexander S., Dodds L., Armson B.A. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet. and Gynecol.* 1998; 92: 435–440.

4. Avery M.E., Gatewood O.B., Brumley G. Transient tachypnea of the newborn. *Am. J. Dis. Child.* 1966; 111: 380-385.
5. Bahna S.L., Bjerkedal T. The course and outcome of pregnancy in women with bronchial asthma. *Acta Allergol. (Kbh.)* 1972; 27: 397-406.
6. Bergmann K.E., Bergmann R.L., Schulz J. et al. Prediction of atopic disease in the newborn: methodological aspects. *Clin. Exp. Allergy* 1990; 20: 21-26.
7. Bergmann R.L., Edenharter G., Bergmann K.E. et al. Predictability of early atopy by cord blood-IgE and parental history. *Ibid.* 1997; 27: 752-760.
8. Berkowitz R., Coustan D.R., Mochizuki T.K. Handbook for prescribing medications during pregnancy. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Co; 1986.
9. Buddington R.K. Nutrition and ontogenetic development of the intestine. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1994; 72: 251-259.
10. Burdon J.G.W., Goss G. Asthma and pregnancy. *Aust. N. Z. J. Med.* 1994; 24 (1): 3-4.
11. Casas R., Björkstén B. Detection of Fel d 1-immunoglobulin G immune complexes in cord blood and sera from allergic and non-allergic mothers. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000; 12 (2): 59-64.
12. Centner J., de Weck A.L. Atlas of immuno-allergy. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers; 2000. 98.
13. Cockcroft D.W. Management of acute severe asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1995; 75: 83-89.
14. Cydulka R.K., Emerman D.S., Molander K.H. et al. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 887.
15. Demissie K., Breckenridge M.B., Rhoads G.G. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Ibid.* 1998; 158: 189-195.
16. Demissie K., Marcella S.W., Breckenridge M.B. et al. Maternal asthma and transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics* 1998; 102: 84-90.
17. Fisher R.S., Graboski C.J., Cohen S. Altered lowered esophageal sphincter function during early pregnancy. *Gastroenterology* 1978; 74: 1233.
18. Fitzsimonds R., Greenberger P.A., Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 78: 349-353.
19. Fukamatsu Y., Tomita K., Fukuta T. Further evidence of prolactin production from human decidua and its transport across fetal membrane. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1984; 17: 309-316.
20. Gammal M.T., Warraki S. Pregnancy and asthma. *J. Egypt. Med. Assoc.* 1963; 46: 903.
21. Gandevis B. Note on course of bronchial asthma and vasomotor rhinitis during pregnancy. *Roy. Melbourne Hosp. Clin. Rep.* 1953; 23: 72.
22. Gluck J.C., Gluck P.A. The effects of pregnancy on asthma: A prospective study. *Ann. Allergy* 1976; 37: 164.
23. Israel E.J., Taylor S., Wu Z. et al. Expression of the neonatal Fc receptor, FcRn, on human intestinal epithelial cells. *Immunology* 1997; 92: 69-74.
24. Jana N., Vasishta K., Saha S.C. et al. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J. Obstet. Gynaecol.* 1995; 3: 227-232.
25. Jenmalm M.C., Björkstén B., Macaubas C. et al. Allergen-induced cytokine secretion in relation to atopic symptoms and immunoglobulin E and immunoglobulin G subclass antibody responses. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1999; 10 (3): 168-177.
26. Jenmalm M.C., Holt P.G., Björkstén B. Maternal influence on IgG subclass antibodies to Bet v 1 during the first 18 month of life as detected with a sensitive ELISA. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997; 114 (2): 175-184.
27. Jones C.A., Warner J.A., Warner J.O. Fetal swallowing of IgE. *Lancet* 1998; 351 (9119): 1859.
28. Juniper E.F., Daniel E.E., Roberts R.S. et al. Improvement in airway responsiveness and asthma severity during pregnancy. A prospective study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 924-931.
29. Lee F., Nelson N., Faiman C. et al. Low-dose corticoid therapy for anovulation: Effect on fetal weight. *Obstet. and Gynecol.* 1982; 60: 314-317.
30. Mabie W.C., Barton J.R., Wasserstrum N. et al. Clinical observations on asthma in pregnancy. *J. Matern. Fetal Med.* 1992; 1: 45.
31. Malek A., Sager R., Kuhn P. et al. Evolution of maternofetal transport during human pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996; 36: 248-255.
32. Minerbi-Codish I., Fraser D., Avnun L. et al. Influence of asthma in pregnancy on labor and the new born. *Respiration* 1998; 65: 130-135.
33. Moore L.G., Rounds S.S., Jahnigen D. et al. Infant birthweight is related to maternal arterial oxygenation at high altitude. *J. Appl. Physiol.* 1982; 52: 695-699.
34. National Asthma Campaign. Asthma management handbook. Melbourne: National Asthma Campaign Ltd; 1993.
35. National Heart, Lung and Blood Institute. Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy. Executive summary: Management of asthma during pregnancy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 93: 139-162.
36. Palfi M., Selbing A. Placental transport of maternal immunoglobulin G. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1998; 39: 24-26.
37. Perlow J.H., Montgomery D., Morgan M.A. et al. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 963-967.
38. Practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96: 821-824.
39. Prescott S.L., Macaubas C., Smallacombe T. et al. Reciprocal age-related patterns of allergen-specific T-cell immunity in normal vs. atopic infants. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28 (suppl. 5): 39-44; discuss. 50-51.
40. Prescott S.L., Macaubas C., Smallacombe T. et al. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353 (9148): 196-200.
41. Rees G.B., Pipkin K.B., Symonds E.M. et al. A longitudinal study of respiratory changes in normal human pregnancy with cross sectional data on subjects with pregnant-induced hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 826-830.
42. Rodriguez-Pinilla E., Martinez-Frias M.L. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: A case control study. *Teratology* 1998; 58: 2-5.
43. Schatz M., Harden K., Forsythe A. et al. The course of asthma during pregnancy, post partum and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 81: 509-517.
44. Schatz M., Zeiger R.S., Hoffman C.P. et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: A prospective controlled analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1170.
45. Schatz M., Zeiger R.S., Hoffman C.P. Increased transient tachypnea of the newborn in infants of asthmatic mothers. *Am. J. Dis. Child.* 1991; 145: 156-158.
46. Schatz M. Asthma during pregnancy: interrelationships and management. *Ann. Allergy* 1992; 68: 123-131.
47. Shohat M., Levy G., Levy I. et al. Transient tachypnea of the newborn and asthma. *Arch. Dis. Child.* 1989; 64: 277-279.
48. Simister N.E., Story C.M., Chen H.L., Hunt J.S. An IgG-transferring Fc expressed in the syncytiotrophoblast of human placental receptor. *Eur. J. Immunol.* 1996; 26: 1527-1531.
49. Simister N.E., Story C.M. Human placental Fc receptors and transmission of antibodies from mother to fetus. *J. Reprod. Immunol.* 1997; 37: 1-23.
50. Smith K.D., Steinberger E., Rodriguez-Rigan L.J. Prednisone therapy and birth weight. *Science* 1979; 206: 96.
51. Stenius-Aarniala B., Piirila P., Teramok K. Asthma and pregnancy: A prospective study of 198 pregnancies. *Thorax* 1988; 43: 12-13.
52. Tariq S.M., Matthews S.M., Hakim E.A. et al. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101 (5): 587-593.

53. Warner J.A., Jones A.C., Miles E.A. et al. Prenatal origins of asthma and allergy. Ciba Found. Symp. 1997; 206: 220–228; discus. 228–232.
54. Warner J.O., Warner J.A., Miles E.A., Jones A.C. Reduced interferon-gamma secretion in neonates and subsequent atopy. Lancet 1994; 344 (8935): 1516.
55. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon [review]? Immunol. Today 1993; 14: 353–356.
56. White R.J., Coutts I.I., Gibbs C.J. et al. A prospective study of asthma during pregnancy and the puerperium. Respir. Med. 1989; 83: 103.
57. Williams D.A. Asthma and pregnancy. Acta Allergol. (Kbh.) 1967; 22: 311.
58. Williams T.J., Jones C.A., Miles E.A. et al. Fetal and neonatal IL-13 production during pregnancy and at birth and subsequent development of atopic symptoms. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105 (5): 951–959.
59. Yurchak A.M., Jusko W.J. Theophylline secretion into breast milk. Pediatrics 1979; 57: 518–525.

Поступила 30.10.01

© ВОЛКОВ И.К., 2002

УДК 616.24–085.23

И.К.Волков

ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУИМУЦИЛА® (N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА) ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

N-ацетилцистеин (NAC) был выделен Sheffner в начале 60-х годов прошлого века. Исследователь обратил внимание на химическое соединение, содержащее сульфгидрильную группу, обладающее муколитическим действием, которое можно было использовать у больных с респираторными заболеваниями, сопровождаемыми мукостазом [1]. Дальнейшие исследования показали, что NAC является не только эффективным муколитиком, но и дает антиоксидантное и гепатопротективное действие. Более 30 лет он широко используется в клинической практике.

Химические свойства

Ацетилцистеин (*N-acetyl-L-cysteine*) является производным аминокислоты L-цистеина, представляет собой белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Легко растворим в воде и спирте. Химическая формула – $C_5H_9NO_3S$. Препарат быстро реабсорбируется при приеме внутрь и активно метаболизируется в тонкой кишке и печени. Только небольшая часть интактного NAC достигает плазмы и непосредственно ткани [2–4]. 97% NAC метаболизируется в организме [5]. Пик концентрации препарата в плазме определяется менее чем через час после приема внутрь, *half-life* в плазме свободного NAC составляет около 2 ч. SH-группа обеспечивает высокую метаболическую активность NAC, а аминогруппа способствует высокой устойчивости препарата к окислению [3–5].

Механизм действия

Полагают, что флуимуцил (NAC) способствует превращению внеклеточного цистина в цистеин и

является источником SH-метаболитов. В последнем случае он стимулирует синтез глутатиона, усиливая активность глутатион-S-трансферазы [6]. Доказано в тестах *in vitro* и *in vivo*, что NAC способен усиливать внутриклеточный синтез глутатиона [7–9]. Это его свойство помогает использовать препарат при передозировках ацетаминофена, как антидот [10,11,13]. Сообщается о его способности снижать концентрацию цитокинов [12] и оказывать защитное действие от свободных радикалов.

Влияние NAC на трахеобронхиальный секрет заключается в стимуляции синтеза секрета бокаловидными клетками [14] и муколитическом действии, которое связано со способностью NAC разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты и тормозить полимеризацию мукопротеидов, что уменьшает вязкость слизи. Детальные исследования влияния NAC на вязкость и эластичность мокроты проводили на различных моделях [15,16] и с помощью разных моделей вискозиметров [28,29]. Результаты исследований показали, что NAC меняет консистенцию и снижает эластичность мокроты, причем степень эффекта зависит от дозы препарата. При увеличении концентрации NAC вязкость снижается, максимальный эффект достигается при концентрации эквивалентной 0,1 М [16]. Препарат эффективен при гнойной и слизистой мокроте, его действие не меняется под влиянием ингаляции кислорода [29].

Влияние NAC на мукоцилиарный транспорт (MT) было исследовано *in vitro* и *in vivo*. В моделях на животных NAC повышал скорость движения слизи и частоту биения ресничек в концентрациях от 10–10 до 10–14 г/мл. Однако в концентрациях 10–8 г/мл и выше оба показателя снижались [14]. При исследованиях *in vivo* отмечено также протективное дейст-

вие *NAC* в отношении клеток цилиарного эпителия; оно проявлялось в снижении степени повреждения цилиарного эпителия бронхов и дисфункции МТ после воздействия озона [17]. В дальнейшем были получены противоречивые сведения о влиянии *NAC* на МТ. У здоровых лиц с низкой скоростью движения ресничек (исследованной с помощью радиоактивного аэрозоля) после курса лечения препаратом внутрь в дозе 600 мг/день в течение 60 дней отмечено повышение этого параметра на 35% с возвращением к исходным данным после отмены препарата, а также использовали плацебо [30]. У курильщиков с гиперсекреторным бронхитом и снижением скорости МТ использование *NAC* в дозе 600 мг/день в течение 10 дней привело к значительному повышению скорости движения МТ, измеренной методом тефлоновых дисков, по сравнению с плацебо [31]. Однако в исследовании *A.B. Millar и соавт.* [32] прием *NAC* внутрь в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 4 нед не привел к изменению мукоцилиарного клиренса по сравнению с плацебо.

Сообщается о влиянии *NAC* на синтез сурфактанта. В исследовании *G.C. Mereto и соавт.* [18] было показано, что *NAC*, введенный внутримышечно в дозе 300 мг дважды в день, усиливает секреторную активность пневмоцитов второго типа, участвующих в синтезе сурфактанта.

Несмотря на то что *NAC* в основном используется как муколитик, в последние годы были выявлены его дополнительные свойства, которые привлекают исследователей и клиницистов.

Антиоксидантное действие

Полагают, что *NAC* оказывает антиоксидантный эффект по крайней мере тремя путями: во-первых, это прямое антиферментное действие *NAC* на свободные радикалы. Добавление *NAC* в эксперименте *in vitro* снижает повреждающее действие перекиси водорода (H_2O_2), которое объясняется прямым взаимодействием *NAC* и H_2O_2 . Защитное действие также связывают с повышением внутриклеточной концентрации глутатиона (*GSH*). К тому же *NAC* поддерживает *in vivo* синтез глутатиона в печени, который в дальнейшем поступает с током крови в пораженный орган [19]. На моделях, использующих клеточные системы, было показано, что *NAC* и глутатион снижают или предотвращают действие табачного дыма на функцию нейтрофилов и альвеолярных макрофагов [19]. Роль свободных радикалов исследовалась и у людей. У курильщиков количество альвеолярных макрофагов и нейтрофилов в жидкости, полученной при БАЛ, увеличивается, что является признаком хронического воспаления дыхательных путей. Эти клетки выделяют большое количество свободных радикалов, указывая на повышенную оксидативную активность воспалительных клеток. *Bergstrand и соавт.* [22] показали, что *NAC* снижает продукцию

свободных радикалов альвеолярными макрофагами. В другом исследовании [20] показано, что у здоровых курильщиков отмечается значительное снижение содержания в жидкости БАЛ лактоферрина, эозинофильного катионного протеина и хемотаксической активности нейтрофилов после лечения *NAC* в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 8 нед. В исследовании *Linden и соавт.* [21] отмечено, что после аналогичной схемы лечения количество лимфоцитов и секреция лейкотриена B_4 альвеолярными макрофагами нарастают в жидкости БАЛ у здоровых курильщиков. Все эти исследования подтверждают положение о том, что свободные радикалы у курильщиков могут вызывать изменения в дыхательных путях, которые могут купироваться приемом *NAC*.

Исследования на экспериментальных моделях показали, что *NAC* может усиливать фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфнонуклеаров [25]. В исследовании *A. Vecchiarelli и соавт.* [23] стимулирующее действие *NAC* на иммунные клетки было продемонстрировано при исследовании способности моноцитов больных с ХОБЛ фагоцитировать *Candida albicans*. В другом исследовании бактериологическая эффективность макрофагов и полиморфнонуклеаров выявлена против золотистого стафилококка после инкубации с определенными концентрациями *NAC* (1, 10, 100 мг/л) [24]. Добавление *NAC* в более высокой концентрации (100 мг/л) приводило к значительному усилению бактериолитической активности полиморфнонуклеаров ($p < 0,05$). Отмечено также, что применение *NAC* достоверно снижает в исследовании *in vitro* адгезивные свойства *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к клеткам слизистой полости рта, что указывает на способность препарата снижать возможность бактерий прилипать к слизистой оболочке верхних дыхательных путей.

Поскольку при бактериальных заболеваниях респираторной системы применение муколитиков, как правило, сочетается с приемом антибиотиков, фирмой "Zambon Group" выпускается комбинация *NAC* и антибиотика тиамфеникола (Флуимуцил-антибиотик ИТ). Существует обширная литература, посвященная применению этого препарата при различных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. В целом отмечается, что взаимодействие двух субстанций не приводит к какому-либо отрицательному эффекту в виде нарушения всасывания, распределения в тканях организма и токсичности. Тиамфеникол проявляет активное действие в отношении большинства штаммов инфекций дыхательных путей, в том числе *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae*. Длительное использование препарата не рекомендуется, но применение антибиотика в течение 5,4 сут (минимально 2,5 сут, максимально 7,5 сут) не приводит к серьезным побочным реакциям. Более того не отмечено непереносимости антибиотика [26,27].

Клинические исследования

Эффективность *NAC* как муколитика, применяемого в ингаляциях или инстилляциях, исследовалась в ряде исследований. Как 10%, так и 20% раствор *NAC* снижает вязкость слизистой и гнойной мокроты при таких заболеваниях, как хронический бронхит, муковисцидоз, ателектазы, вызванные обструкцией дыхательных путей, легочные осложнения после хирургических вмешательств и анестезии у детей и взрослых. *Webb* [33], исследовав эффективность *NAC* у 500 пациентов и более, показал, что препарат обеспечивает легкое откашливание трахеобронхиального секрета у больных в послеоперационном периоде, что снижает необходимость использования эндотрахеальных аспираций. Сообщается об успешном использовании *NAC* при бронхоскопических санациях у детей и взрослых с хроническими заболеваниями легких и ателектазами [34–36]. Однако, чтобы устранить некоторые неудобства местного использования *NAC*, такие как сложность достижения периферических дыхательных путей в плохо вентилируемых зонах или риск возникновения бронхоспазма у больных с гиперреактивностью бронхов, а также необходимость использования ингаляционной аппаратуры, используется системное введение *NAC*.

Сообщают об эффективности *NAC* при внутримышечном и внутривенном введении в дозе 300 мг 2 раза в день или 500 мг 1 раз в день в течение 6 дней у больных острым и хроническим бронхитом [37, 38]. Эффективность приема внутрь *NAC* при различных заболеваниях легких была показана в серии исследований как коротких, так и пролонгированных. Отмечаются 2 типа эффектов: "ранний" проявляется в первые 2 нед лечения, характеризуется увеличением объема мокроты и ее разжижением и более поздний, связанный со снижением секреции вследствие стихания активности бронхолегочного процесса, что наблюдается в течение 6-месячного периода [39]. Есть сведения об успешном применении *NAC* в дозе 100–300 мг в день при лечении острых бронхолегочных заболеваний у детей [40,41]. Результаты исследований показывают, что *NAC* (один или в ассоциации с антибиотиками) разжижает мокроту, облегчает откашливание и способствует уменьшению кашля и ликвидации симптомов бронхолегочного процесса. По сравнению с бромгексином препарат более эффективен [42]. У больных хроническим бронхитом использование *NAC* в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 4 нед не только снижает вязкость мокроты и облегчает кашель, но и улучшает показатели функции легких [43]. Два открытых исследования у 294 и 248 больных, получавших лечение в течение 2 мес, показали эффективность *NAC* в снижении вязкости мокроты и облегчении откашливания, снижении интенсивности кашля. Переносимость препарата была удовлетворительной [44,45].

Определенный интерес представляют результаты длительного использования *NAC*. В трех исследованиях, проведенных двойным слепым методом с плацебо контролем, было показано значительное улучшение симптомов заболевания и снижение частоты обострений бронхита после курса лечения *NAC* в течение 6 мес в дозе 200 мг 2 раза в день [46]. У больных с тяжелыми проявлениями бронхообструктивного синдрома также отмечалась тенденция к снижению частоты обострений, но различия не были достоверными [47]. В исследовании *Sanguinetti* [48], проведенном двойным слепым методом с плацебо контролем применение *NAC* в дозе 600 мг в день в течение 6 мес (зимний период) у больных хроническим бронхитом достоверно привело к снижению частоты обострений заболевания по сравнению с контрольной группой. Улучшение состояния больных сопровождалось улучшением показателей внешнего дыхания. О положительном эффекте препарата при хроническом бронхите сообщается и в других исследованиях [49,50,67].

NAC успешно использовался у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, способствуя эффективному удалению элементов депонированной пыли из бронхолегочного аппарата в отдаленные после воздействия сроки, а также снижению интенсивности окислительных процессов в фагоцитах бронхоальвеолярного пространства [51].

Несомненный интерес представляет количественный систематический обзор, подготовленный *Stey и соавт.* [52], посвященный эффективности *NAC* при хроническом бронхите. Авторы отобрали 39 исследований, отвечающих критериям доказательной медицины, и пришли к выводу, что применение *NAC* внутрь в течение 3–6 мес статистически достоверно снижает риск обострений заболевания и значительно улучшает клиническую симптоматику. Аналогичные данные получены группой исследователей *Bandolier, University of Oxford UK*. Используя методы *evidence based medicine*, авторы подтверждают эффективность *NAC* у больных хроническим бронхитом (*Internet version*).

Об эффективности *NAC* при ХОБЛ существуют противоречивые сведения. В ряде исследований показано, что применение препарата улучшает состояние больных ХОБЛ. Субъективно это проявляется облегчением откашливания мокроты вследствие ее разжижения, увеличением объема и снижением вязкости. Также показано, что длительное применение *NAC* при ХОБЛ приводит к снижению частоты и уменьшению длительности обострения [53,54,58]. Дискутируется вопрос, с чем связан механизм, приводящий к такому эффекту. Полагают, что он связан с непосредственным муколитическим эффектом *NAC* и улучшением МТ. Существуют также доказательства, что антиоксидантный эффект *NAC* играет не менее важную роль. Это основано на наблюдении, что ионизированный глицерол, муколитик без антиокси-

дантных свойств, клинически менее эффективен, чем НАС, муколитик с антиоксидантными свойствами. Ионизированный глицерол улучшает клинические симптомы при ХОБЛ, но в отличие от НАС не влияет на частоту обострений. Снижение частоты обострений, возможно, связано со снижением степени бактериальной колонизации дыхательных путей при хроническом бронхите после лечения НАС [56].

В исследовании *Lundback и соавт.* [57] показано, что снижение FEV_1 у больных ХОБЛ, длительно получавших НАС в дозе 600 мг/сут, меньше, чем в контрольной группе. Этот эффект в основном наблюдался у лиц старше 50 лет. В обеих группах больные получали бронходилататоры и кортикостероиды. Эффект НАС был подтвержден через 5 лет наблюдения за больными. Эти данные подтверждают, что длительное использование НАС при ХОБЛ может приводить к улучшению состояния и качества жизни больных и снижению частоты и тяжести обострений. Подтверждено, что длительное применение НАС приводит к улучшению функции легких у больных.

Сообщают в литературе о положительном эффекте НАС при других респираторных заболеваниях, например, респираторном дистресс-синдроме [59], фибризирующем альвеолите [60], раке легкого [55].

Известно влияние НАС на течение респираторных вирусных инфекций. В рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании применения НАС в дозе 1200 мг в день в течение 6 мес была показана способность препарата снижать частоту заболевания гриппом [61].

Безопасность

Вопросы переносимости препарата широко освещаются в исследованиях, посвященных НАС. При использовании ингаляций 20% раствора местные эффекты в виде тошноты и стоматита отмечены менее чем у 2% больных. У некоторых восприимчивых больных, особенно у пациентов с гиперреактивностью бронхов, НАС может вызвать бронхоспазм различной степени выраженности, который обычно быстро купируется приемом бронходилататоров [62]. Клинические исследования последствий длительного приема НАС в высоких дозах по специальным показаниям (например, при отравлении парацетамолом или меконияльным илеусе) показали, что препарат хорошо переносится не только при внутривенном введении, но и при приеме внутрь. Не отмечено желудочно-кишечных изменений даже при применении НАС в дозе 12 г в сутки в течение нескольких месяцев при меконияльном илеусе [63]. У больных с респираторными заболеваниями частота побочных эффектов, требующих прекращения терапии, не чаще, чем при приеме плацебо. Побочные эффекты обычно проявляются в виде дисфункции желудочно-кишечного тракта, таких как изжога, тошнота, диспепсия, диарея и редко рвота. Эндоскопические и гистологи-

ческие исследования показали, что прием НАС внутрь больными с заполненным желудком не приводит к каким-либо патологическим изменениям [64].

Взаимодействию НАС с другими лекарствами также было посвящено несколько исследований. Сочетание аэрозольных форм НАС и изопроterenола дало положительный результат в отношении функции внешнего дыхания и вязкости мокроты у больных бронхиальной астмой [65]. Аналогичные данные получены в отношении тербуталина [66] и других β_2 -агонистов. Исследование взаимодействия НАС, применяемого внутрь с антибиотиками, показало, что препарат не влияет на биодоступность амоксициллина и доксициклина и слегка снижает абсорбцию цефалексина [68]. Применение НАС с эритромицином значительно повышает абсорбцию последнего и почти не влияет на биодоступность ампициллина [69].

Есть сообщения, что при лечении НАС могут отмечаться ложноположительные реакции на кетоны в моче. Известно также, что препарат обладает свойством элиминировать цинк и медь, поэтому при длительном приеме НАС эти минералы должны добавляться [10].

Отсутствуют указания на специальные предосторожности при применении НАС у детей. Сообщается об успешном использовании препарата у детей больных муковисцидозом [70,71] и другими бронхолегочными заболеваниями [40,41]. В последнее время много внимания уделяется применению препарата в педиатрической практике как антидота при отравлении парацетамолом (ацетаминофен) и предотвращении поражения печени при этом состоянии [72-75].

Таким образом, почти 30-летний опыт использования НАС в клинической практике указывает, что препарат обладает широкими терапевтическими возможностями, включая муколитическое и антиоксидантное действие, он достаточно эффективен и безопасен. НАС является золотым стандартом при лечении отравлений парацетамолом, оказывает положительный эффект как антидот при отравлении тяжелыми металлами. Будущие исследования, возможно, расширят сферу применения этого лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sheffner A.L. The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solution by a new mucolytic agent, N-acetylcysteine. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1963; 106: 298-310.
2. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Ежегодный сборник. М.; 2002; вып. 9.
3. Ziment I. Acetylcysteine: a drug that is much more than a mucokinetic. Biomed. and Pharmacother. 1988; 42: 513-520.
4. De Caro L., Ghizzi A., Costa R. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of oral acetylcysteine in healthy volunteers. Arzneimittel-Forsch. 1989; 39: 382-385.
5. Borgstrom L., Kagedal B., Paulsen O. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1986; 31: 217-222.
6. De Vries N., De Flora S. N-acetyl-L-cysteine. J. Cell Biochem. 1993; 17F: S270-S277.

7. *Issels R.D., Nagele A., Eckert K.G., Wilmanns W.* Promotion of cystine uptake and its utilization for glutathione biosynthesis induced by cysteamine and N-acetylcysteine. *Biochem. Pharmacol.* 1988; 37: 881-888.
8. *De Flora S., Bannicelli C., Camoirano A. et al.* In vivo effects of N-acetylcysteine on glutathione metabolism and on the biotransformation of carcinogenic and/or mutagenic compounds. *Carcinogenesis* 1985; 6: 1735-1745.
9. *Nakata K., Kawase M., Ogino S. et al.* Effects of age on levels of cysteine, glutathione and related enzyme activities in livers of mice and rats and an attempt to replenish hepatic glutathione level of mouse with cysteine derivatives. *Mech. Ageing Dev.* 1996; 90: 195-207.
10. *Kelly G.S.* Clinical applications of N-acetylcysteine. *Alt. Med. Rev.* 1998; 3 (2): 114-127.
11. *Pratt S., Ioannides C.* Mechanism of the protective action of N-acetylcysteine and methionine against paracetamol toxicity in the hamster. *Arch. Toxicol.* 1985; 57: 173-177.
12. *Baier J.E., Neumann H.A., Moeller T. et al.* Radiation protection through cytokine release by N-acetylcysteine. *Strahlenther. Onkol.* 1996; 172: 91-98.
13. *Devlin J., Ellis A.E., McPeake J. et al.* N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 236-242.
14. *Iravani M. E. et al.* N-acetylcysteine and mucociliary activity in mammalian airways. *Drug Res.* 1987; 28: 250-254.
15. *Davis S.S., Deverell L.C.* Rheological factors in mucociliary clearance: the assessment of mucotropic agents using in vitro model. *Mod. Probl. Paediatr.* 1977; 19: 207-232.
16. *Sheffner A.L.* The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solution by a new mucolytic agent, N-acetylcysteine. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1963; 106: 298-310.
17. *Allegra L. et al.* Compromissione del trasporto mucociliare indotta dall'ozono e sua prevenzione con N-acetilcisteina. *Am. J. Med.* 1984; 91 (suppl. 3C): 67-71.
18. *Mereto G.C. et al.* Alveolar surfactant in lungs of operated patients after acetylcysteine treatment. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (suppl. 111): 160-161.
19. *Herwaarden C.L.A., Bast A., Dekhuijzen P.N.R.* The role of N-acetylcysteine in the treatment of COPD: experimental studies. In: *Herwaarden C.L.A. et al., eds. COPD: diagnosis and treatment.* Amsterdam: Excerpta Medica; 1996. 118-122.
20. *Eklund A., Eriksson O., Hakansson L. et al.* Oral N-acetylcysteine reduces selected humoral markers of inflammatory cell activity in BAL fluid from healthy smokers: correlation to effects on cellular variables. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 832-838.
21. *Linden M., Wieslander E., Eklund A. et al.* Effects of oral N-acetylcysteine on cell content and macrophage function in bronchoalveolar lavage from healthy smokers. *Ibid.* 645-650.
22. *Bergstrand H., Bjornson A., Eklund A. et al.* Stimuli-induced superoxide radical generation in vitro by human alveolar macrophages from smokers: modulation by N-acetylcysteine treatment in vivo. *J. Free Radic. Biol. Med.* 1986; 2: 119-127.
23. *Vecchiarelli A. et al.* Macrophage activation by N-acetylcysteine in COPD patients. *Chest* 1994; 105: 806-811.
24. *Oddera S. et al.* N-acetylcysteine enhances in vitro the intracellular killing of *Staphylococcus aureus* by human alveolar macrophages and blood polymorphonuclear leukocytes and partially protects phagocytes from self-killing. *J. Lab. Clin. Med.* 1994; 124: 293-301.
25. *Riise G.C. et al.* The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 94-101.
26. *Niederman M.S., Rafferty T.D., Sasaki C.T. et al.* *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 85-90.
27. *Балаянская Г.Л., Минасян В.С., Качкаева Е.Д.* Опыт применения ринофлуимуцила и флуимуцила антибиотика при лечении синуситов у детей. В кн.: Богомилский М.Р. (ред.) Актуальные вопросы отоларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней ЛОР-органов. Интернет-публикация, сайт www.zambon.ru.
28. *Grassi C. et al.* Use of a modified thromboelastograph to evaluate effects of acetylcysteine on sputum. *Respiration* 1977; 34: 100-104.
29. *Lieberman J.* Measurement of sputum viscosity in a cone-plate viscometer. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1968; 97: 662-672.
30. *Todisco T. et al.* Effects of N-acetylcysteine in subjects with slow pulmonary mucociliary clearance. *Eur. J. Respir. Dis.* 1985; 66 (suppl. 139): 136-141.
31. *Olivieri A.* Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolytics. *Ibid.* 142-145.
32. *Millar A.B. et al.* Effects of oral N-acetylcysteine on mucus clearance. *Br. J. Dis. Chest* 1985; 79: 262-266.
33. *Webb W. R. et al.* Acetylcysteine as a mucolytic agent in clinical practice. *Clin. Med.* 1964; 9: 1531-1539.
34. *Perruchoud A. et al.* Atelectasis of the lung: bronchoscopic lavage with acetylcysteine. Experience in 51 patients. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (suppl. 111): 163-168.
35. *Дуганов В.К., Дмитриев Ю.К., Яськов А.И., Филатова Е.Г.* Лечебная фибробронхоскопия при острых бронхолегочных заболеваниях и обострении хронических бронхолегочных заболеваний. Интернет-публикация. 2001; сайт: www.zambon.ru.
36. *Волков И.К.* Диагностическая и терапевтическая эффективность бронхоскопии при хронических и рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1993.
37. *Grassi C. et al.* Clinical evaluation of systemic acetylcysteine by different routes of administration. *Curr. Ther. Res.* 1973; 15: 165-179.
38. *Henneghi C.* Study of N-acetylcysteine (NAC) by oral or intravenous administration in chronic bronchitis. *Ibid.* 1983; 34: 750-756.
39. *Menozzi D., Debbia F.* Sull'impiego dell'acetilcisteina per via orale nella pratica chirurgica. *Minerva Chir.* 1974; 29: 851-858.
40. *Bellomo G. et al.* Studio comparativo dell'efficacia dell'acetilcisteina per via orale ed intramuscolare nelle affezioni respiratorie acute in pediatria. *Minerva Pediatr.* 1973; 25: 844-849.
41. *Biscatti G. et al.* Ricerca controllata sugli effetti clinici dell'acetilcisteina per via orale nelle infezioni respiratorie in pediatria. *Ibid.* 1972; 24: 1075-1084.
42. *Verstreten J.M.* Mucolytic treatment in chronic obstructive pulmonary disease: double-blind comparative clinical trial with N-acetylcysteine, bromhexine and placebo. *Acta Tuberc. Pneumol. Belg.* 1979; 70: 71-80.
43. *Aylward M. et al.* Clinical evaluation of acetylcysteine in the treatment of patients with chronic obstructive bronchitis: a balance double-blind trial with placebo control. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (suppl. 111): 81-89.
44. *Tattersall A.B. et al.* Acetylcysteine in chronic bronchitis. A study in general practice. *J. Intern. Med. Res.* 1983; 11: 279-284.
45. *Tattersall A.B. et al.* Irish general practice study of acetylcysteine in chronic bronchitis. *Ibid.* 1984; 12: 96-101.
46. Multicenter Study Group. Long-term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A double-blind controlled study. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (suppl. 111): 93-108.
47. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985; 40: 832-835.
48. *Sanguinetti M. et al.* To evaluate the effectiveness of NAC in preventing the recurrence of acute bronchitis in BPCO patients. In: *Associazione Italiano Pneumologi Ospedalieri. XXXIII National Congress.* Turin; 1995. 75.
49. *Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R. et al.* Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther.* 2000; 22: 209-221.
50. *Hansen N.C.G., Skriver A., Brorsen-Riis L. et al.* Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med.* 1994; 88: 531-535.
51. *Чучалин А.Г.* (ред.) Базисная терапия N-ацетилцистеином хронических неспецифических заболеваний легких у ликвида-

- торов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Метод. рекомендации. М.; 1999.
52. *Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al.* The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 253–262.
 53. *Boman G., B  cker U., Larsson S. et al.* Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for pulmonary diseases. *Eur. J. Respir. Dis.* 1983; 64: 405–415.
 54. *Parr G.D., Huitson A.* Oral labrol (oral N-acetylcysteine) in chronic bronchitis. *Br. J. Dis. Chest* 1987; 81: 341–348.
 55. *van Zandwijk N., Dalesio O., Pastorino U. et al.* EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 977–986.
 56. *Riise G.C., Larsson S., Larsson P. et al.* The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy? *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 94–101.
 57. *Lundback B., Lindstrom M., Andersson S. et al.* Possible effect of acetylcysteine on lung function. *Ibid.* 1992; 5 (suppl. 15): 895.
 58. *Snow V. et al.* The evidence base for management of acute exacerbation of COPD. *Chest* 2001; 119 (4): 1185–1189.
 59. *Bernard G.R., Wheeler A.P., Arons M.M. et al.* A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group. *Ibid.* 1997; 112: 164–172.
 60. *Behr J., Maier K., Degenkolb B. et al.* Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1897–1901.
 61. *De Flora S. et al.* Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated with long term NAC treatment: report of the NACIS study. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1535–1541.
 62. *Chodosh S.* Safety of acetylcysteine. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (suppl. 111): 169.
 63. *Hodson M.E. et al.* Meconium ileus equivalent in adults with cystitis fibrosis of pancreas. A report of cases. *Br. Med. J.* 1976; 2: 790–791.
 64. *Maini U. et al.* Controlled endoscopic study on gastroduodenal safety of acetylcysteine after oral administration. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (suppl.111): 147–150.
 65. *Grater W.C., Cato A.* Double-blind study of acetylcysteine-isoproterenol in non-hospitalized patients patient with asthma. *Curr. Ther. Res.* 1973; 15: 660–671.
 66. *Stiksa G. et al.* Effects of inhaled N-acetylcysteine in combination with terbutaline. *Eur. J. Respir. Dis.* 1984; 65: 278–282.
 67. *Minette A.* Clinical effects of mucolytic associated with bronchodilators in treating exacerbation of chronic bronchitis in coal miners. *Rev. Inst. Hyg. Mines* 1982; 37: 112–119.
 68. *Lualdi P., Marca G.* Effect de la N-acetylcysteine orale sur la biodisponibilit   des antibiotics chagez l'homme. *Ars Med. (Liestal)* 1979; 34: 761–769.
 69. *Paulsen O. et al.* No effect of oral N-acetylcysteine on the bioavailability of erythromycin and bacampicillin. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 171–175.
 70. *Кадырова Р.* Терапевтическая эффективность муколитических препаратов при разных методах их введения в комплексном лечении муковисцидоза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1984.
 71. *Капранов Н.И., Волков И.К., Зоирова Р.* Исследование вязкости мокроты для оценки эффективности муколитической терапии детей больных муковисцидозом. *Вопр. охр. мат.* 1985; 2: 12–15.
 72. *Alonso E.M., Sokol R.J., Hart J. et al.* Fulminant hepatitis associated with centrilobular hepatic necrosis in young children. *J. Pediatr.* 1995; 127: 888–894.
 73. *Penna A.C., Dawson K.P., Penna C.M.* Is prescribing paracetamol "pro re nata" acceptable? *J. Paediatr. Child Hlth* 1993; 29: 104–106.
 74. *Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., Dyher K.S. et al.* 1997 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 1998; 16: 443–497.
 75. *Acetaminophen toxicity in children.* American Academy of Pediatrics. Committee on drugs. *Pediatrics* 2001; 108 (4): 1020–1024.

Поступила 27.02.02

Новое о лекарственных препаратах

M.Jones, I.Shaw, S.Ferrazzi, A.Eggleston

ЛЕВОФЛОКСАЦИН И НОВЫЕ МАКРОЛИДЫ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ: СТАТИСТИЧЕСКИЙ МЕТААНАЛИЗ

Ежегодно регистрируют примерно 4 млн случаев внебольничной пневмонии. Число рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность макролидов и хинолонов у больных внебольничной пневмонией, не велико. Для оценки эффектов лечения в различных исследованиях может быть использован не прямой сравнительный метаанализ.

Цель работы — сравнить клиническую эффективность и безопасность ряда новых макролидов и

фторхинолона левофлоксацина при лечении внебольничной пневмонии с помощью метаанализа.

В электронных базах данных *Medline* и *Embase* провели поиск рандомизированных контролируемых исследований (с 1989 г. по июнь 1999 г.), в которых для лечения внебольничной пневмонии применяли следующие антибиотики по крайней мере в одной группе больных: левофлоксацин, азитромицин, кларитромицин и диритромицин. Отбор данных производился двумя независимыми исследователями с

последующей их перекрестной проверкой. При несовпадении мнений исследователей анализировали оригинальную статью.

В анализ включали исследования, в которых в группах сравнения было по крайней мере по 10 больных и оценивался по крайней мере один параметр, сопоставимый с таковым в исследованиях левофлоксацина. Оцениваемые показатели включали в себя следующие: полное выздоровление (полное исчезновение всех клинических симптомов), клинический ответ (частичное уменьшение клинических симптомов), эрадикация возбудителя (стерильные посевы мокроты или крови) и нежелательные явления. Эффективность оценивали в течение 7 дней после завершения терапии.

Результаты. Отношение мужчин и женщин было сопоставимым в разных когортах (36–44% женщин), однако возраст был более вариабельным (средний, стандартное отклонение): азитромицин (32 года, 26), кларитромицин (48 лет, 18), дириномицин (36 лет, 13), левофлоксацин (53 года, 12).

Результаты изучения эффективности оказались следующими. Выздоровление: азитромицин — $n=907$, 57% (95% доверительный интервал 26,1–83,2), кларитромицин — $n=766$, 63,6% (50,0–75,4), левофлокса-

цин — $n=1158$, 78,9% (73,1–83,8) ($p<0,05$ для левофлоксацина против азитромицина и кларитромицина).

Клинический ответ: азитромицин — 91,5% (94,4–96,9), кларитромицин — 87,8% (80,1–92,8), дириномицин — $n=851$, 96,6% (93,2–98,3), левофлоксацин — 94,0% (89,0–96,8).

Эрадикация возбудителя: кларитромицин — 79,2% (65,9–88,3), левофлоксацин — 95,0% (88,6–97,9%) ($p<0,05$).

Нежелательные явления: азитромицин — $n=687$, 12,5% (2,5–44,5), кларитромицин — $n=817$, 27,1% (8,1–61,1), левофлоксацин — $n=1271$, 36,6% (15,1–65,2).

Заклучение

Левофлоксацин обеспечивал выздоровление явно чаще, чем новые макролиды, хотя клинический ответ на лечение был сопоставим. Частота нежелательных явлений была выше при лечении левофлоксацином, однако он по профилю безопасности не отличался от макролидов. Левофлоксацин может быть эффективной альтернативой макролидам в лечении внебольничной пневмонии.

Юбилейные даты

АЛЕКСЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ ПРИЙМАК (к 70-летию со дня рождения)



Алексей Алексеевич Приймак родился в 1932 г., окончил в 1956 г. Куйбышевский государственный медицинский институт по специальности "лечебное дело".

А.А.Приймак с 1956 г., после окончания Куйбышевского государственного медицинского института, работал врачом-хирургом в районной больнице Куйбышевской области, с 1959 по 1968 г. — заведующим легочно-хирургическим отделением Воронежского областного противотуберкулезного диспансера. С 1968 г. по 1980 г. Алексей Алексеевич работал в Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза Минздрава СССР в должности старшего научного сотрудника, а с 1975 г. — руководителем отделения лечения дыхательной недостаточности и трансплантации легких. С 1980 г. работал в должности директора Московского НИИ туберкулеза Минздрава РФ, в 1989 г. назначен генеральным директором НПО "Фтизиопульмонология". В настоящее время руководит курсом фтизиатрии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова.

А.А.Приймак внес большой вклад в разработку электротехнических систем и устройств для диагностики и лечения различных заболеваний, в том числе фтизиопульмонологических заболеваний и интоксикационных синдромов.

Под руководством А.А.Приймака сотрудниками НПО "Фтизиопульмонология" был разработан аппарат "Био-пульс-3", устройство для биологической консервации сердечно-легочного препарата (а. с. № 313542, 1971 г.) и реанимационно-транспортный контейнер, позволившие осуществлять в эксперименте успешную пересадку сердечно-легочного препарата.

Созданы аппараты и электроды для проведения электрической стимуляции дыхания в стационарных и амбулаторных условиях (а. с. № 1183120; № 1189449). Разработанные электростимуляторы и электроды выпускаются серийно и нашли широкое применение в клинической практике. Электростимуляторы экспонировались в 1984 г. на ВДНХ, в 1986 г. — на специализированных выставках в Болгарии и Румынии. Электростимулятор ЭСД-Ш удостоен в 1984 г. золотой медали ВДНХ.

Разработки А.А.Приймака способов электрической стимуляции дыхания во фтизиопульмонологической практике способствовали уменьшению послеоперационных осложнений при хирургических вмешательствах, повышению эффективности лечения туберкулеза и легочно-сердечной недостаточности, профилактике и лечению острых и хронических заболеваний легких.

По инициативе А.А.Приймака и его непосредственном участии разработаны целенаправленные профилактические мероприятия в различных группах населения с учетом социальных и возрастных особенностей, что позволило качественно поднять уровень организационно-методической работы в России. Разработана концепция развития проблемы фтизиопульмонологии, созданы республиканские научная и практические программы по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации. Под руководством А.А.Приймака объединена и скоординирована работа субординированных НИИ и кафедр туберкулеза в рамках

Проблемного научного центра "Фтизиопульмонология", что позволило повысить научный и творческий потенциал научных сотрудников, а также качество научных исследований и научно-технической продукции, направленных на решение практических задач фтизиатрии.

А.А.Приймак является инициатором разработки новых направлений во фтизиатрии, включая разработку переносного разборного флюорографа, электрических стимуляторов дыхания, методов гравитационной хирургии крови, дифференциальной диагностики туберкулеза с помощью инструментальных, иммунологических и патофизиологических методов. Для управления федеральной целевой программой при активном участии А.А.Приймака создан Федеральный центр компьютерных технологий и разработана технология мониторинга туберкулеза в РФ.

Научную и практическую работу А.А.Приймак успешно сочетает с педагогической и общественной деятельностью. Под его руководством защищены 35 кандидатских и 9 докторских диссертаций. Им опубликовано более 300 научных работ, по их результатам получено 18 авторских свидетельств на изобретения, внесено 20 рационализаторских предложений; изданы 3 монографии.

Доктор медицинских наук, профессор, академик-секретарь Академии электротехнических наук РФ Алексей Алексеевич Приймак является лауреатом Государственной премии Кабинета министров РФ, имеет звание заслуженного деятеля науки РФ, награжден орденом Дружбы народов, знаком "Отличнику здравоохранения"; имеет 3 медали ВДНХ.

А.А.Приймак — активный организатор, вдумчивый ученый, высококвалифицированный врач, обладающий смелостью клинического мышления, способностью справляться с неизбежно возникающими трудностями в работе. Пользуется заслуженным уважением научных сотрудников и практических врачей, занимающихся клинической и научной работой, в том числе и в смежных специальностях. Он никогда не остается равнодушным к пациентам, нуждающимся в помощи врача, всегда старается помочь коллегам в трудных жизненных ситуациях.

*Дорогой Алексей Алексеевич!
Сотрудники курса фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова
от всей души поздравляют Вас с юбилеем и желают здоровья
и больших успехов в Вашем благородном труде*

ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ ОСИПОВ
(к 60-летию со дня рождения)



28 декабря 2001 г. исполнилось 60 лет со дня рождения и 35 лет врачебной, научной и педагогической деятельности доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой внутренних болезней № 2 Самарского государственного медицинского университета Юрия Александровича Осипова.

Окончив в 1965 г. Куйбышевский медицинский институт им. Д.И.Ульянова, Ю.А.Осипов последовательно прошел путь от клинического ординатора, аспиранта, ассистента до заведующего кафедрой.

Будучи ближайшим учеником и сотрудником крупных отечественных терапевтов, профессоров А.И.Германова и Н.И.Гусевой, Ю.А.Осипов на протяжении ряда лет последовательно разрабатывал проблемы, связанные с патологией органов дыхания. В 1971 г. он успешно защитил кандидатскую диссертацию "Содержание негеминного железа, меди и их металлопротеидов в сыворотке крови больных пневмониями", а в 1985 г. — докторскую диссертацию на тему "Хронический бронхит (клинико-биохимические и иммунологические аспекты)". Научные труды Ю.А.Осипова существенно расширили и углубили концепцию развития и персистирования бронхолегочных заболеваний. На основании экспериментальных исследований и клинических наблюдений им сформулированы положения об особенностях аутоиммунизации организма, роли биоэлементов крови в патогенезе пневмоний и бронхитов, предложены меры оздоровительного и профилактического характера.

С 1985 по 1991 г. Ю.А.Осипов работал ректором Кубанского медицинского института, где проявил себя умелым организатором. За этот период проф. Ю.А.Осипов внес большой вклад в развитие института, в составе которого открыл новые факультеты, кафедры и специальности, при этом значительно укрепилась материальная база вуза. Под руководством Ю.А.Осипова в институте вырос научно-педагогический потенциал, укрепилась его связи с органами регионального здравоохранения.

В это же время Ю.А.Осипов активно участвовал в общественной жизни, являлся депутатом Краснодарского краевого совета народных депутатов XX созыва, избирался делегатом XXVIII съезда КПСС, XVII съезда профсоюзов, II Всесоюзного съезда врачей, съезда общества "Знание".

В 1991 г. Ю.А.Осипов сменил на посту заведующего кафедрой своего учителя — проф. Нину Ивановну Гусеву.

Ю.А.Осипов — автор более 230 научных печатных работ, 8 рационализаторских предложений, 20 методических пособий и рекомендаций для практических врачей по вопросам пульмонологии, гастроэнтерологии и кардиологии. Им написаны разделы в руководстве для врачей "Практическая гериатрия", "Семейная медицина", учебник для студентов медицинских вузов "Геронтология и гериатрия", популярная энциклопедия пожилого человека.

Среди учеников Ю.А.Осипова есть доктора и кандидаты наук. Продолжая активно заниматься научной деятельностью, он разрабатывает вопросы, касающиеся клинико-иммунологической и биохимической характеристик хронических заболеваний респираторного тракта.

Ю.А.Осипов — участник многих международных (Италия, Россия) и национальных конгрессов и симпозиумов по внутренним болезням, пульмонологии. Он является членом ученого совета Самарского государственного медицинского университета, заместителем председателя специализированного диссертационного совета (руководителем секции пульмонологов), председателем конкурсной комиссии СамГМУ, членом Совета ветеранов медицинских работников Самарской области.

Ю.А.Осипов — прекрасный врач, он награжден знаком "Отличнику здравоохранения". Мудрость, доброжелательность, неизменная корректность и такт отличают его общение с коллегами по работе, учениками, слушателями Военно-медицинского института. Высокий творческий потенциал и профессионализм, принципиальность помогают Юрию Александровичу сплотить коллектив и найти выход из самых сложных жизненных ситуаций.

За высокие результаты в учебно-методической, лечебной и воспитательной работе Ю.А.Осипову в 1994 г. была объявлена благодарность министра здравоохранения РФ, а в 2000 г. он награжден

Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Свой юбилей Юрий Александрович Осипов встречает полным энергии и творческих замыслов.

Ученики и коллеги сердечно поздравляют юбиляра. Коллектив Самарского государственного медицинского университета, врачи-пульмонологи сердечно поздравляют Юрия Александровича с юбилеем, желают здоровья, долгих лет жизни и творческих успехов!

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПУЛЬМОНОЛОГИЯ" в 2001 г.

Передовые статьи

- Капранов Н.И. Успехи и проблемы в диагностике и лечении муковисцидоза в России (10-летие Российского центра муковисцидоза). 3, 9
Скулачев В.П. H_2O_2 -сенсоры легких и кровеносных сосудов и их роль в антиоксидантной защите организма. 2, 6
Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии. 1, 6
Чучалин А.Г. Первичные системные и легочные васкулиты. 4, 6

Оригинальные исследования

- Абазова Ф.И. см. Огородова Л.М.
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. 4, 34
Агеев А.И. см. Бахлаев И.Е.
Айсанов З.Р. см. Калманова Е.Н.
Аксенова В.А. Задачи фтизиатров и пульмологов в выявлении туберкулеза у детей России. 1, 19
Александрова Н.И. см. Федорова Т.А.
Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни. 3, 61
Амелина Е.Л. см. Науменко Ж.К.
Афанасова Н.А., Дегтярев В.А., Каплан М.А., Павлов В.В., Шахтарина С.В., Борисова Л.С. Цветовая дешифровка черно-белых рентгенограмм органов грудной полости в норме. 2, 36
Бабакин А.А. см. Чучалин А.Г.
Батын С.З. см. Чучалин А.Г.
Бахлаев И.Е., Олейник Е.К., Агеев А.И., Олейник В.М. Оценка маркеров опухолевого роста у больных раком легкого. 1, 52
Безлепко А.В. Опыт длительного применения эреспала при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. 2, 80
Белов А.А. см. Ольбинская Л.И.
Белов А.М. см. Воронин И.М.
Белоусов Ю.Б. см. Лукьянов С.В.
Береснева Р.Е. см. Старостенко Е.В.
Блистинова З.А., Прошин В.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Медико-социальное обеспечение больных муковисцидозом. 3, 20
Блистинова З.А. см. Осипова И.А.
Богачев Р.С. см. Пунин А.А.
Борисова Л.С. см. Афанасова Н.А.
Босенко С.Ж.-П. см. Непомнящая Е.М.
Буйнова Л.Н. см. Стрелис А.К.
Буляница А.Л. см. Федорова Т.А.
Бурова С.А. см. Воинова Г.В.
Васильева О.С. см. Чучалин А.Г.
Власова Е.В. см. Тузанкина И.А.
Воинова Г.В., Бурова С.А. Опыт лечения пневмомикозов Медофлоном. 1, 35
Воронин И.М., Белов А.М., Чучалин А.Г. Нарушения дыхания во время сна у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. 2, 40

- Воронина О.В. см. Гембицкая Т.Е.
Гембицкая Т.Е., Петрова М.А., Куприна Е.А., Воронина О.В. Фенотипические и иммунологические особенности облигатных гетерозиготных носителей гена муковисцидоза. 3, 65
Гембицкая Т.Е. см. Миткина Е.Н.
Гембицкая Т.Е. см. Черменский А.Г.
Геппе Н.А., Гребенева И.В., Эрдес С.И., Дигилова Н.Д., Комарова В.П. Фармакоэкономические аспекты применения недокромил натрия у детей и взрослых — больных бронхиальной астмой. 1, 73
Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Малахов А.Б., Лисицин М.Н., Снегоцкая М.Н., Малышев В.С. Ингаляционные кортикостероиды (пульмикорт) для небулайзерной терапии у детей. 2, 74
Гинтер Е.К. см. Петрова Н.В.
Глазков Н.А. см. Чикина С.Ю.
Гнездилова Е.В. Ориентирование больного туберкулезом на лечение с помощью образовательной программы "Фтиза-школа". 1, 16
Гребенева И.В. см. Геппе Н.А.
Гугуцидзе Е.Н. см. Зубков М.Н.
Данилов Л.Н. см. Двораковская И.В.
Даниляк И.Г. Кашель: этиология, патофизиология, диагностика, лечение. 3, 33
Двораковская И.В., Данилов Л.Н., Лисочкин Б.Г., Лебедева Е.С., Орлова Г.П., Малышев М.Е. Морфогенез экспериментального пылевого бронхита. 2, 45
Дегтярев В.А. см. Афанасова Н.А.
Дигилова Н.Д. см. Геппе Н.А.
Доценко Е.К. см. Миткина Е.Н.
Дроздов А.В. см. Сухов М.Н.
Духанин А.С. см. Лукьянов С.В.
Жак Г. см. Коган Е.А.
Желенина Л.А. см. Миткина Е.Н.
Желенина Л.А. см. Черменский А.Г.
Жук Н.А., Калинина Е.Е., Левченко М.В. Лазеротерапия у больных туберкулезом легких. 4, 46
Жук Н.А., Калинина Е.Е., Цуканова Л.Г., Мудрик Н.Ф. Клинические аспекты реабилитации больных туберкулезом в амбулаторных условиях. 2, 31
Жук Н.А. см. Калинина Е.Е.
Зборовская И.Б. см. Чикина С.Ю.
Зубков М.Н., Самойленко В.А., Гугуцидзе Е.Н., Чучалин А.Г. Микробиологические аспекты этиологии и антимикробной терапии бронхолегочной инфекции при муковисцидозе у взрослых. 3, 38
Иванова А.С. см. Старостенко Е.В.
Илькович М.М. см. Федорова Т.А.
Кабанова Н.Ф. см. Каширская Н.Ю.
Казакова Г.А. см. Чучалин А.Г.
Калашникова Е.А. см. Каширская Н.Ю.
Калинина Е.Е., Жук Н.А., Приймак А.А. Реабилитация больных ХНЗЛ в амбулаторных условиях на базе противотуберкулезного диспансера. 1, 28

- Калинина Е.Е. см. Жук Н.А.
 Калманова Е.Н., Айсанов З.Р. Форадил и его место в терапии бронхиальной астмы. 1, 65
 Калманова Е.Н. см. Науменко Ж.К.
 Капранов А.Н. см. Осипова И.А.
 Капранов Н.И. см. Блистинова З.А.
 Капранов Н.И. см. Каширская Н.Ю.
 Капранов Н.И. см. Лубская Т.В.
 Капранов Н.И. см. Пухальский А.Л.
 Капранов Н.И. см. Сухов М.Н.
 Каплан М.А. см. Афанасова Н.А.
 Капустина Т.Ю. см. Сухов М.Н.
 Караулов А.В., Климов Э.В. Изменение гуморальных и секреторных факторов защиты при иммунотерапии часто и длительно болеющих детей. 2, 85
 Каргаполов С.А. см. Тузанкина И.А.
 Кароли Н.А., Ребров А.П. Изменения функционального состояния эндотелия у больных бронхиальной астмой на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. 2, 13
 Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кабанова Н.Ф., Калашикова Е.А. Диагностическое значение непрямого метода определения панкреатической недостаточности эластазы-1 в стуле у больных муковисцидозом. 3, 57
 Каширская Н.Ю. см. Блистинова З.А.
 Каширская Н.Ю. см. Лубская Т.В.
 Каширская Н.Ю. см. Сухов М.Н.
 Климов Э.В. см. Караулов А.В.
 Кобякова О.С. см. Огородова Л.М.
 Кобяцкий А.В. см. Сухов М.Н.
 Ковалева С.В. см. Пунин А.А.
 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. 4, 23
 Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. 2, 9
 Кокаровцева С.Н. см. Лубская Т.В.
 Кокаровцева С.Н. см. Пухальский А.Л.
 Комарова В.П. см. Геппе Н.А.
 Копылев И.Д. см. Чикина С.Ю.
 Косарева О.А. см. Старостенко Е.В.
 Котляров П.М. см. Чикина С.Ю.
 Кукулина Г.М. см. Шмелев Е.И.
 Куприна Е.А. см. Гембицкая Т.Е.
 Лакшина Н.А. см. Ольбинская Л.И.
 Лебедева Е.С. см. Двораковская И.В.
 Левченко М.В. см. Жук Н.А.
 Лещенко И.В. Распространенность бронхиальной астмы в Свердловской области. 2, 50
 Лисицин М.Н. см. Геппе Н.А.
 Лисочкин Б.Г. см. Двораковская И.В.
 Лубская Т.В., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Шабалова Л.А., Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Кокаровцева С.Н. Клинический эффект длительного применения малых доз макролидов в комплексном лечении муковисцидоза у детей. 3, 41
 Лукина О.Ф. см. Лукьянов С.В.
 Лукьянов С.В., Духанин А.С., Середа Е.В., Лукина О.Ф., Белосусов Ю.Б. Патогенетическое обоснование применения фенспирида (эrespала) при бронхиальной астме у детей. 4, 59
 Макарова О.П., Шишкина Л.Н., Огиренко А.П., Насонова С.М., Чувакин С.Г. Клеточные реакции в легких при обострении хронических заболеваний органов дыхания. 2, 63
 Макарова С.А. см. Малахов А.Б.
 Малахов А.Б., Макарова С.А., Малахов М.А., Малышев В.С., Селиверстова Н.А. Новые возможности в лечении бронхообструктивного синдрома у детей. 4, 55
 Малахов А.Б. см. Геппе Н.А.
 Малахов М.А. см. Малахов А.Б.
 Малова Е.В. см. Овчаренко С.И.
 Малышев В.С. см. Малахов А.Б.
 Малышев В.С. см. Геппе Н.А.
 Малышев М.Е. см. Двораковская И.В.
 Миткина Е.Н., Гембицкая Т.Е., Желенина Л.А., Черменский А.Г., Орлов А.В., Доценко Е.К. Биоэлектрические свойства эпителия дыхательных путей у больных муковисцидозом. 3, 24
 Миткина Е.Н. см. Черменский А.Г.
 Мишин В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких: диагностика и лечение. 4, 40
 Моргенрот К. см. Эбсен М.
 Мудрик Н.Ф. см. Жук Н.А.
 Насонова С.М. см. Макарова О.П.
 Науменко Ж.К., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Неклюдова Г.В., Калманова Е.Н., Чучалин А.Г. Муковисцидоз взрослых: состояние кардиореспираторной системы. 4, 28
 Неклюдова Г.В. см. Авдеев С.Н.
 Неклюдова Г.В. см. Науменко Ж.К.
 Некрасов Е.В. см. Стрелис А.К.
 Непомнящая Е.М., Босенко С.Ж.-П. Злокачественные мезотелиомы плевры. 4, 65
 Новикова Л.Н. см. Федорова Т.А.
 Овчаренко С.И., Малова Е.В., Передельская О.А. Оценка клинической эффективности Халиксол в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. 1, 56
 Огиренко А.П. см. Макарова О.П.
 Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И., Абазова Ф.И., Петровская Ю.А., Сальников А.В. Некоторые аспекты резистентности к стандартной базисной терапии (результаты исследования в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой). 2, 69
 Олейник В.М. см. Бахлаев И.Е.
 Олейник Е.К. см. Бахлаев И.Е.
 Ольбинская Л.И., Белов А.А., Цветкова О.А., Лакшина Н.А. Влияние бронхообструктивного синдрома на показатели суточного мониторирования артериального давления. 2, 20
 Орлов А.В. см. Миткина Е.Н.
 Орлов А.В. см. Черменский А.Г.
 Орлова Г.П. см. Двораковская И.В.
 Осипова Г.Л. см. Чучалин А.Г.
 Осипова И.А., Блистинова З.А., Капранов А.Н., Пятова С.В. Опыт внутривенной антибактериальной терапии на дому у детей, больных муковисцидозом. 3, 27
 Павлов В.В. см. Афанасова Н.А.
 Пащикова Т.Л. см. Чикина С.Ю.
 Перемитин Г.Г. см. Стрелис А.К.
 Передельская О.А. см. Овчаренко С.И.
 Петрова Л.Е. см. Стрелис А.К.
 Петрова М.А. см. Гембицкая Т.Е.
 Петрова Н.В., Гинтер Е.К. Десятилетний опыт молекулярно-генетической диагностики муковисцидоза в МГНЦ РАМН. 3, 17
 Петровская Ю.А. см. Огородова Л.М.
 Петровский Ф.И. см. Огородова Л.М.
 Пискалова В.Н. см. Тузанкина И.А.
 Платоненкова А.А. см. Стрелис А.К.
 Поливах В.В. см. Стрелис А.К.
 Пономарева Ю.Ю. см. Старостенко Е.В.
 Приймак А.А. см. Калинина Е.Е.
 Прошин В.А. см. Блистинова З.А.
 Пухальский А.Л., Шабалова Л.А., Шмарина Г.В., Капранов Н.И., Кокаровцева С.Н. Использование нимесулида в лечении больных муковисцидозом. 3, 46
 Пухальский А.Л. см. Лубская Т.В.
 Пунин А.А., Старовойтов В.И., Ковалева С.В., Богачев Р.С. Итоги реализации положений GINA в практическое здравоохранение (6 лет работы Смоленска по антиастматической программе). 3, 69
 Пятова С.В. см. Осипова И.А.
 Радомский В.Т., Радомский Е.В. Оценка консервативного и оперативного лечения абсцессов легких с учетом имеющихся иммунных нарушений. 2, 59
 Радомский Е.В. см. Радомский В.Т.
 Ребров А.П. см. Кароли Н.А.
 Реджабаева Л.Ш. см. Коган Е.А.
 Репик В.И. Ультразвуковое исследование в комплексной диагностике заболеваний плевры и легких. 1, 37
 Сагиндикова Г.С. см. Коган Е.А.
 Салпагаров А.М. см. Старостенко Е.В.
 Сальников А.В. см. Огородова Л.М.
 Самойленко В.А. см. Зубков М.Н.
 Самсонова М.В. см. Чикина С.Ю.
 Секамова С.М. см. Коган Е.А.
 Селиверстова Н.А. см. Геппе Н.А.
 Селиверстова Н.А. см. Малахов А.Б.
 Селицкая Р.П. см. Старостенко Е.В.
 Семькин С.Ю. см. Сухов М.Н.
 Середа Е.В. см. Лукьянов С.В.
 Симоненко Е.В. см. Федорова Т.А.

Смирнова Е.А. см. Якушин С.С.
 Снегоцкая М.Н. см. Генне Н.А.
 Сологуб Т.С. см. Черменский А.Г.
 Старовойтов В.И. см. Пунин А.А.
 Старостенко Е.В., Селицкая Р.П., Салпагаров А.М., Иванова А.С., Пономарева Ю.Ю., Береснева Р.Е., Суменкова О.Н., Косарева О.А. Обоснование дифференцированного использования неспецифических патогенетических средств в комплексном лечении больных туберкулезом легких. 1, 12
 Степаненко Т.И. см. Федорова Т.А.
 Стрелис А.А. см. Стрелис А.К.
 Стрелис А.К., Янова Г.В., Перемитин Г.Г., Поливах 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. 4, 50
 Суменкова О.Н. см. Старостенко Е.В.
 Сухов М.Н., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Дроздов А.В., Кобяцкий А.В., Семькин С.Ю., Капустина Т.Ю. Кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта у больных муковисцидозом, осложненным циррозом печени и портальной гипертензией. 3, 50
 Татосян А.Г. см. Чикина С.Ю.
 Тузанкина И.А., Власова Е.В., Каргаполов С.А., Пискалова В.Н., Шершнев В.Н. Бактериальные лизаты топического применения в иммунореабилитации детей с нарушениями противоинфекционной защиты. 4, 68
 Убайдуллаев А.М., Узакова Г.Т. Распространенность бронхиальной астмы в Узбекистане. 2, 56
 Узакова Г.Т. см. Убайдуллаев А.М.
 Фаустова М.Е. см. Черменский А.Г.
 Федорова Т.А., Яблонский П.К., Буляница А.Л., Александрова Н.И., Илькович М.М., Новикова Л.Н., Симоненко Е.В., Степаненко Т.И. Возможность прогнозирования продолжительности жизни больных ИФА с целью уточнения показаний к трансплантации легких. 2, 25
 Филинчук О.В. см. Стрелис А.К.
 Царева Н.А. см. Авдеев С.Н.
 Цветкова О.А. см. Ольбинская Л.И.
 Цуканова Л.Г. см. Жук Н.А.
 Чазова И.Е. см. Авдеев С.Н.
 Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е., Сологуб Т.С., Орлов А.В., Миткина Е.Н., Желенина Л.А., Фаустова М.Е., Шабалин В.В. Изучение функции реснитчатого эпителия у больных муковисцидозом и хронической обструктивной болезнью легких. 3, 53
 Черменский А.Г. см. Миткина Е.Н.
 Чернеховская Н.Е. см. Чикина С.Ю.
 Черняев А.Л. см. Амелина Е.Л.
 Черняев А.Л. см. Чикина С.Ю.
 Черняк А.В. см. Амелина Е.Л.
 Черняк А.В. см. Науменко Ж.К.
 Чижиков В.В. см. Чикина С.Ю.
 Чикина С.Ю., Копылев И.Д., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Пашкова Т.Л., Чижиков В.В., Зборовская И.Б., Татосян А.Г., Чернеховская Н.Е., Глазков П.Б., Котляров П.М., Чучалин А.Г. Маркеры ранних стадий рака легкого у ликвидаторов Чернобыльской аварии. 1, 47
 Чувакин С.Г. см. Макарова О.П.
 Чучалин А.Г., Васильева О.С., Казакова Г.А., Осипова Г.Л., Батын С.З., Бабахин А.А. Аллергия к латексу у медицинских работников. 4, 14
 Чучалин А.Г. см. Авдеев С.Н.
 Чучалин А.Г. см. Воронин И.М.
 Чучалин А.Г. см. Зубков М.Н.
 Чучалин А.Г. см. Науменко Ж.К.
 Чучалин А.Г. см. Чикина С.Ю.
 Шабалин В.В. см. Черменский А.Г.
 Шабалова Л.А. см. Лубская Т.В.
 Шабалова Л.А. см. Пухальский А.Л.
 Шахтарина С.В. см. Афанасова Н.А.
 Шведова С.Г. см. Стрелис А.К.
 Шершнев В.Н. см. Тузанкина И.А.
 Шишкина Л.Н. см. Макарова О.П.
 Шмарина Г.В. см. Лубская Т.В.
 Шмарина Г.В. см. Пухальский А.Л.
 Шмелев Е.И., Куклина Г.М. Совершенствование лечения бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких. 1, 23
 Эбсен М., Моргенрот К. Ультроструктурные изменения ресничек при первичной цилиарной дискинезии. 4, 19

Эрдес С.И. см. Генне Н.А.
 Яблонский П.К. см. Федорова Т.А.
 Якушин С.С., Смирнова Е.А., Якушин К.С. Эффективность длительной терапии хронического обструктивного бронхита. 3, 73
 Якушин К.С. см. Якушин С.С.
 Янова Г.В. см. Стрелис А.К.
 Leder M. см. Nowak D.
 Mazerant P. см. Nowak D.
 Nowak D., Prozynski M., Pietras T., Stolarek R., Mazerant P., Leder M. Действие местного иммунокорректора со свойствами вакцины ИРС 19 на концентрацию перекиси водорода и активность миелопероксидазы в смывах из полости носа у больных с хроническим бронхитом. 1, 60
 Pietras T. см. Nowak D.
 Prozynski M. см. Nowak D.
 Stolarek R. см. Nowak D.

Обзоры

Авдеев С.Н., Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Интенсивная терапия при муковисцидозе взрослых. 3, 87
 Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Применение шкал оценки тяжести в интенсивной терапии и пульмонологии. 1, 77
 Акопов А.Л. Плевральный выпот при раке легкого. 4, 72
 Али-Риза А.Э., Самсонова М.В. К вопросу о радиационном раке легкого. 4, 78
 Амелина Е.Л. см. Авдеев С.Н.
 Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Глазков П.Б. Проблемы и достижения генной терапии муковисцидоза. 3, 107
 Волкова К.И., Кокосов А.Н. СПИД, наркомания и материнство. 2, 98
 Вудс Р. см. Коттакис Д.
 Глазков П.Б. см. Баранов В.С.
 Дворецкий Л.И. Внебольничные пневмонии у пожилых. Стратегия и тактика антибактериальной терапии. 4, 91
 Делла Сьоппа Д. см. Коттакис Д.
 Жаворонкова Е.Ю. Заболевания легких в период Великой Отечественной войны (на материале "Опыта советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг."). 1, 92
 Иващенко Т.Э. см. Баранов В.С.
 Клячкина И.Л. см. Синопольников А.И.
 Кобякова О.С. см. Огородова Л.М.
 Кокосов А.Н. см. Волкова К.И.
 Коттакис Д., Вудс Р., Ле Гросс В., Делла Сьоппа Д. Клиническая эффективность формотерола при отсутствии ответа на сальметерол. 4, 98
 Кронина Л.А., Самойленко В.А., Чучалин А.Г. Оптимальная тактика ведения и принципы лечения взрослых больных муковисцидозом в стационарных условиях. 3, 83
 Ле Гросс В. см. Коттакис Д.
 Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.И., Кобякова О.С. Сложная астма. 1, 94
 Петров В.И., Смоленов И.В., Смирнов Н.А. Роль и место комбинированной терапии препаратом серетид (сальметерол/флутиказон пропionate) в лечении бронхиальной астмы (обзор литературы). 3, 99
 Петровская Ю.И. см. Огородова Л.М.
 Петровский Ф.И. β_2 -агонисты короткого действия. Влияние на течение бронхиальной астмы и показатели смертности. 4, 87
 Петровский Ф.И. см. Огородова Л.М.
 Самойленко В.А. см. Авдеев С.Н.
 Самойленко В.А. см. Кронина Л.А.
 Самсонова М.В. см. Али-Риза А.Э.
 Синопольников А.И., Клячкина И.Л. Беротек Н — новая форма бесфреонового дозированного аэрозольного ингалятора. 2, 91
 Смирнов Н.А. см. Петров В.И.
 Смоленов И.В. см. Петров В.И.
 Соколов А.С. Фенспирид (Эреспал) в лечении обструктивных заболеваний легких. 1, 101
 Чучалин А.Г. см. Авдеев С.Н.
 Чучалин А.Г. см. Кронина Л.А.
 Яковлев С.В., Яковлев В.П. Применение левофлоксацина в пульмонологии. 3, 76
 Яковлев В.П. см. Яковлев С.В.

Лекции

Абрикосова С.М. см. Власов П.В.
 Архипов В.В. см. Цой А.Н.

Балаболкин И.И. Применение антигистаминных препаратов при острых аллергических состояниях у детей. 2, 107
 Верткин А.Л., Прохорович Е.А. Возможности клинического применения ровамицина. 2, 110
 Власов П.В., Абрикосова С.М. Рентгенодиагностика туберкулеза органов дыхания. 4, 103
 Дворецкий Л.И. Пожилой больной хронической обструктивной болезнью легких. 1, 105
 Зорина Е.А., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Осипова И.А. Современные методы диагностики и диагностические критерии муковисцидоза. 3, 124
 Капранов Н.И. см. Зорина Е.А.
 Каширская Н.Ю. см. Зорина Е.А.
 Княжеская Н.П. Комбинированный препарат "симбикорт" и его место в терапии бронхиальной астмы. 4, 118
 Осипова И.А. см. Зорина Е.А.
 Прохорович Е.А. см. Верткин А.Л.
 Танненбаум Э.-Л. Физиотерапия (лечебная физкультура и кинезитерапия) у больных муковисцидозом. 3, 110
 Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакодинамика стимуляторов β_2 -адренергических рецепторов. 4, 112
 Galiotta L.J.V. см. Romano L.
 Kapranov N. см. Romano L.
 Kashirskaya N. см. Romano L.
 Romano L., Kapranov N., Kashirskaya N., Zegarra-Moran O., Galiotta L.J.V. Корреляция генотипа с фенотипом у больных муковисцидозом. 3, 115
 Rudmann M.A. 100 лет заместительной панкреатической терапии: история создания препарата Панкреон (Панкреон). 3, 120
 Zegarra-Moran O. см. Romano L.

Рецензии

Клячкин Л.М. Рецензия на книгу "Pulmonary rehabilitation". 1, 118

Заметки из практики

Калиниченко Г.А. см. Трубников Г.В.
 Кравченко Н.Д. см. Трубников Г.В.
 Трубников Г.В., Калиниченко Г.А., Шарапов В.В. Хронический констриктивно-экссудативный перикардит у больного активным туберкулезом легкого; трудности диагностики. 2, 118
 Трубников Г.В., Кравченко Н.Д., Шарапов В.В. Пневмония и плеврит как клинические маски тромбоэмболии легочной артерии при болезни Мондора. 1, 122
 Шарапов В.В. см. Трубников Г.В.

Рефераты

Орлов С.В. см. Стельмах Л.В.
 Сесь Т.П. см. Стельмах Л.В.
 Стельмах Л.В., Сесь Т.П., Орлов С.В. Определение уровней онкомаркеров для оценки эффективности проводимого лечения при раке легкого. 1, 125

Дискуссии

Борисова О.Н., Вeneвцева Ю.Л., Мельников А.Х., Хадарцев А.А. Особенности внутрисердечной гемодинамики при заболеваниях органов дыхания и аллергиях. 2, 114
 Вeneвцева Ю.Л. см. Борисова О.Н.
 Мельников А.Х. см. Борисова О.Н.
 Хадарцев А.А. см. Борисова О.Н.

Юбилей

Дидковский Н.А. (к 60-летию со дня рождения). 2, 122
 К 60-летию со дня рождения Н.И.Капранова. 3, 127
 К 100-летию со дня рождения Б.М.Шершевского. 4, 123
 К 75-летию юбилею Л.Д.Сидоровой. 4, 124

Опечатка к №4 за 2001 г., стр.14

В статье "Аллергия к латексу у медицинских работников" пропущена фамилия одного из авторов. Следует читать:

А.Г.Чучалин, О.С.Васильева, Г.А.Казакова, С.З.Батын, А.А.Бабахин
 Редакция приносит автору свои извинения

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Редактор номера С.Ю.Каганов
 Редактор С.Н.Авдеев
 Корректор Т.Д.Малышева

Компьютерная верстка В.И.Рохлин
 Художественный редактор П.П.Ефремов

Подписано в печать 10.04.2002. Формат 84x108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12,5.
 Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1—1300). Заказ 174.

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

Беротек® Н

дозированный аэрозоль



Беротек® :

- один из наиболее часто применяемых бронхолитиков в России
- быстрое и мощное бронхолитическое действие
- выраженный бронхолитический эффект

Новая форма – Беротек® Н:

- бесфреоновый дозированный ингалятор
- не разрушает озоновый слой Земли
- безопасен для окружающей среды

Беротек® Н:

полностью идентичен Беротеку® по

- действующему веществу
- по мощности и скорости наступления эффекта



Беротек® Н (Berotec®N) фенотерол, бронходилататор из группы селективных β_2 -адреномиметиков.

Показания: симптоматическое лечение бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита. Режим

дозирования: одна-две ингаляционные дозы на прием, но не более 8 доз в день. **Форма выпуска:** дозированный аэрозоль, баллон 10 мл (200 доз), 100 мкг/доза. **Противопоказания:** гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардия. Гиперчувствительность к фенотерола гидробромиду или неактивным компонентам дозированного аэрозоля. **Побочные эффекты:** наиболее часто – мелкий тремор скелетных мышц, нервозность, тахикардия, головокружение, головная боль и сердцебиение.

Более подробная информация приведена в инструкции к препарату.

Регистрационное удостоверение ПН $\times$ 011310/01-1999. Дата регистрации: 10.08.1999.

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**

Серетид[™] Мультидиск[™]

Сальметерол/флутиказона пропионат

Подписной индекс - 73322

Для организаций 80642

Контроль астмы дающий



00346611



- Полный контроль бронхиальной астмы с помощью одного ингалятора
- Уменьшение тяжести симптомов с первого дня лечения
- Комплементарность действия компонентов, позволяющая контролировать астму более низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов
- Высокий профиль безопасности
- Уникальная система

доставки с точным счетчиком доз

- Удобная схема дозирования: по одной ингаляции два раза в день
- Повышение приверженности пациентов терапии бронхиальной астмы
- Улучшение качества жизни
- Снижение стоимости лечения по сравнению с одновременным применением сальметерола и флутиказона в отдельных ингаляторах



Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство GlaxoSmithKline по адресу:

Россия, 117418 Москва,
ул. Новочеремушкинская, 61,
тел. (095) 777 8900,
факс (095) 777 8901.



GlaxoSmithKline